

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação  
Universidade do Porto

# A Doença Celíaca de Hoje



*“...um longo caminho a desbravar...  
...um desafio para o século XXI”*

Monografia elaborada por: Marisa de Almeida Oliveira  
Ano Lectivo 2001 / 2002

***«Controlar a alimentação é a parte principal do tratamento... a ingestão de farináceos deve ser reduzida... e se o doente puder ser curado, há-de sê-lo através da dieta...»***

***(Samuel Gee, 1888)***

*Os meus mais sinceros agradecimentos:*

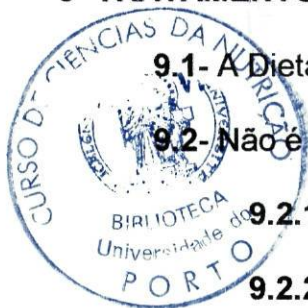
à Dr<sup>a</sup> Elizabeth Marques, minha orientadora de estágio, e ao Dr. Miguel Costa, por todo o tempo, todo o empenho, dedicação e amizade demonstrados, por toda a ajuda que me prestaram para a realização da monografia;

à Dr.<sup>a</sup> Diana Silva e ao Dr. Jorge Amil Dias, por toda a boa vontade e simpatia que tiveram, disponibilizando-se na leitura e orientação da minha monografia. Por toda a experiência e conhecimento que me transmitiram, o meu muito obrigado.

## ÍNDICE



	Páginas
<b>1- RESUMO</b> .....	1
<b>2- INTRODUÇÃO</b> .....	2
<b>3- UM POUCO DE HISTÓRIA</b> .....	4
<b>4- ETIOLOGIA E PATOGÉNESE</b> .....	6
4.1- Doença celíaca – uma intolerância permanente ao glúten.....	6
4.2- O glúten – proteínas e peptídeos tóxicos.....	7
4.3- Imunogenética – um terreno movediço.....	12
<b>5- EPIDEMIOLOGIA</b> .....	15
5.1- Tendência actual em Portugal e no Mundo.....	15
5.2- Incidência/Prevalência.....	16
5.3- Idade/Sexo.....	17
5.4- Conceitos em evolução.....	17
<b>6-QUADRO CLÍNICO: SERÃO OS CELÍACOS TODOS IGUAIS?</b> .....	18
<b>7- PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS E COMPLICAÇÕES</b> .....	22
<b>8- DIAGNÓSTICO</b> .....	25
8.1- Critérios clínicos.....	25
8.2- Critérios laboratoriais.....	27
8.2.1- Anticorpos anti-gliadina (AAG).....	29
8.2.2- Anticorpos anti-reticulina (AAR).....	30
8.2.3- Anticorpos anti-endomísio (AAE).....	30
8.2.4- Anticorpos anti-transglutaminase-tecidual(AATt).....	31
8.3- Critérios histológicos – a biópsia jejunal.....	31



<b>9- TRATAMENTO</b> .....	34
<b>9.1- A Dieta Isenta de Glúten</b> .....	34
<b>9.2- Não é fácil ser celíaco – ponto de vista</b> .....	41
<b>9.2.1- Adesão à dieta isenta de glúten no adolescente</b> .....	41
<b>9.2.2- Ingestão involuntária de glúten</b> .....	42
<b>9.2.3- Condicionantes económicas, religiosas e/ou culturais</b> ....	44
<b>10- O DOENTE CELÍACO: LEGISLAÇÃO PARA QUANDO?</b> .....	45
<b>11- ANÁLISE CRÍTICA</b> .....	48
<b>12- CONCLUSÃO</b> .....	49
<b>13- BIBLIOGRAFIA</b>	
<b>14- ANEXOS</b>	

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AAE** – Anticorpos Anti-Endomísio;

**AAG** – Anticorpos Anti-Gliadina;

**AAR** – Anticorpos Anti-Reticulina;

**AATt** – Anticorpos Anti-transglutaminase-tecidual;

**CE** – Comunidade Europeia;

**DC** – Doença Celíaca;

**DH** – Dermatite Herpetiforme;

**DII** – Doença Inflamatória Intestinal;

**DM Tipo 1** – Diabetes Mellitus Tipo 1;

**ELISA** – Enzyme Linked Imunosorbent Assay;

**ESPGAN** – European Society Paediatric Gastroenterology and Nutrition;

**FAO** – Food Agriculture Organization;

**HLA** – Human Leukocyte Antigen;

**IgA** – Imunoglobulinas do Tipo A;

**IgE** – Imunoglobulinas do Tipo E;

**IgG** – Imunoglobulinas do Tipo G;

**IgM** – Imunoglobulinas do Tipo M;

**IRS** – Imposto sobre o Rendimento de Pessoas Singulares;

**LIE** – Linfócitos Intraepiteliais;

**OMS** – Organização Mundial de Saúde;

**ppm**- partes por milhão;

**SU-BPM** – Subunidades de Baixo Peso Molecular;

**SU-APM** – Subunidades de Alto Peso Molecular;

## 1 – RESUMO

A **Doença Celíaca (DC)** é uma enteropatia sensível ao glúten, caracterizada por uma lesão na mucosa intestinal de indivíduos geneticamente susceptíveis. Esta doença pode surgir em qualquer idade, desde que o glúten, presente em cereais como o trigo, a cevada, o centeio e a aveia, já tenha sido introduzido na alimentação.<sup>(1, 2, 3)</sup>

Nos últimos anos tem-se assistido a um notável avanço nas investigações sobre esta doença, que culminaram em novos e importantes dados sobre a mesma.<sup>(1, 4)</sup>

A reconhecida heterogeneidade de apresentação clínica da DC constitui, em determinados casos, uma entrave ao diagnóstico precoce desta doença bem como ao conhecimento da sua verdadeira epidemiologia, embora o desenvolvimento de novos testes de rastreio da DC (marcadores serológicos) tenha constituído uma preciosa ajuda neste sentido, possibilitando o estabelecimento mais fiável da epidemiologia desta doença, cuja prevalência é elevada e variável segundo diferentes áreas geográficas.<sup>(1, 4)</sup>

A dieta isenta de glúten constitui o tratamento base da DC e a única forma disponível e eficaz de prevenir as complicações associadas a esta doença. Esta dieta deverá ser seguida durante toda a vida, embora se verifique um grau variável de adesão à mesma, sobretudo em determinadas faixas etárias, principalmente na adolescência.<sup>(2, 5, 6, 7)</sup>

Embora seja de reconhecer a grande variedade de géneros alimentícios "sem glúten" que hoje estão disponíveis no mercado, destinados especialmente a estes doentes, não existe ainda no nosso país uma legislação que defina o teor em glúten permitido no fabrico destes géneros.<sup>(8, 9)</sup>

## 2 - INTRODUÇÃO

A alimentação representa, acima de tudo, fonte de vida, pois dela dependem a sobrevivência e a saúde humanas. O "pão-nosso de cada dia", simbolizando o sustento diário das populações é não apenas a expressão que patenteia a necessidade vital do Homem em se alimentar, mas também o reflexo do papel central dos cereais como base da alimentação humana.

Todavia, numa altura em que se assiste a um aumento significativo da incidência de doenças crónicas imputáveis a determinados alimentos e/ou práticas alimentares, é pertinente colocar a questão da seguinte forma: a alimentação poderá ser somente encarada como fonte de saúde ou também de doença? Serão apenas os contaminantes alimentares a ameaça à saúde, ou os constituintes naturais dos próprios alimentos poderão ser nocivos para determinados indivíduos geneticamente susceptíveis como, por exemplo, os celíacos? Para estes, os cereais limitar-se-ão a alimentos ricos em hidratos de carbono complexos, fontes preferenciais de energia, ou constituirão sobretudo "tóxicos"? De que modo o glúten, presente em alguns cereais (trigo, centeio, cevada e aveia) constitui uma agressão à mucosa intestinal de tais indivíduos? Que alimentação seguir? Que soluções e alternativas alimentares tomar?

É hoje perfeitamente claro que a DC é crónica, multisistémica e multifactorial, encerrando três componentes principais: ambiental (glúten), imunológica (activação de células T) e genética (predisposição individual).<sup>(1, 4)</sup>

Nos últimos anos, diversos estudos epidemiológicos a par de investigações *in vivo* e *in vitro*, confirmaram o papel dos referidos cereais na patogénese desta doença. A constatação destes cereais como "tóxicos" e conseqüentemente "proibidos" na alimentação do doente celíaco, conduziu à necessidade de

desenvolver e/ou aprofundar técnicas que relacionassem a exposição ao glúten e/ou às suas proteínas e peptídeos com o aparecimento de lesões intestinais nestes doentes. Foram assim identificadas várias "fracções agressoras" do glúten. Simultaneamente, alguns dados acerca da maior incidência desta doença em determinadas regiões/populações onde o consumo dos cereais implicados é maior, veio reforçar a relação encontrada. <sup>10-13</sup> (10, 11, 12, 13)

Embora não se conheça a verdadeira prevalência da DC, o que se deve ao amplo espectro da intolerância permanente ao glúten e sobretudo à sua apresentação frequentemente atípica, esta parece ser uma das doenças gastrointestinais mais frequentes. Por conseguinte, o seu diagnóstico precoce é fundamental, embora seja mais difícil nestes casos atípicos mais comuns da idade adulta. (1, 4, 14)

É-se celíaco toda a vida. Não se conhece até hoje a cura para esta doença. Sendo assim, e uma vez que não existe, nos nossos dias, qualquer possibilidade de intervenção ao nível da genética e tendo-se consciência que os mecanismos imunológicos da doença não estão ainda totalmente esclarecidos, há que lançar um olhar atento ao factor alimentação – **A DIETA ISENTA DE GLÚTEN** – pedra angular no tratamento da DC, constituindo também um factor protector no aparecimento das complicações tardias desta doença, entre as quais as neoplasias surgem como as mais sérias. (2, 4, 6)

### 3 – UM POUCO DE HISTÓRIA...

A primeira descrição da DC surgiu entre o primeiro e segundo séculos Depois de Cristo, com um contemporâneo dos antigos médicos gregos, conhecido por Aretaeus ou Aretaios da Capadócia. <sup>(2, 14, 15)</sup> Nos seus escritos, Aretaeus aplica a palavra grega *Koliakos*, que significava “aqueles que sofrem do intestino”, da qual derivou a palavra “celíaca”. Embora as suas observações levem a pensar que Aretaeus intuiu, em grande parte, a causa da DC, a descrição clássica da mesma é atribuída ao médico Samuel Gee, em 1888. <sup>(2, 15, 16)</sup> Este utilizou o mesmo termo “Afecção Celíaca” para dar a conhecer uma informação clínica mais detalhada sobre a doença, particularmente em crianças, a qual constituiu um grande avanço sobre o tema, abrindo portas para as novas descobertas do século XX. Nas suas descrições, Samuel Gee considerou que “controlar a alimentação é a parte principal do tratamento...a ingestão de farináceos deve ser reduzida...e se o doente puder ser curado, há-de sê-lo através da dieta” e questionou: “... Erros da dieta podem ser a causa, mas que erros?”. <sup>(2, 15)</sup>

Durante a primeira parte do século XX e nos anos que se seguiram, os pediatras foram os que mais se dedicaram ao tratamento e procuraram encontrar a causa desta doença. Assim, em 1908, o pediatra Clearly Herter publicou uma monografia sobre a DC na infância, que ficou por muito tempo conhecida por “Doença de Gee-Herter”. <sup>(2, 15, 16)</sup>

Em 1921, Frederick Still, chamou a atenção para os danos do pão nesta doença e Howland desenvolveu o tema, atribuindo aos hidratos de carbono o papel prejudicial na mesma. <sup>(17)</sup>

Porém, mantinham-se as grandes interrogações: “ Qual a causa da doença? Que substância alimentar a provocaria?”. Na verdade, até então,

nenhum destes autores atribuiu ao glúten, descoberto por Jacopo Bartolomeu Beccari em 1728, o papel desencadeador da DC. <sup>(15)</sup> Aliás, levou mais de 60 anos, a partir de Samuel Gee, para se chegar a esta conclusão. Com efeito, foi durante a 2ª Guerra Mundial que o pediatra holandês Dicke, juntamente com Weijers e Van de Kamer, fizeram uma descoberta fundamental para o tratamento da DC em crianças e adultos. <sup>(2, 14, 15)</sup> O corte no fornecimento de alimentos, imposto pelos alemães à Holanda, reduziu drasticamente a entrada de cereais no país, o que obrigou a uma dieta isenta de glúten. Estava dado o primeiro passo para o estabelecimento da relação entre o consumo de cereais (trigo, centeio, cevada e aveia) e a patogénese da DC. É a esta conclusão que chega Dicke, ao verificar uma melhoria visível dos doentes celíacos com a redução do consumo dos referidos cereais, não obstante a enorme escassez de alimentos. <sup>(2, 15, 17)</sup> Esta descoberta foi confirmada e desenvolvida por uma equipa em Birmingham (Inglaterra), <sup>(14, 15)</sup> da qual fez parte Charlotte M. Anderson. Ao extraírem o amido, em laboratório, entre outros componentes da farinha de trigo, provaram ser o glúten a fracção tóxica causadora da lesão ao nível da mucosa do intestino delgado, conforme constatação do médico John W. Pauley. Este forneceu a primeira descrição da lesão histológica característica da DC em adultos com esta patologia. <sup>(2, 15, 17)</sup> A importância deste achado aumentou, quando um oficial americano, Crosby, e um engenheiro, Kugler, desenvolveram um aparelho com o qual se efectua, ainda hoje, com pequenas alterações, a biópsia intestinal. <sup>(14)</sup> A divulgação e o aperfeiçoamento das cápsulas de biópsia per-oral (cápsula de Crosby) permitiram um diagnóstico mais fácil, bem como avanços no que respeita à etiopatogenia e ao tratamento da doença. Por tudo isto, desde 1950, a base de tratamento dos doentes celíacos tem sido a dieta isenta de glúten. <sup>(2, 15)</sup>

Em 1969, foi realizada a primeira Conferência Internacional que levou à definição de DC. Nesta altura, a ESPGAN propôs critérios mais específicos de diagnóstico. (14, 16)

Homes *et al.* chamaram a atenção para o papel protector da dieta isenta de glúten no desenvolvimento de doença maligna, e Marsh definiu as características moleculares e imunológicas da DC. (14, 15)

## 4 – ETIOLOGIA E PATOGÉNESE

### 4.1 – Doença Celíaca – Uma intolerância permanente ao glúten

A DC, também designada por enteropatia sensível ao glúten, esteatorreia idiopática, "sprue celíaco", "sprue não tropical" ou celiaquia, é uma intolerância permanente ao glúten que condiciona, em indivíduos geneticamente susceptíveis, e segundo mecanismos imunológicos, uma lesão característica mas inespecífica da mucosa duodeno-jejunal que corresponde a uma atrofia vilositária (total ou parcial), hiperplasia das criptas e infiltração linfocitária, quando o glúten faz parte da dieta. (3,18) Consequentemente, verifica-se malabsorção dos nutrientes e desnutrição com repercussão clínica e funcional variável, dependendo de vários factores ainda não totalmente identificados, mas entre os quais se destacam a idade e a situação fisiopatológica do indivíduo. (1, 2, 17)

A DC pode surgir em qualquer idade, desde que o glúten já faça parte da alimentação, preconizando-se a sua introdução somente a partir dos 6 meses de idade. (1, 2, 3)

A exclusão do glúten da dieta é acompanhada de recuperação histológica e remissão clínica e, quando este é reintroduzido, reproduz-se a atrofia vilositária.

(18)

Trata-se de uma doença crónica, ou seja, o doente celíaco é um permanente intolerante ao glúten. Mas ser-se intolerante ao glúten não é o mesmo que ser-se alérgico, embora a confusão entre estas duas situações clínicas seja frequente. A alergia ao glúten constitui uma entidade clínica distinta e que nada tem a ver com a intolerância ao glúten e, portanto, com o diagnóstico de DC. Intolerância não é alergia! <sup>(2, 19)</sup> A intolerância alimentar consiste numa reacção adversa do organismo desencadeada por reacções tóxicas, farmacológicas, metabólicas ou outras, aos alimentos. No caso concreto de DC, esta substância é o glúten presente em certos cereais, ocorrendo uma reacção imunitária do organismo que envolve a mucosa intestinal, não se tratando, portanto, de uma reacção alérgica. Em contrapartida, a alergia alimentar manifesta-se através de mecanismos imunológicos, mediados por anticorpos específicos/imunoglobulinas (especialmente do tipo IgE). Esta reacção ocorre de forma evidente após o consumo de um determinado alimento, contrariamente à intolerância alimentar que leva algum tempo a manifestar-se. <sup>(19)</sup>

#### 4.2 - O Glúten – Proteínas e Peptídeos Tóxicos

Remonta aos primórdios da civilização o cultivo de cereais, entre eles o trigo, conhecido no fabrico de um dos mais antigos alimentos: o pão. Os cereais constituem, ainda hoje, o alimento base da maioria das populações, sendo os mais utilizados na alimentação humana: o trigo, o centeio, o milho, o arroz, a cevada e a aveia. São amplamente usados na indústria alimentar, no fabrico de

farinhas, massas (pastas), cereais de pequeno-almoço, bolachas, biscoitos, e tantos outros produtos cerealíferos que chegam à nossa mesa diariamente, assim como em certas bebidas, não esquecendo a sua aplicação na indústria farmacêutica e cosmética. Importa, contudo, destacar a "toxicidade" de quatro deles- trigo, cevada, centeio e, em menor grau, a aveia- por conterem em comum aquilo que se considera ser o factor patogénico da DC- o glúten (designação genérica para o conjunto complexo e heterogéneo de proteínas insolúveis em água, responsável pelas propriedades de viscosidade e elasticidade das massas, que tornam os cereais panificáveis). <sup>(2, 6, 10)</sup> São, por conseguinte, os cereais "proibidos" na dieta do celíaco. Embora no caso da aveia não exista um consenso sobre a sua toxicidade, uma vez que alguns trabalhos publicados são contraditórios, esta será colocada ao lado dos outros cereais proibidos. <sup>(10, 20, 21)</sup> Outros cereais, como o milho, o arroz, o trigo-sarraceno, o sorgo e o painço, são perfeitamente "inofensivos" para a mucosa intestinal do doente celíaco por não conterem na sua composição o referido componente. <sup>(2, 6, 10, 13)</sup>

Tomando como exemplo a anatomia do grão de trigo, idêntica à de outros cereais (ver Anexo 1 - Figura 1), <sup>(22)</sup> já que foram as proteínas deste cereal que tiveram particular investigação, pode constatar-se que este apresenta a seguinte estrutura: o farelo (camada exterior ou de revestimento), o gérmen (ou embrião) e o endosperma. Apesar da visível complexidade da estrutura, as diferentes substâncias que dela fazem parte não estão igualmente implicadas na agressão à mucosa intestinal do celíaco. Na verdade, é no endosperma que, para além do amido (inofensivo), se encontra o **glúten**, constituindo cerca de 90% das proteínas do endosperma e, sendo insolúvel em água, pode ser separado do amido por lavagem da farinha original. <sup>(2, 6, 15, 22)</sup>

Assim, os primeiros estudos de análise à constituição do glúten basearam-se em características físico-químicas das proteínas que dele fazem parte, respectivamente a extractibilidade e solubilidade em diferentes solventes. Ficaram distintas duas fracções: as **gluteninas** (insolúveis em álcool a 70º e responsáveis pela elasticidade da massa obtida com os cereais) e as **prolaminas** (solúveis em álcool a 70º e responsáveis pela extensibilidade da massa obtida com os cereais). Estas últimas parecem merecer particular destaque, na medida em que se considera ser a este nível que provavelmente se encontra a quase totalidade das fracções com efeito agressor sobre a mucosa intestinal do doente celíaco. <sup>(6, 10, 15)</sup>

As prolaminas são misturas complexas de proteínas, ricas em prolamina e glutamina, que constituem uma reserva de azoto e aminoácidos necessária à germinação do grão de cereal. <sup>(6, 10)</sup>

A cada um dos cereais implicados na génese das lesões intestinais, corresponde uma prolamina específica cuja designação é, respectivamente: gliadina (no trigo), secalina (no centeio), hordeína (na cevada) e avenina (na aveia). <sup>(10, 23)</sup> Verifica-se que o teor em prolaminas e proteínas nos cereais mencionados é variável (ver Anexo 2 – Quadro 1). <sup>(23)</sup>

De facto, na aveia, as prolaminas representam uma menor percentagem comparativamente às dos outros cereais, especialmente no trigo. Questiona-se se será esta diferença a origem de uma melhor tolerância à aveia pelos celíacos. <sup>(10,)</sup>

Pese embora o esforço considerável que foi feito, desde a descoberta de Dicke, para identificar as fracções eventualmente tóxicas presentes nos cereais, a comprovação desses efeitos não é fácil devido às limitações que se prendem sobretudo com as técnicas de demonstração *in vitro* disponíveis. <sup>(6)</sup> De notar que a aveia demonstrou inocuidade num grupo de doentes celíacos, sendo que

posteriormente, outros autores viriam contrariar tais resultados, a partir de estudos *in vitro*, vulgarmente quantificados em culturas de tecidos. <sup>(6, 10, 23)</sup> Por outro lado, a própria experimentação *in vivo* que consiste na observação, por biópsia, das alterações histológicas da mucosa jejunal do celíaco, levanta não só questões de ordem ética, como também outros obstáculos relacionados com a pobreza dos achados clínicos e das alterações laboratoriais com que muitos doentes reagem a curto prazo, quando confrontados com o glúten e/ou suas fracções. Apesar das dificuldades, os dados até hoje disponíveis têm demonstrado algumas das implicações das prolaminas e peptídeos do trigo, centeio, cevada e aveia na DC. <sup>(6, 23)</sup>

As primeiras experiências de Frazer *et al.* demonstraram que a toxicidade do glúten permanece após a sua hidrólise péptica, trípica e pancreática, o que sugeriu que esta toxicidade estaria também ligada a determinados peptídeos resultantes da hidrólise enzimática. <sup>(6, 10, 15)</sup> Posteriormente, várias pesquisas foram levadas a cabo para tentar identificar os peptídeos e as sequências de aminoácidos da molécula de gliadina, capazes de provocar lesão intestinal. A fracção solúvel em álcool- as gliadinas do trigo (proteínas monoméricas)- surgem como as prolaminas mais tóxicas, motivo pelo qual são as mais usadas na investigação das fracções agressoras. <sup>(6, 15)</sup> Estas prolaminas são classificadas, de acordo com a sequência de aminoácidos N-terminal e a mobilidade electroforética, em: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\delta$ ) e ómega ( $\omega$ ). Embora estudos pioneiros a este nível tenham indicado que a sua acção tóxica se limitava à sub-fracção  $\alpha$ -gliadina, investigações subsequentes (Wieser *et al.*) demonstraram que o poder tóxico se estende a todas as classes de gliadinas, assim como a outras variantes genéticas com baixo conteúdo de  $\alpha$ -gliadina. <sup>(10, 15)</sup> Também a

capacidade agressora de um grupo de  $\alpha$ -gliadinas, conhecido como A-gliadinas, ficou demonstrada *in vivo*.<sup>(10)</sup>

Posteriormente, Lundin *et al.*; analisando fracções purificadas de gliadinas da classe  $\alpha$  e  $\delta$ , verificaram que estas apresentavam capacidade de activação e proliferação de linfócitos T intestinais, em doentes celíacos.<sup>(citado em 10)</sup> Do mesmo modo, Ensari *et al.*, realizaram testes de provocação ao nível do recto de doentes celíacos, utilizando sub-fracções de  $\omega$ -gliadinas purificadas. Segundo os autores, esta classe de gliadinas parece desempenhar uma acção agressora específica ao nível da mucosa rectal destes indivíduos.<sup>(citado em 10)</sup>

Relativamente à fracção insolúvel em etanol- as gluteninas (proteínas poliméricas)- tudo indica que apresentam uma actividade tóxica moderada *in vitro*. Classicamente, estas proteínas são divididas em dois grupos, após redução das ligações dissulfureto intermoleculares: as sub-unidades de baixo peso molecular (SU-BPM) e as sub-unidades de alto peso molecular (SU-APM). Destas, apenas as primeiras parecem ser tóxicas.<sup>(10, 15)</sup>

Sabe-se que, quer as gluteninas quer as gliadinas, possuem importantes homologias, assim como as prolaminas dos outros cereais implicados. Por conseguinte, e para muitos autores, parece razoável assumir que a toxicidade dos cereais implicados na DC está relacionada com esta homologia de estrutura, com especial relevo para o conteúdo em resíduos de prolina e glutamina.<sup>(6, 10, 15)</sup>

Admite-se existir vários peptídeos tóxicos implicados na agressão à mucosa intestinal do celíaco, sendo também de notar certas semelhanças na sequência dos seus aminoácidos (ver Anexo 3 – Quadro 2).<sup>(10)</sup>

Embora alguns autores não estejam de acordo no que respeita ao papel patogénico de alguns peptídeos, os resultados que foram sendo uniformemente

obtidos em diversos estudos permitem que haja unanimidade em afirmar que determinadas sequências de aminoácidos (a.a) desempenham um papel chave na patogénese da DC. <sup>(10, 15)</sup> O facto de determinadas sequências de a.a serem únicas nos cereais "tóxicos" e não estarem presentes nos cereais "inofensivos"; vem reforçar a ideia de que esta diferença pode ser uma possível justificação porque uns cereais são agressores e outros não. Na mesma linha de pensamento, as prolaminas da aveia voltam a ser motivo de interrogação, uma vez que se encontram pequenas diferenças na sequência de aminoácidos. A substituição de um a.a por outro fará a diferença? Serão estas pequenas diferenças estruturais que colocam a aveia num lugar tão polémico? <sup>(6)</sup>

É interessante verificar que, sequências de a.a semelhantes às da  $\alpha$ -gliadina foram reconhecidas na proteína do Adenovírus – 12. Este facto, aliado à elevada persistência de indicadores serológicos desta infecção em doentes celíacos, levou certos autores a admitirem que tais vírus entéricos pudessem estar implicados na patogénese da DC. Esta hipótese, embora curiosa, nunca foi claramente comprovada. <sup>(6, 13, 14)</sup>

#### 4.3 - Imunogenética – um terreno movediço

Não existem dúvidas de que na patogénese da DC intervêm, para além de factores ambientais, factores genéticos e imunológicos. Está claramente demonstrado que a enteropatia sensível ao glúten é uma doença adquirida com **base hereditária**, através da conhecida prevalência familiar aumentada em relação à população geral. <sup>(4, 24, 25, 26)</sup>

A DC parece ter uma origem poligénica, mas a associação mais forte até hoje encontrada é com o sistema HLA (Human Leukocyte Antigen), em especial

com a região HLA-classe II. <sup>(27, 28)</sup> Tudo indica que determinados alelos são mais determinantes na susceptibilidade à DC, como é o caso dos DQA1\*0501 e DQB1\*0201, encontrados frequentemente em doentes celíacos. <sup>(27)</sup> Note-se que, em todas as populações estudadas até à data, se observou que mais de 90% dos doentes celíacos eram portadores do mesmo heterodímero HLA-DQ2. <sup>(28)</sup> A associação do HLA-classe II com a DC tem sido explicada da seguinte forma: o peptídeo derivado da gliadina (ou de outra prolamina de cereal), que se admite estar implicado na activação imunológica, liga-se melhor ao dímero DQ da classe II quando o peptídeo contém a glutamina em substituição do ácido glutâmico. Tem sido proposto que a transglutaminase tecidual, uma enzima presente em níveis elevados nas células intestinais de doentes celíacos, converte a glutamina em ácido glutâmico, originando peptídeos capazes de estabelecer ligações com a molécula DQ2 que será apresentada aos linfócitos T. Estes podem desempenhar um papel importante como mediadores na variabilidade de apresentação clínica desta doença. <sup>(11, 25, 28)</sup>

Além dos genes HLA – DQ, foram descritos outros, tais como os HLA-DR (DR3, DR5 e DR7) que também parecem aumentar o risco de desenvolver DC. <sup>(25, 28)</sup> Contudo, o facto de se saber que cerca de 25 a 30% da população geral possui o heterodímero DQ2, levanta a hipótese de que outros genes fora da região HLA podem estar implicados na patogénese desta doença. <sup>(25, 28, 30, 31)</sup>

Sabe-se que a DC se manifesta por uma vasta gama de mecanismos humorais e celulares, que ainda não estão completamente esclarecidos.

No que se refere aos mecanismos de **imunidade humoral**, <sup>(32, 33)</sup> verifica-se que em doentes celíacos não tratados, a mucosa do intestino delgado é extensivamente infiltrada por plasmócitos. Estes, predominantemente do tipo IgA,

IgG e IgM, produzem anticorpos contra a gliadina do trigo ou outras prolaminas de cereais, que atravessam a mucosa pelo aumento da permeabilidade intestinal. Sugere-se que a formação de complexos (entre o anticorpo e a prolamina do cereal ou entre o anticorpo e os antigénios tecidulares reactivos) pode activar a cascata do complemento, assim como outros mecanismos efectores de dano tecidual (citoquinas). Uma outra hipótese envolve uma reacção celular de citotoxicidade, mediada por anticorpos anti-prolamina que reconhecem os peptídeos da prolamina na estrutura da mucosa intestinal. (10, 32, 33)

No que respeita aos mecanismos de **imunidade celular** (28, 32) implicados na DC, vários são os estudos de imunorregulação em modelos animais que sugerem o envolvimento de um mecanismo de hipersensibilidade retardada. Admite-se que os linfócitos T activados são responsáveis pelas alterações morfológicas na mucosa intestinal do doente celíaco após exposição ao glúten. Estas alterações têm início com a infiltração de Linfócitos intraepiteliais (LIE) e hiperplasia das criptas, prosseguindo com o aparecimento de plasmócitos na lâmina própria e com o incremento do número de outras células inflamatórias, segregação de citoquinas e mediadores inflamatórios. Dá-se um aumento da permeabilidade capilar e epitelial aos leucócitos, antigénios plasmáticos e entéricos, pelo que um número elevado de células inflamatórias e de citoquinas está envolvido nas reacções de citotoxicidade e na subsequente destruição da mucosa do intestino delgado. (14, 25, 32, 33)

Contudo, o mecanismo preciso pelo qual os linfócitos T actuam na patogénese da DC e a capacidade de regular a actuação dos subgrupos de linfócitos T e de anticorpos permanece por estabelecer. (25, 28, 32)

## 5 - EPIDEMIOLOGIA

## 5 - EPIDEMIOLOGIA

### 5.1 - Tendência Actual em Portugal e no Mundo

Relativamente à epidemiologia da DC, novos e importantes dados têm sido acrescentados. <sup>(4)</sup>

Enquanto que os primeiros estudos epidemiológicos se dirigiam somente à população pediátrica com um quadro clínico típico, os estudos dos últimos anos vieram demonstrar que a apresentação clínica da DC é mais heterogénea do que se admitia anteriormente, registando-se um aumento do número de formas atípicas (assintomáticas) mais comuns da idade adulta. <sup>(4, 16)</sup>

Definitivamente, os novos testes serológicos (AAE e AATt) possibilitaram um rastreio mais fidedigno para o estudo da epidemiologia da DC, levando à conclusão de que a prevalência desta doença é muito maior do que se supunha (embora se admita que a verdadeira prevalência possa estar ainda subestimada, o que se deve em grande parte à ampla variabilidade de apresentação clínica da DC). <sup>(34)</sup> No seu conjunto, os novos estudos epidemiológicos revelaram que a DC é uma das doenças gastrointestinais com base genética mais frequente da espécie humana, ocorrendo em 1 de cada 100 a 300 indivíduos na população mundial. <sup>(4, 14, 35, 36)</sup>

Embora a DC tenha sido descrita mais frequentemente na raça caucasiana e mais raramente na raça negra ou outras, estudos recentes têm vindo a atenuar tais diferenças, sugerindo-se que esta é uma doença comum, não apenas em populações europeias, mas também em países em desenvolvimento como o Norte de África, o Médio Oriente e a Índia. <sup>(4, 14, 37)</sup> A distribuição geográfica é variável e, aparentemente, parece estar relacionada com factores genéticos e ambientais. <sup>(14, 16, 35)</sup>

## 5.2 - Prevalência/ Incidência

A rara prevalência da DC, anteriormente descrita (décadas de 70-80) nos E.U.A, está hoje posta de parte, admitindo-se que esta doença é tão frequente nos E.U.A (1/250) como na Europa, na população geral. <sup>(13, 35, 38)</sup>

Um vasto estudo multicêntrico promovido pela ESPGAN, envolvendo 36 centros de 22 países, demonstrou que a média de incidência de DC na Europa é de 1 /1000 nados-vivos, com uma variação de 1/250 na Suécia e 1/4000 na Dinamarca. <sup>(13)</sup> Recentes estudos demonstraram também uma alta prevalência de DC na Itália (4,9 por 1000), <sup>(13, 39)</sup> sendo que Catassi *et al.* encontraram uma prevalência de DC subclínica ou silenciosa de 3,28 por 100, numa população de estudantes italianos sem sintomatologia. <sup>(13, 40)</sup>

Na Irlanda demonstrou-se que a prevalência das formas subclínicas de DC é de 1/250. <sup>(16, 41)</sup>

Em Portugal, através de testes de rastreio serológicos e casos diagnosticados em Centros de Pediatria, estima-se que a frequência de DC seja elevada, variando de 1/200-300. <sup>(14, 36)</sup>

Desde há muito que se admite o envolvimento da susceptibilidade herdada nesta doença. Assim, verifica-se que a incidência de DC em familiares de doentes celíacos é significativamente superior à incidência na população geral. Estudos realizados em familiares de doentes celíacos demonstraram um aumento da prevalência (10-20%) em descendentes do 1º grau de doentes celíacos, elevada concordância (70-75%) em gémeos monozigóticos e relativa concordância (30%) em gémeos que compartilham antigénios do HLA. <sup>(14, 25, 28)</sup>

### 5.3 - Idade e Sexo

A doença manifesta-se particularmente nas crianças, entre o 1º e o 5º ano de vida, com redução ou desaparecimento dos sintomas na adolescência e, segundo alguns autores, será tanto mais precoce quanto mais cedo forem introduzidos os cereais com glúten na alimentação. A relação criança/adulto encontrada é de 10/1, embora em certas áreas geográficas, como por exemplo na Irlanda, essa relação será apenas de 2/1. No adulto, o pico de incidência verifica-se entre a 3ª e 4ª décadas de vida, sendo que alguns autores apontam para uma distribuição bimodal, localizada na 4ª-5ª décadas no sexo feminino e na 5ª-6ª décadas no sexo masculino. <sup>(14, 16)</sup>

A incidência de DC é ligeiramente maior no sexo feminino. Aparentemente, a relação homem/mulher de 1/1 na infância passa a ser de 1/2 na idade adulta. Uma das explicações apontadas para esta diferença reside no facto de que a DC é mais frequente e facilmente diagnosticada na mulher, além de que nesta os défices de ferro ou cálcio são mais chamativos. <sup>(14)</sup>

### 5.4 - Conceitos em evolução

Admite-se a influência de factores ambientais na incidência de DC em diferentes países, embora seja ainda objecto de estudo. <sup>(13, 42, 43)</sup>

Alguns autores colocam a hipótese de que a ingestão de glúten na infância tem um papel importante no desenvolvimento desta doença, pelo que se sugere haver um certo paralelismo entre a incidência de DC e a ingestão de cereais com glúten (altura de introdução na dieta e quantidade consumida). Constatou-se, por exemplo, que a par de uma baixa ingestão de cereais nas crianças da Estónia

(duas vezes inferior) comparativamente às crianças de outros países europeus, se verifica uma menor frequência de DC na Estónia (0,37/1000 nados-vivos).<sup>(12)</sup>

Um outro factor ambiental apontado como tendo influência no desenvolvimento de DC é o aleitamento materno.<sup>(43, 44)</sup> Sabe-se que este constitui um factor protector contra a patologia gastrointestinal e infecciosa do recém-nascido. Dados de um estudo recente realizado na Suécia, sugerem que a amamentação prolongada da criança, enquanto lhe estão a ser introduzidos os cereais na alimentação, pode reduzir o risco de DC.<sup>(43)</sup> Segundo o mesmo estudo, as crianças amamentadas com idade inferior a 2 anos e cujo glúten já havia sido introduzido na sua alimentação, apresentavam uma incidência de 40% mais baixa de DC, sugerindo-se também a existência de uma correlação directa entre o aumento da quantidade de glúten consumido e o aumento da incidência desta doença. Por conseguinte, admite-se que os padrões alimentares em crianças podem ter uma forte influência na sua resposta imunológica, evitando ou conduzindo ao aparecimento de intolerâncias alimentares durante a vida futura.

## **6 – QUADRO CLÍNICO – SERÃO OS CELÍACOS TODOS IGUAIS?**

Hoje é perfeitamente reconhecido que a manifestação da DC é muito heterogénea, variando desde a síndrome de malabsorção clássica até às denominadas formas atípicas (ou monossintomáticas), assintomáticas ou latentes. É neste contexto que se pode afirmar que os celíacos não são todos iguais, pelo que se distinguirá, posteriormente, as formas de apresentação da doença na criança e no adulto. Assim, do ponto de vista clínico, destacam-se três apresentações da DC: típica ou "clássica", atípica ou "não-clássica" e latente.<sup>(1)</sup>

Relativamente à **forma típica**, e tal como se depreende pelo emprego do termo "clássica", esta forma corresponde à descrição conhecida em crianças diagnosticadas entre os 8 e os 24 meses de vida, depois da introdução do glúten na dieta. Esta é caracterizada por uma total atrofia vilositária e pela prevalência de sintomas gastrointestinais e/ou sinais clínicos que vulgarmente lhe estão associados, salientando-se: <sup>(1, 14, 45)</sup>

- diarreia crónica (o sintoma mais comum) de características malabsortivas, com fezes pastosas, volumosas, pálidas, aderentes, fétidas e mais ou menos brilhantes, dependendo do seu conteúdo em gordura;
- distensão/ dor abdominal ou mesmo obstipação;
- perda de apetite;
- vômitos (podem ocorrer em cerca de 1/3 dos doentes, sendo mais frequentes nos latentes);
- desnutrição com perda de "panículo adiposo" e de massa muscular, particularmente na região glútea, o que confere ao celíaco um aspecto característico, denominado "hábito celíaco";
- má evolução ponderal ou estatura-ponderal;
- alterações do humor/carácter (mais frequentemente irritabilidade, mau humor, tristeza, apatia, depressão).

Se a doença evolui sem tratamento, especialmente num pequeno número de crianças com idade inferior a 2 anos, a severidade dos sintomas pode culminar num quadro clínico designado de crise celíaca. <sup>(14)</sup> Este é caracterizado por uma desidratação hipotónica ou choque com alteração profunda do equilíbrio hidroelectrolítico e com distensão abdominal devida ao íleo paralítico (por hipopotasémia). São ainda de registar os edemas hipoproteinémicos e as

hemorragias cutâneas e/ou digestivas por défice de vitamina K. Esta situação exige intervenção urgente, com tratamento de choque, correcção dos défices e tratamento nutricional. <sup>(1, 14)</sup>

Em contrapartida, no adulto, ou mesmo no adolescente ou em crianças mais velhas, verifica-se que as **formas atípicas** são mais frequentes, em que as manifestações gastrointestinais são mais ténues ou estão ausentes (formas assintomáticas ou silenciosas) quando o glúten faz parte da dieta. Se bem que estas características diferem da DC clássica, a atrofia vilositária continua a estar presente nestas formas, definindo a doença. <sup>(1)</sup> Por outro lado, as manifestações extraintestinais dominam o quadro clínico e podem ser muito variadas. Este tipo de apresentação da doença afecta duas vezes mais indivíduos do sexo feminino do que masculino e, por vezes, só se manifesta no decurso de uma gravidez, ou pode nem chegar a manifestar-se. <sup>(1, 45)</sup>

O quadro seguinte (Quadro 3) constitui um resumo das manifestações atípicas maioritariamente descritas na DC. <sup>(16)</sup>

<b>Manifestações orais:</b>	<b>Manifestações hematológicas:</b>
Hipoplasia do esmalte dental Estomatite aftosa	Anemia ferropénica (Refractária ao tratamento com ferro) Anemia secundária ao défice de ácido fólico ou vitamina B12 (mais raramente)
<b>Manifestações neurológicas:</b>	Anemia megaloblástica Hipoesplenismo Hipoprotrombinemia
Polineuropatia Miopatia Parestesias com perda sensorial Ataxia cerebelosa Crises convulsivas Transtornos mentais ou de comportamento Epilepsia com calcificações cerebrais	<b>Manifestações hepáticas:</b>
	Hipertransaminasémia (a mais frequente) Hepatite criptogénica
<b>Alterações reprodutivas:</b>	<b>Manifestações ósseas:</b>
<b>Na Mulher:</b> Amenorreia Menarca tardia Menopausa precoce Esterilidade Abortos repetidos	Artrite Artralgias Osteoporose ou osteopenia Diminuição da massa óssea
<b>No Homem:</b> Impotência Atraso da maturação sexual Esterilidade	<b>Outras:</b> Baixa estatura isolada Diatese hemorrágica Alopecia areata Tetania (por alterações hidroelectrolíticas) Edemas (por hipoalbuminémia) Alterações da secreção pancreática (por défice de secreção intestinal de secretina e colecistoquinina)

**Quadro 3 – Principais apresentações atípicas da DC.** <sup>(16)</sup>

(Adaptado de: Cobo OM, Hernández AL, Capitán CF, Fernández FA, Rodríguez JJV. Enfermedad Celíaca del Adulto. Mazonca (Revista de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España 1999 Jun; (9): 8-12).

Finalmente, deve ser notado que a DC pode ser clinicamente **latente**, incluindo aqueles indivíduos que consomem glúten e não apresentam sintomatologia evidente, e em que a biópsia é frequentemente reveladora de uma histologia jejunal sem alterações compatíveis com DC. Esta forma de doença pode levar vários anos a manifestar-se e está fundamentalmente comprovada em familiares de 1º grau de doentes celíacos, em doentes com Dermatite Herpetiforme (DH) ou em doentes celíacos submetidos a testes de provocação com glúten durante longos períodos. <sup>(1, 16, 45)</sup>

## 7 – PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS E COMPLICAÇÕES

Diversas situações clínicas e patológicas têm sido relacionadas com a DC, particularmente aquelas que são de origem auto imune e que têm alta prevalência de HLA – DR3 e DQ2, estando descritas maioritariamente em adultos. <sup>(14, 16, 46)</sup>

Muitos trabalhos assinalam a coexistência da *Diabetes Mellitus (DM)* e DC. Sugere-se que a incidência de DC em indivíduos com DM tipo 1 é cerca de 50 vezes superior à da população geral. <sup>(16, 45, 47)</sup> Alguns dados demonstram que crianças e adolescentes com DM tipo 1 e DC não tratada têm um risco aumentado de desenvolverem hipoglicemias, comparativamente a doentes que apresentam somente a DM tipo 1. Coloca-se a hipótese de que as alterações da mucosa intestinal interferem com a absorção dos hidratos de carbono, admitindo-se que a introdução da dieta isenta de glúten pode reduzir a frequência destes episódios. <sup>(48, 49, 50)</sup>

Da mesma forma, está perfeitamente descrita a associação da DC com a síndrome de Down. Estudos recentes reconfirmam a maior prevalência e a existência de características clínicas da DC na síndrome de Down, comparativamente à população geral. <sup>(51, 52)</sup> Um estudo que relaciona estas duas patologias veio acrescentar que nas crianças com esta síndrome e com DC, os níveis plasmáticos de zinco parecem ser mais reduzidos. <sup>(53)</sup> Os autores admitem que os antigénios alimentares possam representar um estímulo contínuo para o sistema imune, nesta síndrome, e interferir com a resposta imunológica normal. As alterações da absorção intestinal podem, por sua vez, afectar a função endócrina, o desenvolvimento cerebral e as capacidades cognitivas.

A relação entre a DH e a DC é também uma das mais descritas. Trata-se de uma doença crónica, associada a alterações do sistema imune, caracterizada

pela formação de lesões cutâneas (pequenas "pápulas" ou "vesículas") pruriginosas. Sugere-se que esta patologia tenha a sua origem na lesão intestinal associada à DC, pois cerca de 2/3 dos doentes evidencia alterações histológicas do intestino delgado compatíveis com DC, sendo que a maioria responde à dieta sem glúten, juntamente com a farmacoterapia. (14, 16, 26, 54)

A relação entre a DC e a Doença Inflamatória Intestinal (DII), nomeadamente com a colite ulcerosa, tem sido descrita, bem como com a síndrome do cólon irritável, verificando-se um predomínio no sexo masculino e um maior envolvimento do cólon e intestino delgado alto. (14, 55)

Muitas outras associações têm sido descritas, incluindo o défice isolado de IgA e uma vasta gama de doenças neurológicas e psiquiátricas, tais como: epilepsia (com calcificações occipitais), ataxia cerebelar, manifestações neuromusculares e demência. (14, 54, 56)

Está descrita a associação de DC com o aparecimento de neoplasias várias, entre as quais o linfoma e o adenocarcinoma intestinais são os mais estudados. (16, 57, 58, 59) Segundo alguns autores, o linfoma intestinal é a causa de morte em cerca de 6% dos doentes celíacos. (14) Os doentes com DC latente constituem uma população de alto risco no desenvolvimento de malignidade. A associação com outras neoplasias (orofaringe, esófago, intestino delgado, mama) tem também sido descrita em doentes celíacos. (14, 54, 58)

Na DC não tratada, verifica-se que as complicações hematológicas e nutricionais denominam o quadro clínico. Assim, a desnutrição ocorre frequentemente associada à DC, com melhoria e remissão do quadro clínico, após seguimento da dieta isenta de glúten. (14, 60) Paradoxalmente, encontram-se descritos casos de diagnóstico de DC em crianças e adultos obesos. (61)

Estão ainda relatados casos de sobrecarga ponderal e obesidade associada à DC, em adolescentes submetidos à dieta isenta de glúten.<sup>(63)</sup> Algumas investigações são sugestivas da pobreza das escolhas alimentares de alguns adolescentes celíacos que seguem uma dieta isenta de glúten.<sup>(64)</sup> A ingestão desequilibrada em macronutrientes é frequente nesta faixa etária, contribuindo para o aparecimento de casos de sobrecarga ponderal ou mesmo obesidade. Em alguns casos, a ingestão de micronutrientes nesta faixa etária parece também ser desajustada.<sup>(64)</sup>

A redução da densidade mineral óssea constitui outra complicação relacionada com a DC. Foram frequentemente encontradas alterações significativas na composição óssea, em crianças, no momento do diagnóstico de DC.<sup>(65)</sup> A osteoporose constitui, igualmente, um achado comum em adultos com DC.<sup>(16)</sup> Constatou-se que a dieta isenta de glúten promove um aumento significativo da densidade mineral óssea nestes doentes, sobretudo a partir do primeiro ano de tratamento.<sup>(66)</sup>

Habitualmente, as complicações da DC surgem nos casos de diagnóstico e tratamento tardios, pelo que o prognóstico depende, essencialmente, da adesão à dieta isenta de glúten. Verifica-se que a grande maioria dos doentes celíacos responde positivamente ao tratamento (dieta sem glúten) que parece conferir efeito protector e preventivo no aparecimento de complicações, diminuindo o risco de doença maligna.<sup>(2, 4, 6, 14)</sup>

## 8 – DIAGNÓSTICO

O conhecimento da história natural da DC não tratada é muito limitado e de contornos imprecisos. Quando a doença é diagnosticada no adulto, é difícil precisar a data de início e a sua evolução. Por outro lado, tudo indica que o risco da não instituição da dieta isenta de glúten é diferente na criança e no adulto, sendo de pior prognóstico neste último. <sup>(14)</sup>

Actualmente, o diagnóstico da DC baseia-se em critérios clínicos, laboratoriais e histológicos, apostando-se na biópsia jejunal como metodologia de eleição. <sup>(18, 67)</sup> Na prática, não existe um tipo de rastreio *standard*. Se o doente apresenta um quadro clínico e/ou laboratorial suspeito de DC, deverá proceder-se de imediato à biópsia jejunal. <sup>(1, 18)</sup>

### 8.1 - Critérios clínicos

Toda a clínica do doente é de valorizar. Perante a suspeita de DC é necessário efectuar a **história clínica** detalhada do doente, com uma exploração cuidadosa do seu quadro clínico. <sup>(68)</sup>

Deve indagar-se acerca da possível existência de antecedentes familiares de intolerância ao glúten, com ou sem outras complicações ou doenças que lhe estão associadas. <sup>(68)</sup>

O **exame físico** do doente é um ponto importante, devendo valorizar-se o seu estado nutricional a partir da avaliação de parâmetros antropométricos, tais como: peso, comprimento/estatura, percentis e pregas cutâneas. Como vimos, a evidência de desnutrição e o atraso de crescimento são muito frequentes nas crianças celíacas, o que constitui uma suspeita importante da existência de malabsorção intestinal que poderá ser devida a alterações digestivas crónicas

próprias da DC. <sup>(1, 68)</sup> Por este motivo, analisar o tipo de fezes da criança pode orientar o diagnóstico, dado que na intolerância ao glúten estas são frequentemente do tipo esteatorréico (pálidas, fétidas, pastosas), assim como a palpação do abdómen da criança, tipicamente distendido. <sup>(1)</sup> Numa primeira fase, é ainda de atender ao estado de humor da criança, pois é frequente esta apresentar-se irritada, de mau humor marcado, apática, deprimida e/ou chorosa, embora nem sempre estes sinais possam ser sugestivos do diagnóstico. <sup>(1, 2, 17)</sup>

A realização da **história alimentar** detalhada do doente é essencial para compreender se o glúten está ou não presente na alimentação diária e, em caso afirmativo, em que alimentos e qual a idade da sua introdução. <sup>(68)</sup> Torna-se ainda importante averiguar o tipo de alimentação seguida nos últimos tempos, procurando uma relação com a ocorrência de diarreias (ocasionais ou crónicas). A história alimentar deve também contemplar o tipo de aleitamento da criança, dadas as evidências científicas relativamente ao papel protector do aleitamento materno na manifestação precoce de patologia intestinal, nomeadamente da DC. <sup>(43, 44)</sup> Pelo contrário, em doentes com um quadro clínico atípico, em que os sintomas não são maioritariamente intestinais e aparecem isolados, de que são exemplo a falta de apetite ou a baixa estatura em crianças, estabelecer o diagnóstico de DC não é fácil. Tais alterações podem ser resultantes de outras situações clínicas que não a DC. <sup>(1, 4, 14)</sup> Deste modo, a variabilidade de apresentação clínica da doença constitui um motivo suficientemente forte para que nunca se estabeleça o diagnóstico definitivo de DC somente com base na sintomatologia clínica do doente. É necessário recorrer aos testes laboratoriais e à biópsia intestinal, visando obter resultados concretos e válidos. <sup>(18, 67)</sup>

## 8.2 - Critérios laboratoriais

Os marcadores laboratoriais da DC incluem sinais de desnutrição secundária à malabsorção demonstrada a partir de determinados testes de rastreio, nomeadamente: hematológicos, testes de avaliação do processo digestivo/absorptivo (testes de tolerância oral e de permeabilidade intestinal) e serológicos. <sup>(14, 18)</sup>

Estes marcadores laboratoriais assumem um papel relevante no rastreio da DC, permitindo a orientação do diagnóstico. É relevante mas não decisivo. <sup>(18)</sup>

Assim, as **alterações do hemograma** são relativamente comuns na DC, podendo traduzir-se, por exemplo, numa anemia por défice de ferro e/ou ácido fólico ou, mais raramente, de vitamina B12. <sup>(14, 16, 69)</sup> Esta constitui, por vezes, o único achado laboratorial presente. Assim, deve prestar-se especial atenção a casos de anemia ferropénica refractária ao tratamento com ferro e, mais ainda, se houver simultaneamente positividade dos indicadores serológicos. A anemia microcítica é mais frequente e pode representar a maior suspeita de DC no adulto. <sup>(14)</sup>

A presença de **desequilíbrios electrolíticos** é também muito frequente, evidenciando a desnutrição associada a esta doença. O estudo bioquímico pode revelar valores reduzidos de alguns elementos como o cálcio, o potássio, o magnésio e outros como o ferro, o fósforo e o zinco, bem como acidose metabólica. Níveis baixos de proteínas, albumina, colesterol total e caroteno sérico são alterações comuns na DC. <sup>(14, 16)</sup> Os níveis elevados de fosfatase alcalina (por má absorção de cálcio e vitamina D), com o tempo de protrombina prolongado (pela má absorção de vitamina K) também constituem parâmetros significativos e frequentes na DC. Em qualquer caso, os níveis de protrombina

devem ser analisados antes da realização da biópsia. <sup>(2, 14, 16)</sup> Um outro achado comum na enteropatia sensível ao glúten é a má absorção da lactose, secundária às alterações morfológicas do intestino delgado, com diminuição da actividade lactásica, admitindo-se ser uma das causas de diarreia nos doentes celíacos. <sup>(14)</sup>

De entre vários testes, a prova de absorção à D-xilose constituiu, em tempos, uma orientação no diagnóstico, revelando a existência de malabsorção dos hidratos de carbono. <sup>(2, 70)</sup> Da mesma forma, o teste de determinação da gordura fecal constituiu um outro meio de orientação no diagnóstico da DC, mas actualmente é pouco utilizado e, a menos que seja determinado num período entre 72 a 96 horas (pelo menos 50g de gordura/dia), este teste apresenta pouco significado. <sup>(70, 71)</sup> Uma outra alternativa possível, mas também pouco utilizada, consiste na medição do hidrogénio respiratório excretado, um produto da fermentação bacteriana da lactose não absorvida, que se apresenta muitas vezes elevado na DC. <sup>(72)</sup>

Todos estes testes mencionados, caíram em desuso, sendo de notar a sua pouca especificidade e sensibilidade, na medida em que se verifica uma elevada probabilidade de ocorrência de falsos-positivos e de falsos-negativos. <sup>(14, 70)</sup>

Actualmente, os **testes serológicos** – os AAG, AAR, AAE e, mais recentemente, os AATt – são os que revelam maior aceitação no diagnóstico de DC, dada a sua exequibilidade. <sup>(73, 74, 75)</sup> A positividade destes marcadores, quando associada a uma alteração histológica típica, permite mais facilmente concluir sobre o diagnóstico de DC. No entanto, é de notar a possibilidade de se verificar a associação de testes serológicos positivos com mucosa jejunal normal, sendo que só alguns casos, cuja percentagem é variável segundo diferentes autores, evoluem para DC. <sup>(1, 16, 45)</sup>

Embora com sensibilidade e especificidade variáveis, <sup>(76)</sup> é indubitável a utilidade dos referidos marcadores no rastreio desta doença. Uma vez que se verifica a redução destes marcadores com a dieta isenta de glúten e o seu reaparecimento quando este é reintroduzido, a sua medição é largamente utilizada na monitorização dos doentes, particularmente no que se refere ao grau de cumprimento desta dieta por parte do doente. <sup>(7, 77)</sup> A positividade dos marcadores serológicos, após instituída a dieta, revela que o doente está a consumir glúten. Além disso, estes testes podem funcionar como "predictores" da recaída histológica durante a provocação com glúten, constituindo "guias" na identificação do *timing* de biópsia. <sup>(33)</sup>

### 8.2.1 - Anticorpos anti-gliadina (AAG)

Os AAG circulantes do tipo IgA e IgG, foram os primeiros testes serológicos introduzidos e determinados pelo método de ELISA. <sup>(76)</sup> Representam anticorpos contra a gliadina do trigo que, presumivelmente, é absorvida intacta pela mucosa intestinal. Segundo alguns autores, os AAG-IgA são de maior utilidade por serem mais específicos, <sup>(76)</sup> verificando-se uma elevação mais precoce nas recidivas. Contudo, a sua especificidade é variável de estudo para estudo (entre 65 e 100%), comparativamente aos AAG-IgG cuja especificidade varia entre 50 e 100%. Também a sensibilidade destes anticorpos é variável, embora os anticorpos do tipo IgG sejam mais sensíveis (82 a 100%) do que os do tipo IgA (52 a 99,9%). <sup>(76)</sup> Contudo, muitos autores chamam a atenção para a falta de valores preditivos (positivo e negativo) adequados, o que limita o rigor destes testes no rastreio. <sup>(14, 76)</sup>

### 8.2.2 - Anticorpos anti-reticulina (AAR)

Desde 1970 que têm sido investigados. <sup>(76)</sup> Tratam-se de anticorpos tecidulares dirigidos contra a matriz protéica não-colagénica, derivada dos fibroblastos da membrana basal do músculo liso. Reagem com fibras de tecido conjuntivo em volta dos sinusóides hepáticos e vasos sanguíneos, bem como com as regiões perilobular, periglomerular e ocasionalmente glomerular do rim e com o estroma entre as glândulas gástricas. São detectados por imunofluorescência indirecta utilizando fígado, rim e estômago de rato como substrato. Estes anticorpos parecem estar dirigidos contra as fibras de reticulina nestes tecidos. Embora alguns autores não estejam de acordo no que respeita à sua especificidade, e outros discordem da sua expressão em humanos, estes marcadores podem contribuir para o despiste da DC no adulto. <sup>(76)</sup>

### 8.2.3 - Anticorpos anti-endomísio (AAE)

Estes anticorpos foram descritos pela primeira vez por Chorzelski em 1983. <sup>(14)</sup> São anticorpos tecidulares dirigidos contra a substância intermiofibrilar do músculo liso, que pode corresponder a uma estrutura semelhante à reticulina ou a um componente da superfície das fibrilas do músculo liso. <sup>(76)</sup> Este antigénio pode também ser expresso em torno das estruturas da lâmina própria, rodeando as criptas intestinais, a camada *muscularis* da mucosa e as fibras musculares lisas, às quais os "anticorpos humanos jejunais" são dirigidos. Assim, a detecção destes anticorpos faz-se por imunofluorescência indirecta, utilizando secções de esófago de macaco. <sup>(33, 76)</sup>

De todos os marcadores, admite-se serem estes os mais fiáveis no rastreio da DC. Revelaram a maior especificidade (100%), variando a sua sensibilidade

entre 85 e 100%, apesar dos resultados variarem ligeiramente em diferentes trabalhos.<sup>(33, 75, 76)</sup>

A determinação simultânea dos títulos do AAE-IgA e AAG-IgA eleva a sensibilidade e a especificidade para cerca de 100%, revelando-se útil na selecção de doentes para realização de biópsia intestinal e no rastreio da DC em países cuja prevalência da doença se admite ser mais baixa.<sup>(33, 76)</sup>

#### 8.2.4 - Anticorpos anti-transglutaminase-tecidual (AATt)

Muito recentemente demonstrou-se que a enzima transglutaminase tecidual é o principal, se não o único antígeno para os anticorpos anti-endomísio. Diversos estudos têm sido feitos com o propósito de avaliar o "potencial clínico" dos AATt-IgA tecidual no diagnóstico de DC, investigando-se a extensão da sua auto-reactividade.<sup>(78)</sup> A sua detecção é feita por ELISA. A alta especificidade (99-100%) e sensibilidade (96-100%) encontradas vieram acrescentar, segundo a opinião unânime de vários autores, uma nova hipótese no auxílio do diagnóstico da DC.<sup>(74, 78, 79)</sup>

#### 8.3 - Critérios histológicos- a biópsia jejunal

A definição de critérios de diagnóstico, em 1969 na Reunião da ESPGAN,<sup>(16)</sup> representou um marco fundamental na história da DC, constituindo ainda hoje, embora com rectificações subsequentes, a base teórica que permite uma maior uniformidade nas práticas clínicas de diagnóstico entre profissionais de saúde, em diferentes países. Estes critérios implicavam a realização de três biópsias jejunais para o diagnóstico definitivo de DC.<sup>(18)</sup> A 1ª biópsia, aquando da suspeita da doença, fazendo o glúten parte da dieta diária. Comprovando-se a existência de

uma mucosa jejunal de características anormais (lesão histológica), o doente é submetido a uma dieta isenta de glúten durante 1 a 2 anos, período após o qual se realiza 2ª biópsia, demonstrativa da normalização da mucosa com melhoria da estrutura vilositária, pela exclusão do glúten da dieta. Finalmente, após 3 a 6 meses de provocação com glúten, seria necessária uma 3ª biópsia que pusesse em evidência a recaída histológica do doente, pela reintrodução do glúten. No caso de não se verificar recidiva, o doente será seguido durante 2 ou mais anos, com repetição de biópsia jejunal, se necessário (no caso de existirem sintomas recorrentes). Verifica-se, contudo, que a maioria das crianças recai após alguns meses de provocação ( $\pm$  3 meses).<sup>(1, 2, 18)</sup>

Porém, diversos trabalhos que foram sendo conduzidos vieram contestar este protocolo diagnóstico consistente em 3 biópsias seriadas e, especialmente, a reintrodução do glúten (teste de provocação). Desta forma, procedeu-se à revisão dos critérios pela ESPGAN, em 1990.<sup>(18)</sup> Admite-se, pois, actualmente, que as 3 biópsias não são essenciais para alcançar o diagnóstico da DC, em determinadas situações.<sup>(1, 18, 67)</sup> Contudo, a realização da 1ª biópsia permanece como grau inicial de diagnóstico, único método imprescindível e fiável (*Gold Standard*), limitando-se agora as indicações da 2ª e 3ª biópsias intestinais e da provocação com glúten.

A biópsia pode ser realizada com a cápsula de Crosby e Kugler, mas com a introdução dos endoscópios de fibras ópticas é possível obter fragmentos duodenais com resultados idênticos aos obtidos com a técnica de biópsia per oral.<sup>(2, 14)</sup> Classicamente, observa-se no exame histológico a redução (atrofia parcial) ou ausência das vilosidades intestinais (atrofia total com mucosa plana), mantendo-se a espessura total da mucosa, à custa da hipertrofia das criptas, o

que conduz à redução da superfície de absorção.<sup>(14, 18)</sup> Nas criptas, verifica-se aumento da actividade mitótica e da produção celular, em que as células epiteliais da superfície adquirem uma forma cuboidal. Nos casos de mucosa plana, há redução significativa não só do volume médio mas também da população dos enterócitos da superfície. Segundo March, as alterações histológicas podem classificar-se em três tipos:<sup>(14, 80, 81)</sup>

- Tipo 1 ou infiltrativo – verifica-se apenas um aumento dos LIE;
- Tipo 2 ou hiperplástico-infiltrativo – verifica-se hipertrofia das criptas e aumento dos LIE, com relativa conservação da estrutura vilositária;
- Tipo 3 ou destrutivo – constitui a forma clássica descrita na DC, com aumento do volume da lâmina própria devido ao refluxo de proteínas plasmáticas, resultante da hiperpermeabilidade vascular e aumento da população da lâmina própria, alterações estas que ocorrem precocemente numa fase em que é apenas evidente a hiperplasia das criptas.

Estes três tipos de lesões fazem parte de um mesmo processo e representam fases de resposta dinâmica da mucosa intestinal sensível ao glúten, podendo culminar numa mucosa hipoplástica (encurtamento das vilosidades e das criptas), com posterior ulceração e destruição.<sup>(31, 81)</sup> Doentes celíacos evidenciando qualquer um dos três tipos histológicos, podem ser totalmente assintomáticos, podendo tratar-se de uma situação de DC latente, a qual só se manifesta clinicamente após infecção intercorrente, no decurso de uma gravidez, ou ainda sob a forma de dermatite herpetiforme, jejunoileite, linfoma ou carcinoma intestinais.<sup>(14)</sup>

Existem também casos de doentes fortemente suspeitos de intolerância ao glúten, com primeira biópsia normal. Isto não exclui o diagnóstico de DC, uma vez que a doença pode desenvolver-se ao longo de vários anos. <sup>(14)</sup>

Relativamente à provocação com glúten para confirmar a doença, este é um procedimento de certo modo controverso, tanto pela comunidade médica como pelos doentes e familiares. Pensa-se que seja de valorizar caso a caso, no sentido de realizar ou não a provocação, quando e como efectuá-la. <sup>(18)</sup>

## 9 - TRATAMENTO

### 9.1 - A Dieta Isenta de Glúten

Embora a dieta isenta de glúten constitua um padrão de referência no tratamento da DC, esta tem mostrado também ser benéfica noutras patologias com expressão ao nível do intestino delgado, como a DH, certas alergias alimentares e alguns casos de linfoma onde, apesar de tudo, nem sempre é fácil afirmar a inexistência de uma DC prévia. <sup>(6)</sup>

Com efeito, as prolaminas lesivas do intestino delgado do doente celíaco, encontradas no trigo, cevada, centeio e aveia devem ser completamente excluídas da alimentação, assim como todos os produtos que derivem destes cereais ou que de alguma forma os incorporem na sua composição. <sup>(2, 5, 6, 54)</sup>

A dieta isenta de glúten deverá ser estritamente seguida durante toda a vida, pois esta constitui a única forma de tratamento disponível, evitando os sintomas e sinais clínicos, bem como o aparecimento das complicações associadas a esta doença, nomeadamente as neoplasias. <sup>(2, 5, 16)</sup>

O seguimento dos doentes celíacos é fundamental para assegurar o rigoroso cumprimento da dieta, verificando-se que entre 70 a 90% dos doentes

celíacos responde favoravelmente ao tratamento apresentando melhoria clínica e histológica entre as primeiras quatro semanas a seis meses de cumprimento da dieta. <sup>(5, 54)</sup> Nos doentes que não respondem favoravelmente ao tratamento é necessário averiguar se está a suceder uma ingestão involuntária de glúten e considerar outras comorbilidades, tais como: insuficiência pancreática funcional (secundária à DC), giardíase (particularmente em doentes com défice de IgA secretora), linfoma ou adenocarcinoma intestinais. <sup>(14, 16)</sup>

Mas, se por um lado, se reconhece que a instituição precoce da dieta isenta de glúten constitui um factor decisivo no tratamento e no prognóstico destes doentes, por outro, sabe-se que a sua inadequada preconização pode ser bastante prejudicial ao doente, pois poderá retardar-se ou mascarar-se o quadro clínico, dificultando seriamente o diagnóstico correcto, podendo a doença progredir sem seguimento adequado. Assim, em caso algum se deve instituir a dieta sem realização prévia de biópsia intestinal que o justifique. <sup>(2, 6)</sup>

Admite-se, em alguns casos, e sobretudo no início da instituição da dieta em causa, a necessidade de suplementação com vista a corrigir os défices vitamínicos e minerais demonstrados, preferencialmente por via oral – ferro, cálcio, fósforo, zinco, magnésio, vitaminas B1 e B6, vitamina D e ácido fólico – e por via parentérica a vitamina K, segundo a necessidade evidenciada e suspendendo-se após a melhoria clínica e nutricional do doente. <sup>(3, 14, 54)</sup>

Na prática, o grau de compromisso da absorção de nutrientes e muitas vezes de intolerância aos dissacáridos ou outros, determinam o tipo de intervenção, sendo frequente, nestes casos, prosseguir a realimentação com uma fórmula sem lactose durante o tempo necessário à reparação do epitélio intestinal. <sup>(3, 54)</sup>

Nos casos de desnutrição grave ou crise celíaca, devido à evolução prolongada da doença sem tratamento, a alimentação entérica em perfusão contínua, com dietas semi-elementares e a reposição do equilíbrio hidroelectrolítico constituem medidas prioritárias sendo que, por vezes, poderá ser necessário recorrer à nutrição parentérica. <sup>(14, 54, 82)</sup> Contudo, e segundo a experiência de Centros de Pediatria, verifica-se que tais casos são hoje raros.

Na prescrição da dieta isenta de glúten é indispensável explicar ao doente e familiares, especialmente à pessoa responsável pela confecção dos alimentos, qual o papel do glúten na génese da doença, o que se pretende com a sua exclusão, e o modo de substituí-lo na alimentação diária, enfatizando sempre a importância do cumprimento rigoroso e permanente desta dieta. <sup>(2, 6, 83)</sup> Neste contexto, o nutricionista representa um ponto-chave no fornecimento de informação precisa e detalhada sobre a dieta sem glúten e na resolução de problemas de ordem prática, tais como: culinários, locais de aquisição, uso de produtos "sem glúten", receitas sem glúten, leitura de rótulos, etc, com que a grande maioria dos doentes e familiares se depara. Será de todo muito útil fornecer informação escrita sobre a doença, nomeadamente com soluções práticas relativamente à confecção culinária sem glúten. <sup>(2, 6, 83, 84)</sup> Os grupos de celíacos de diversos países dispõem de uma ampla literatura sobre este tema e a "Associação Portuguesa dos Doentes com Intolerância ao Glúten" editou um "Manual do Celíaco" bastante completo, onde o doente pode encontrar informação sobre a doença e seu tratamento. <sup>(2)</sup>

Assim, o desconhecimento e inquietude face à adopção de uma nova alimentação só poderão ser ultrapassados mediante a colaboração de todos: equipe médica, doente, familiares e associações de celíacos.

Embora a dieta elimine os cereais que contêm glúten, estes podem ser substituídos por outros como o arroz, o milho, a tapioca, e a alimentação será igualmente saudável se houver um consumo equilibrado dos restantes alimentos que cubra as necessidades nutricionais do doente, atendendo a que o valor calórico total deverá ser distribuído da seguinte forma: 50 a 60% de energia deve ser fornecido sob a forma de hidratos de carbono, 12 a 15% sob a forma de proteínas e 30 a 35% sob a forma de lípidos. <sup>(3, 5, 54)</sup>

A supressão do glúten da alimentação não implica que esta seja desequilibrada, pelo contrário, o doente celíaco poderá consumir todo o tipo de alimentos que não contêm glúten na sua origem (carne, peixe, aves, ovos, leite, hortaliças e legumes, tubérculos, leguminosas frescas, secas e cereais sem glúten) fornecendo, do mesmo modo, os macro e micronutrientes nas proporções adequadas. <sup>(2, 3, 6)</sup> A sua principal desvantagem poderá, eventualmente, prender-se com a utilização generalizada do glúten na cozinha tradicional e na indústria, devido às suas propriedades de visco-elasticidade, contrariamente aos outros cereais cuja manipulação é de facto mais complexa e muitas vezes com resultados de qualidade inferior. <sup>(6)</sup> É o caso das massas para pão, bolos e biscoitos que também podem ser confeccionadas com farinhas sem glúten mas ficam mais quebradiças, com um paladar diferente e de conservação mais difícil. Este é um aspecto que deve ser assumido mas que não é incontornável e não impede que se explorem todas as potencialidades das alternativas existentes. Estas desvantagens podem ser compensadas com a

utilização de misturas de vários tipos de farinha (arroz, milho, tapioca, etc), ou com a adição de maior quantidade de fermento industrial, embora o produto final possa apresentar características diferentes daquelas a que o doente celíaco estava habituado. <sup>(2, 6, 16)</sup>

Também a indústria de géneros alimentícios "sem glúten" coloca hoje à disposição do doente uma grande variedade de produtos igualmente agradáveis e, o nutricionista que orienta o doente, será uma preciosa fonte de informação acerca das múltiplas alternativas que vão surgindo constantemente nesta área. Verifica-se que há um interesse crescente pelo assunto e que algumas casas comerciais têm vindo a demonstrar particular abertura a inovações, facilitando opções cada vez mais simples e agradáveis para os doentes. <sup>(6, 54)</sup>

Quando se planeia uma dieta sem glúten não é suficiente indicar quais os alimentos proibidos e permitidos. Também é necessário alertar o doente para determinados cuidados, tais como:

- **Leitura adequada dos rótulos** – o consumo de produtos manufacturados acarreta riscos consideráveis de consumo de glúten, pelo que a leitura cuidadosa da lista de ingredientes é uma medida fundamental, já que a legislação vigente não obriga a especificar a origem botânica das farinhas, amidos, féculas, sêmolas ou qualquer outro derivado do trigo, centeio, cevada e aveia. <sup>(2, 6, 54)</sup> Deverá, pois, educar-se o doente de que a menção de qualquer um dos cereais proibidos, assim como do malte, deverá levar à exclusão do produto, do mesmo modo que a inexistência de referências não é garantia absoluta de que o produto não contenha qualquer um destes ingredientes em pequenas quantidades. Do mesmo modo, na falta de especificação, as referências a amido, espessantes,

estabilizantes, emulsionantes, proteínas hidrolisadas de vegetais, aditivos de cereais, ou outras designações genéricas, devem ser consideradas como critérios de exclusão. A regra de ouro será sempre: em caso de dúvida não arriscar! (2, 6, 85)

- **Precaução com a “contaminação” com glúten** – é necessário informar o doente celíaco para esta possibilidade, por exemplo, em relação às farinhas de milho vendidas em padarias ou supermercados e que não levam o símbolo sem glúten. Estas podem estar “contaminadas” se o seu processo de moenda ocorreu em moinhos onde se procedeu à moagem de outros cereais com glúten, sem limpeza entre as duas operações; (6, 85)

- **Atenção a géneros alimentícios importados** – um fabricante pode empregar, segundo diferentes países distribuidores, ingredientes diferentes para um género alimentício com a mesma marca comercial; (2, 85)

- **Identificação e exclusão do glúten “camuflado”** – empregue frequentemente como espessante na indústria alimentar e incorporado em muitos alimentos ou preparados comerciais, tais como: (2, 54, 83, 85)

- Sopas comercializadas;
- Caldos em cubos; preparados de carne (cachorros, hambúrgueres, etc);
- Carnes enlatadas, algumas marcas de salsichas, fiambres; patés;
- Alguns queijos e iogurtes (com malte ou cereais);
- Bebidas alcoólicas que derivem de cereais (cerveja, whisky, vodka, gin);

- Alguns molhos, tais como: maionese, ketchup ou outros contendo as referidas bebidas alcoólicas, farinhas, ou espessantes;
- Alguns chocolates e gelados comerciais;
- Chás (alguns contêm extracto de cevada);
  
- **Exclusão de géneros alimentícios vendidos a granel ou elaborados de forma artesanal** – uma vez que não apresentam lista de ingredientes, deverão ser eliminados da dieta do doente celíaco; <sup>(85)</sup>
  
- **Refeições fora de casa (restaurantes ou refeitórios)** – é necessário educar o doente na escolha de pratos confeccionados de forma simples, em que os ingredientes sejam facilmente identificáveis, evitando pratos muito elaborados e/ou que incluam molhos onde é bastante provável a adição de farinhas (embora a mais utilizada seja a farinha de milho); <sup>(6, 85)</sup>
  
- **Refeições em cantinas escolares** – é muito importante incentivar os pais da criança ou do adolescente celíaco a fornecerem informação adequada à comunidade escolar (professores, responsáveis da cozinha e amigos) sem que o doente se sinta discriminado. O doente celíaco deverá dispor de alimentos aptos para situações festivas ou outras actividades escolares. Deverão ser propostas alternativas e soluções práticas de modo a adaptar pratos à dieta isenta de glúten sem necessidade de gastos extra e proporcionando, sempre que necessário, listagens de alimentos permitidos e/ou ementas exemplificativas aos responsáveis da cozinha. <sup>(17, 85)</sup>

## 9.2 - Não é fácil ser celíaco – ponto de vista

### 9.2.1 - Adesão à dieta isenta de glúten no adolescente

A adesão à dieta isenta de glúten é essencial para que os doentes celíacos gozem de uma melhor qualidade de vida e para prevenir o aparecimento de complicações a médio e longo prazo, entre as quais o linfoma intestinal continua a merecer lugar de destaque. É essencial na teoria mas... não é tão fácil na prática! Embora seguir uma dieta sem glúten possa parecer simples, na verdade, isto representa uma mudança radical na vida destes indivíduos e... num país ocidental... em que os “4 cereais proibidos” estão implantados e difundidos na dieta quotidiana, cumprir uma alimentação que os exclua pode levantar problemas consideráveis! Alguns autores sugerem que cerca de 30% dos doentes celíacos adultos não cumpre a dieta isenta de glúten. <sup>(5)</sup> E, nesta “fuga” à dieta, os adolescentes surgem como o “grupo problema” mais referido na literatura. <sup>(63, 86, 87)</sup> Compreensível, até certo ponto, considerando o período que atravessam e as várias modificações (físicas e psicossociais) que este acarreta. Sabe-se que as doenças crónicas, no geral, são muitas vezes responsáveis por um desequilíbrio emocional do doente, embora com grande variabilidade de envolvimento físico e psicossocial. <sup>(5)</sup> A adolescência representa, pois, uma etapa da vida marcada por um forte desejo de independência e de afirmação pessoal em relação aos pais e por partilha de ideias, opiniões e valores do grupo em que o adolescente está inserido. Por conseguinte, este reflecte o comportamento do grupo e, a este nível, a alimentação adoptada joga um papel muito importante. Se o grupo não segue uma dieta isenta de glúten, porque irá o adolescente celíaco seguir? Se o factor “alimentação” o faz sentir diferente do grupo de amigos, então o adolescente pode ser movido a abandonar o seu tratamento.

Alguns estudos são concordantes em afirmar que as maiores dificuldades no cumprimento da dieta isenta de glúten ocorrem nas ocasiões sociais ou festivas e nas escolas, essencialmente através do consumo de refeições tipo "snack".<sup>(63)</sup> Por outro lado, as características clínicas da DC diferem consoante a idade do doente e a sintomatologia gastrointestinal vai atenuando com a idade, mesmo com a ingestão de pequenas quantidades de glúten, mais um motivo pelo qual muitos adolescentes não cumprem a dieta!<sup>(5, 63)</sup> Contudo, embora sem sintomas aparentes, o estudo dos parâmetros bioquímicos pode revelar a positividade dos anticorpos.<sup>(7, 63)</sup> Os AAG e AAE têm constituído bons marcadores de transgressão à dieta pelos adolescentes. E, no caso destes serem negativos, a biópsia intestinal irá mostrar-se alterada, sendo indicativo do incumprimento da dieta sem glúten e da agressão à mucosa jejunal. Daí que é extremamente importante manter esta dieta ainda que não haja evidência de sintomatologia intestinal, informando e motivando o adolescente para o seu cumprimento.<sup>(89)</sup>

### 9.2.2 - Ingestão involuntária de glúten

Há também que abordar a dificuldade de cumprimento da dieta isenta de glúten sob o ponto de vista da ingestão involuntária desta substância. Alguns autores consideram que uma percentagem significativa de doentes celíacos (cerca de 25%) acredita estar a seguir esta dieta, mas os achados clínicos e/ou histológicos, a par das questões alimentares que lhe são colocadas, revelam o contrário.<sup>(5)</sup> Assim, como principais fontes de ingestão não intencional de glúten, podem destacar-se:<sup>(2, 5, 6, 85)</sup>

- “Contaminação” de géneros alimentícios naturalmente isentos de glúten com farinha de trigo ou de outros cereais relacionados <sup>(5, 6)</sup>;

- “Glúten residual” que poderá estar presente no amido de trigo considerado “sem glúten”, largamente utilizado na indústria alimentar. De facto, tem havido alguma discussão acerca da utilização do amido de trigo em produtos manufacturados “isentos de glúten”, pois torna-se difícil saber até que ponto as quantidades de gliadina presentes nestes alimentos constituem um perigo real para os celíacos que consomem tais produtos regularmente. Nem todos os celíacos reagem da mesma forma, sendo que em alguns doentes com especial sensibilidade, a ingestão do amido de trigo causa sintomas insidiosos. Por conseguinte, é sempre recomendável não arriscar, até porque está disponível uma grande variedade de outros produtos de milho, arroz ou soja, por exemplo, muito agradáveis e bem aceites pelos celíacos <sup>(5)</sup>;

- Consumo de géneros alimentícios sem rótulo ou com rotulagem incompleta ou duvidosa <sup>(6, 85)</sup>;

- Consumo de um mesmo produto, com igual marca de fabrico, mas com proveniência diferente. É de notar que não se pode assegurar que o mesmo produto seja fabricado de igual forma em diferentes países. Cada um responde por si! Por exemplo, um mesmo produto que em Portugal pode ser considerado inofensivo para o celíaco, pode ter uma constituição diferente em Espanha e incorporar glúten <sup>(2, 6, 85)</sup>;

● Ingestão de glúten através de medicamentos que se tomam por via oral, sob a forma de comprimidos, cápsulas ou xaropes. Muitos deles incluem glúten na sua composição, devido à inclusão do amido como excipiente e, nem sempre os folhetos informativos incluem essa advertência. Em Portugal, não parece existir ainda uma listagem desses medicamentos, mas a sua previsão seria importante, além de que os folhetos deveriam informar sempre se são contra-indicados para os celíacos. Afinal, se encontrámos contra-indicações para outros doentes (renais, diabéticos, hepáticos,...) porque não ter em atenção os celíacos, se esta é uma doença crónica? <sup>(16, 90, 91)</sup>

### 9.2.3 - Condicionantes económicas, religiosas e/ou culturais

A dificuldade de adesão à dieta isenta de glúten pode ultrapassar as próprias barreiras psicológicas de adaptação à mudança, para se prender também com problemas de ordem económica, religiosa e/ou cultural.<sup>(6)</sup> Constatar que os produtos "sem de glúten", destinados especialmente a doentes celíacos, são muito mais dispendiosos que os outros é um dado que deve ser assumido sem subterfúgios (anexo 4), <sup>(92)</sup> embora seja de louvar a grande variedade que hoje é oferecida a estes doentes. Perante esta realidade, a dieta sem glúten poderá ser um "luxo" a que muitos terão um acesso mais difícil dado os seus poucos recursos económicos. E, no entanto, sabemos que de forma alguma se poderá dispensar o celíaco de tal regime alimentar, por ser a única forma disponível e eficaz de controlar a doença que não se compadece com a situação económica de cada um. <sup>(16, 57)</sup> Existe, realmente, no nosso país, um subsídio "especial" para estes doentes. Contudo, este é apenas atribuído até aos 24 anos e, sendo a DC uma doença crónica em que a dieta isenta de glúten tem que ser

seguida durante toda a vida, não se compreende que o subsídio contemple somente os indivíduos até esta idade. A partir desta idade existe apenas a possibilidade de englobar os gastos com estes produtos especiais nas despesas de saúde e na declaração de IRS. Contrariamente ao que acontece em Portugal, verifica-se que em certos países, de que é exemplo a Itália, o Ministério da Saúde atribui mensalmente, e a título gratuito, uma determinada quantidade de alimentos "isentos de glúten" estabelecida consoante a idade destes doentes. <sup>(91)</sup>

Finalmente, é de referir que condicionantes de ordem cultural, como sejam as práticas religiosas (hóstias de comunhão) também podem contribuir para a ingestão de glúten, sem que muitas vezes se dê a importância devida. <sup>(2, 6)</sup> Embora não seja muito relevante contabilizar tal ingestão se esta for ocasional, nos casos em que a sua ingestão é frequente, por mínima que seja a quantidade ingerida, pode haver alterações ao nível da mucosa intestinal daí que, neste último caso, torna-se importante sensibilizar os doentes para comungar com hóstias sem glúten (elaboradas com farinha de milho). Uma outra alternativa poderá ser a comunhão sob a forma de vinho. <sup>(6)</sup>

## **10 – O DOENTE CELÍACO: LEGISLAÇÃO PARA QUANDO?**

Existem cada vez mais produtos destinados a indivíduos celíacos, denominados "sem glúten". Contudo, tal menção "sem glúten" não implica obrigatoriamente a ausência total desta substância. Pelo contrário, encontram-se teores variáveis de glúten nestes produtos. <sup>(6, 93)</sup>

Na União Europeia existe a Directiva 89/398/CE <sup>(9)</sup> (posteriormente alterada pelas Directivas 96/84/CE e 99/41/CE) <sup>(8)</sup> que constitui a base de toda a legislação nacional de cada país da Comunidade Europeia, estabelecendo as regras

respeitantes aos "géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial", entre os quais se enquadram os géneros alimentícios "sem glúten". Contudo, esta não estabelece uma definição detalhada para géneros alimentícios "sem glúten", nem determina o teor máximo permitido desta substância nestes produtos manufacturados.

A Comissão do *Codex Alimentarius*, criada pela OMS e pela FAO, constitui o único modelo internacional de normas aplicável a géneros alimentícios e ingredientes, especialmente processados e preparados para satisfazer as necessidades dietéticas de indivíduos intolerantes ao glúten.<sup>(94)</sup> O mais antigo modelo *Codex* para géneros alimentícios "sem glúten" data de 1981 e especifica um limite máximo de 500ppm (partes por milhão) de glúten nestes alimentos. Segundo este modelo, os alimentos só poderão conter a menção "sem glúten" se o conteúdo em azoto, derivado da proteína do trigo for inferior a 50mg azoto/100g, na matéria seca, o que é equivalente a cerca de 20-30mg de gliadina no amido de trigo. Este teor reduzido é considerado de segurança para os doentes celíacos, segundo o *Codex Alimentarius*.<sup>(95)</sup>

Relativamente a este modelo, algumas propostas têm sido lançadas: alterar a designação "sem glúten" para "reduzido ou baixo teor em glúten", uma vez que estes produtos, como constatamos, não são totalmente isentos de glúten; adoptar as unidades mg/100g em vez de ppm (mg/Kg) e reduzir o teor máximo permitido de glúten para 200mg/kg (20mg/100g) na matéria seca, nos produtos destinados a celíacos. Assim, está a caminho um novo modelo onde se estipula que os géneros alimentícios "sem glúten" são aqueles que consistem:<sup>(94)</sup>

a) e/ou são feitos de ingredientes que não contenham quaisquer prolaminas do trigo ou todas as espécies "*Triticum*", tais como (*Triticum spelta* L.), "kamut"

(*Triticum polonicum* L.) ou trigo duro, cevada, centeio, (aveia), ou variedades cruzadas destes cereais, em que o teor em glúten não exceda os 200ppm; ou

b) em ingredientes do trigo, centeio, cevada, (aveia) ou variedades cruzadas destes cereais que tenham sido submetidos à extracção do glúten, com um teor máximo de 200 mg/kg; ou

c) em qualquer mistura de dois ingredientes a) e b) cujo teor em glúten não exceda os 200 mg/kg.

As duas principais razões apontadas para o nível padrão de glúten não ter sido ainda perfeitamente definido são: a ausência de um método analítico validado a nível internacional e aplicável em todos os países (embora geralmente seja utilizado o método ELISA) e a complexidade da composição do glúten. Admite-se, no entanto, que a ingestão de prolamina pelos celíacos não deve exceder os 10 mg/dia.

Por outro lado, não existe ainda um consenso acerca do limite máximo de glúten tolerável pelos celíacos e, embora se saiba que a tolerância a esta substância é variável em diferentes indivíduos com DC e que alguns deles podem ser 100% intolerantes, no *Codex Alimentarius* não está considerada a hipótese de "tolerância zero" no fabrico destes produtos "sem glúten". Reconhece-se que qualquer redução drástica do nível de glúten permitido nos géneros alimentícios em causa, irá conseqüentemente reduzir a quantidade e a variedade de produtos "sem glúten" disponíveis no mercado. <sup>(95)</sup>

Note-se que o símbolo oficial criado pela Associação Britânica dos Doentes Celíacos para os referidos produtos (ver Fig 2) <sup>(6)</sup> não significa, como se conclui, "sem glúten". Apenas significa que o produto que o contém, na teoria, se rege pelas últimas propostas do *Codex Alimentarius*. Os produtos assinalados com

este símbolo são considerados, em princípio, de utilização segura, pese embora a inexistência de uma fiscalização adequada em muitos países. Verifica-se mesmo que algumas empresas utilizam deliberadamente o símbolo, ou variações deste, criadas pelas mesmas, imprimindo-o nas embalagens dos géneros alimentícios, sem autorização e, em muitos casos, sem realização prévia de controlos analíticos periódicos sobre o teor em glúten destes produtos. <sup>(2, 6)</sup>



Figura – 2 – Símbolo oficial criado para géneros alimentícios denominados "sem glúten" <sup>(96)</sup>

(Retirado de: Canadian Celiac Association, 2002. Available from: URL: <http://www.celiac.ca/>)

## 11 – ANÁLISE CRÍTICA

A DC constitui um exemplo de doença auto imune onde estão identificados factores ambientais que induzem a resposta imunológica, pelo que esta é vista como um modelo para encontrar respostas para uma série de outras doenças autoimunes, cujos factores ambientais desencadeantes permanecem desconhecidos. Também os factores imunológicos e genéticos jogam um papel importante nesta doença, pelo que esclarecer os mecanismos envolvidos na sua patogénese, abrirá certamente novos horizontes, novas perspectivas, novas estratégias de intervenção clínica e nutricional que poderão alterar, ou quem sabe, impedir o desenvolvimento da DC em indivíduos susceptíveis.

Identificar definitivamente o papel da aveia na patogénese da DC constitui uma outra meta a atingir.

Criar, no nosso país uma legislação, relativamente ao teor em glúten permitido nos géneros alimentícios designados "sem glúten" seria, sem dúvida, uma medida essencial.

Enquanto não for possível encontrar respostas para estas e outras questões, contamos com a dieta isenta de glúten como o tratamento de eleição nestes doentes. Desde que cumprida a dieta, o celíaco é igual a todos os outros! Assim, **Educar, Ajudar e Responsabilizar**, são as palavras de ordem no tratamento da **Doença Celíaca**... porque...

*... todos nascem para serem felizes, seres de plena exuberância vital. Aprender a viver na plena consciência que todos podemos desfrutar de melhor saúde e bem-estar a todos os níveis é uma necessidade imperiosa.*

## 12 - CONCLUSÃO

Tendo-se conhecimento de que a DC representa uma causa frequente de malabsorção e tendo em conta a existência de uma grande percentagem de casos atípicos, o diagnóstico precoce e a adequada instituição da dieta isenta de glúten são procedimentos fulcrais para a qualidade de vida, tratamento e prognóstico dos doentes celíacos.

Embora os marcadores serológicos sejam cada vez mais reconhecidos como preciosos testes de rastreio da DC, sobretudo os AAE e os AATt, a biópsia jejunal, continua a ser o método de eleição no diagnóstico desta doença.

No tratamento da DC, e dado o seu carácter crónico, torna-se imprescindível contar, desde o primeiro momento com a colaboração dos doentes, bem como dos pais, amigos e familiares próximos, cabendo aos

profissionais de saúde, especialmente aos nutricionistas um papel chave no fornecimento de informação precisa que ajudará à própria integração social destes doentes.

O facto de hoje se saber que a **Doença Celíaca**, em lugar de ser considerada uma doença confinada à Europa, é um problema global, afectando outros continentes onde já foi considerada extremamente rara, está a desencadear investigações multidisciplinares, em todo o mundo, para entender a patogénese desta doença ao mesmo tempo que está a chamar a atenção de novas gerações de cientistas que contribuirão, certamente, com novas e importantes descobertas.

**BIBLIOGRAFIA**

- (1) López-Manzanares J. Enfermedad celíaca. Mazorca (Revista de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España) 2000 Dic; (12): 6-9.
- (2) Guia do Celíaco. Secção de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria. 1995.
- (3) Beyer PL. Medical nutrition therapy for lower gastrointestinal tract disorders. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. Krauser's Food, Nutrition, & Diet Therapy. 10th ed. USA: W.B. Saunders Company; 2000. p. 666, 673-78.
- (4) Fasano A. Doença celíaca: passado, presente e futuro. Pediatrics (ed.port.) 2001; 9 (5): 211-13.
- (5) Polanco I, Prieto G, Molina M, Carrasco S, Lama R. Nutritional management of coeliac disease. Proceedings of the Internacional Symposium of Progress in Immunogenetics of Coeliac Disease. Clinical Implications; 1995 Oct 19-20; Madrid, Spain.
- (6) Ramalho PM. Linhas gerais para uma dieta sem glúten. J Port Gastreterol 1996; 3 (4): 327-30.

- (7) Troncone R, Mayer M, Spagnuolo F, Maiuri L, Greco L. Marcadores para las transgresiones de la dieta. *Tribuna Celíaca (Revista de Celíacs de Catalunya)* 2000 Oct; (5): 5-9.
- (8) DIÁRIO DA REPÚBLICA, Decreto-Lei nº 285/2000, de 10 de Novembro.
- (9) CEE, 1989, Directiva 89/398/CE, J.O., nº L186 de 30 de Junho, p.27.
- (10) Denery-Papini S, Popineau Y, Guéguen J. Implication des protéines de céréales dans la maladie coeliaque. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2001 Fev; 36 (1): 43-51.
- (11) Godkin A, Jewell D. The pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterol* 1998 Jul; 115 (1): 206-10.
- (12) Mitt K, Uibo O. Low cereal intake in Estonian infants: the possible explanation for the low frequency of coeliac disease in Estonia. *Eur J Clin Nutr* 1998 Feb; 52(1): 85-8.
- (13) Branski D, Troncone R. Celiac disease: a reappraisal. *Pediatrics* 1998 Aug; 133 (2): 181-5.
- (14) Teixeira AV. Doença celíaca. In: Chaves FC, Ribeiro T, editors. *Diarreias crónicas*. Lisboa: Permanyer Portugal; 1997. p. 9-22.

- (15) Kumar PJ, Walker-Smith JA, editors. Coeliac Disease: 100 Years. Proceedings of the 4th International Symposium on Coeliac Disease; 1988 Sep 4-6; St Bartholomew's Hospital, London, England. p. 1-19.
- (16) Cobo OM, Hernández AL, Capitán CF, Fernández FA, Rodríguez JJV. Enfermedad celíaca del adulto. *Mazorca* (Revista de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España) 1999 Jun; (9): 8-12.
- (17) Manual del Celíaco. Edición Española del «The Coeliac Handbook». 1979.
- (18) Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK (Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition). Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
- (19) Wilson SH. Medical Nutrition Therapy for Food Allergy and Food Intolerance. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krauser's Food, Nutrition, & Diet Therapy*. 10th ed. USA: W.B. Saunders Company; 2000. p. 912-9.
- (20) Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kemppainen TA, Koswa VM, Jarvinen RM, Unsitupa M, *et al.* A comparison of diets with and without oats in adults with coeliac disease. *N Engl J Med* 1995; 333 (16): 1033-7.

- (21) Picarelli A, Tola MD, Sabbatella L, Gabrielli F, Cello TD, Anania MC, *et al.* Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2001 Jul; 74 (1): 137-40.
- (22) Peres E. Saber comer para melhor viver. 3ªed. Lisboa: Editorial Caminho, SA; 1994. p. 237.
- (23) Hekkens WTJ. La toxicité des prolamines du blé. *Annales Nestlé* 1993; 51 (2): 53-60.
- (24) Neuhausen SL, Feolo M, Camp NJ, Farnham J, Book L, Zone JJ. Genome-Wide Linkage analysis for celiac disease in North American families. *Am J Med Genet* 2002 Jul 22; 111 (1): 1-9.  
Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- (25) Arranz E, Garrote JÁ, Quirós AB. Inmunogenética de la enfermedad. *Mazorca (Revista de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España)* 2001 Oct; (14): 6-11.
- (26) Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. First-degree relative are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol* 2002 Jan; 37 (1): 51-5. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

- (27) Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea U, Garcia-Ukia N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 May; 34 (5): 548-54.
- (28) OMIM- Online Mendelian Inheritance in Man: Celiac disease, 2002. Disponível em: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- (29) Sollid LM, McAdam SN, Molberg O, Quarsten H, Arentz-Hansen H, Louka AS, *et al.* Genes and environment in celiac disease. *Acta Odontol Scand* 2001 Jun; 59 (3): 183-6. Disponível em: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- (30) Lewis C, Book L, Black J, Sawitzke A, Cannon-Albrigh L, Zone J, *et al.* Celiac disease and Human Leukocyte Antigen Genotype: accuracy of diagnosis in self-diagnosed individuals, dosage effect, and sibling risk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 Jul; 31 (1): 22-7.
- (31) Greco L, Percopo S, Clot F, Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, *et al.* Lack of correlation between genotype and phenotype in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998 Mar; 26 (3): 286-90.
- (32) Mursh S, Walker-Smith J. L` immunologie de la maladie coeliaque. *Annales Nestlé* 1993; 51 (2): 62-8.

- (33) Quirós AB. Inmunidad humoral en la Enfermedad Celíaca (EC). Proceedings of the Internacional Symposium of acm. Progress in Immunogenetics of Coeliac Disease. Clinical Implications; 1995 Oct 19-20; Madrid, Spain.
- (34) Stern M, Andersson C, Burgin-Wolff A, Grodzinsky E, Kapitza S, Laurila K, e tal. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: A European Initiative Toward Standardization. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 Nov; 31 (5): 513-19.
- (35) Catassi C. The global village of celiac disease. *Recenti Prog Med* 2001 Jul-Aug; 92 (7-8): 446-50. Disponível em: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- (36) Antunes H. First study on the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002 Feb; 34 (2): 240.
- (37) Mohindra S, Yachha SK, Srivastava A, krishnani N, Aggarwal R, Ghoshal UC, *et al*. Coeliac disease in Indian children: assessment of clinical, nutritional and pathologic characteristics. J Health Popul Nutr 2001 Sep; 19 (3): 204-8.
- (38) Bereti I, Prevalência de la enfermedad celíaca entre los grupos de riesgo y la población general en los Estados Unidos. *Mazorca (Revista de la Federación de Asiciaciones de Celíacos de Espana)* 2000 Dic; (12): 10.

(39) Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001 Jul; 46 (7): 1500-5. Disponível em: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

(40) Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the Year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3.

(41) Cronin CC, Shanahan F. Why is celiac disease so common in Ireland? *Perspect Biol Med* 2001 Summer; 44 (3): 342-52.

(42) Overbeek FM, Uil-Dieterman IG, Mol IW, Kohler-Brands L, Heymans HS, Mulder CJJ. The daily gluten intake in relatives of patients with coeliac disease compared with that of the general Dutch population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 Nov; 9 (11): 1097-99.

(43) Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast feeding longer could prevent celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002 May; 75 (5): 914-21.

(44) Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbers HF. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab* 2001; 45 (4): 135-42. Disponível em: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

(45) Yague PH. La enfermedad celíaca en la población adulta. Mazorca (Revista de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España) 1995 Dic; (2): 7-8.

(46) Petaros P, Martelossi G, Tommasini A, Torre G, Caradonna M, Ventura A. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. Dig Dis Sci 2002 Jul; 47 (7): 1427-31.

(47) Barera G, Bonfanti R, Viscatdi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, *et al.* Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. Pediatrics 2002 May; 109 (5): 833-8.

(48) Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. Diabetes Care 2002 Jul; 25 (7): 1117-22.

(49) Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, *et al.* Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001 Jan; 32 (1): 37-40.

(50) Vitoria JC, Castaño L, Rica I, Bilbao R, Arrieta A, García-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998 Jul; 27 (1): 47-52.

- (51) Agardh D, Nilsson A, Carlsson A, Kockum I, Lernmark A, Ivarsson SA. Tissue transglutaminase autoantibodies and Human Leucocyte Antigen in Down's syndrome patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2002; 91 (1): 34-8.
- (52) Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, *et al.* Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Aug; 33 (2): 139-43.
- (53) Licastro F, Mariani RA, Faldella G, Carpena E, Guidicini G, Rangor A, *et al.* Immune-endocrine status and coeliac disease in children with Down's syndrome: relationship with zinc and cognitive efficiency. *Brain Res Bull* 2001 May 15; 55 (2): 313-7. Disponível em: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- (54) Bixquert M, Giner R, Martínez C, Gonzalvo JM, Tomás H, Borrás RG. Enfermedad celíaca del adulto (II). *Mazorca (Revista de la Federación de Celíacos de España)* 2001 Oct; (14): 12-6.
- (55) Hin H. Irritable bowel syndrome and coeliac disease. *Lancet* 2002 Apr 13; 359 (9314): 1346.
- (56) Kieslich M, Errazuriz G, Possel HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001 Aug; 108 (2): E 21.

- (57) Schweizer JJ, Orian A, Mearin ML (Working Group for Celiac Disease and Malignancy of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). Cancer in children with celiac disease: a survey of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Jul; 33 (1): 97-100.
- (58) Holmes GKT. Maladie coeliaque et malignité. *Annales Nestlé* 1993, 51 (2): 70-8.
- (59) Seraphin P, Mobarhan S. Mortality in patients with celiac disease. *Nutr Rev* 2002 Apr; 60 (4): 116-8.
- (60) Dickey W, Bodkin S. Prospective study of body mass index in patients with celiac disease. *B M J* 1998 Nov; 317: 1290.
- (61) Czaja-Bulsa G, Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Gebala A. Obesity in an 18-year-old boy with untreated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Feb; 32 (2): 226.
- (62) Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L, Beccio S, Bianchi C. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am J Clin Nutr* 2000 Jan; 72 (1): 71-5.

- (63) Silva D, Guerra AJ, Lemos A, Lourenço S, Amil J, Trindade E, *et al.* Avaliação nutricional de crianças com doença celíaca seguidas na consulta de Gastreenterologia do Departamento de Pediatria do H. S. João. *Acta Pediatr Port* 1999; 30 (5): 381-4.
- (64) Mariani P, Viti MG, Montuori M. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 519-23.
- (65) Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics* 2001 Nov; 108 (5): 89.
- (66) Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumelb G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1998 Mar; 67 (3): 477-80.
- (67) Book LS. Diagnosing celiac disease in 2002: Who, why, and how? *Pediatrics* 2002 May; 109 (5): 952-4.
- (68) Folch ET. El pediatra frente a la enfermedad celíaca: qué hacer y qué no hacer. *Mazorca (Revista de la Federación de Asociaciones de Celíacos de España)* 1995 Dic; (2): 7-8.
- (69) Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 Apr; 14 (4): 425-7.

(70) Visakorpi JK. Le diagnostic de la maladie coeliaque. *Annales Nestlé* 1993; 51 (2): 45-9.

(71) emedicine- Instant Access to the Minds of Medicine: Celiac sprue, 2002. Disponible em:URL: <http://www.emedicine.com/>

(72) Casellas F, Sardi J, Torres I, Malagelada JR. Hydrogen breath test with D-xylose for celiac disease screening is as useful in the elderly as in other age groups. *Dig Dis Sci* 2001 Oct; 46 (10): 2201-5. Disponible em:URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

(73) Ashabani A, Errabtea H, Shapan A, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. Serologic markers of untreated celiac disease in Libyan children: antigliadin, antitransglutaminase, antiendomysial, and anticalreticulin antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Sep; 33 (3): 276-82.

(74) Leon F, Camarero C, R-Pena R, Eiras P, Sanchez L, Baragano M, *et al.* Anti-transglutaminase IgA ELISA: clinical potencial and drawbacks in celiac disease diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2001 Aug; 36 (8): 849-53.

(75) Carroccio A, Iacono G, D'Àmico D, Cavataio F, Teresi S, Caruso C, *et al.* Production of anti-endomysial antibodies in cultural duodenal mucosa: usefulness in coeliac disease diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2002 Jan; 37 (1): 32-8.

(76) Rossi TM, Tjota A. Serologic Indicators of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998 Feb; 26 (2): 205-9.

(77) Mitcheel RM, Robinson TJ. Monitoring dietary compliance in coeliac disease using red cell distribution width. Int J Clin Pract 2002 May, 56 (4): 249-50. Disponível em:URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

(78) Polanco I, Esteban MM, Iarrauri J. Relación de los anticuerpos IgA anti-transglutaminase tisular com la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños com enfermedad celíaca. Mazorca (Revista de la Federación de Asociaciones de Celíacos de Espanã) 2001 Oct; (14): 17-23.

(79) Hansson T, Dahlbom I, Hall J, Holtz A, Elfman L, Dannaeus A, *et al.* Antibody reactivity against human and guinea pig tissue transglutaminase in children with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 Apr; 30 (4): 379-84.

(80) Goldstein NS, Underhill J. Morphologic features suggestive of gluten sensivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. Am J Clin Pathol 2001 Jul; 116 (1): 63-71.

(81) Di Sabatino A, Ciccocioppo R, D'Alo S, Parroni R, Millimaggi D, Cifone MG, *e tal.* Intraepithelial and lamina própria lymphocytes show distinct patterns of apoptosis whereas both populations are active in Faz based cytotoxicity in coeliac disease. Gut 2001 Sep; 49 (3): 380-6

- 64
- (82) Brandão N. Epidemiologia da doença celíaca. Aspectos clínicos. *Nascer e Crescer* 1995 Set; 4 (3): 165.
- (83) Silva D, Rodrigues FC, Valente IL, Aguiar A. A doença celíaca. O que é? Como tratar? *Clínica Pediátrica e Pediatria Social/Serviço de Pediatria. Faculdade de Medicina/Hospital de São João/Curso Superior de Nutrição*. Porto 1986.
- (84) Silva D. *Receitas sem glúten. Serviço de Pediatria, Faculdade de Medicina/Hospital de São João*. Porto 1994.
- (85) Apraiz M, Marquez M, Saucedo A. Comer sin glúten. *Pediátrika* 2000 (Supl. 1: 19-37): 23-41.
- (86) Fabiani E, Catassi C, Villari A, Gismondi P, Pierdomenico R, e tal. Dietary compliance in screening-detected coeliac disease adolescents. *Acta Paediatr* 1996; 412: 65-7.
- (87) Estêvão MH, António AM, Mota HC. Celiaquia e adolescência. *Rev Port Pediatr* 1993; 24: 347-50.
- (88) Bolaño MA, Martín AA. Prevención de repercusiones psicológicas en la enfermedad celíaca. *Proceedings of the International Symposium of acm. Progress in Immunogenetics of Coeliac Disease. Clinical Implications; 1995 Oct 19-20; Madrid, Spain*.

(89) Sdepanian VL, de Moraes MB, Fagundes-Neto U. Celiac disease: evaluation of compliance to gluten-free diet and knowledge of disease in patients registered at the Brazilian Celiac Association (ACA). *Arq Gastroenterol* 2001 Oct-Dec; 38 (4): 239-49.

(90) Sdepanian VL, Scaletsky IC, de Moraes MB, Fagundes-Neto U. Assessment of gliadin in pharmaceutical products- important information to the orientation of celiac disease patients. *Arq Gastroenterol* 2001 Jul-Sep; 38 (3): 176-82.

(91) Os celíacos exigem. *Revista Teste Saúde* 2000 Set-Oct; (27): 2.

(92) *Catálogo de alimentos sin glúten. Las Buenas Hierbas. Calvo Sotelo nº 13, Galerías Caracas, Tuy, España.*

(93) Mendes E, Ferreira M, Dias JA, Rodrigues FC, Veloso D, Aguiar A. Determinação de glúten em alimentos destinados a doentes celíacos. *Arq Med* 1995; 9 (2): 87-9.

(94) Codex Alimentarius Commission. Codex Committee on Nutrition and Foods For Special Dietary Uses. Draft Revised Standard For Gluten-Free Foods. Proceedings of the 22th session of Joint FAO/WHO Food standards Programme; 2000 Jun 19-23; Berlin, Germany. Published as CX/NFSDU 00/4.

(95) Codex Alimentarius wheat Starch and Gluten-Free Diet/Celiac Disease:  
Codex Alimentarius Explained- European Gluten-Free Standards, 2000.  
Disponível em: URL: <http://www.celiac.com/>.

(96) Canadian Celiac Association. Disponível em: URL: <http://www.celiac.ca/>.

ANEXOS

## INDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1</b> .....	a1
Figura 1 – Anatomia do grão de trigo.	
<b>Anexo 2</b> .....	a3
Quadro 1 – Teor em prolaminas dos cereais implicados na DC.	
<b>Anexo 3</b> .....	a5
Quadro 2 – Principais peptídeos da $\alpha$ -gliadina cuja toxicidade foi investigada <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	
<b>Anexo 4</b> .....	a7
Géneros alimentícios “sem glúten” – preços.	

# ANEXO 1

Figura 1 – Anatomia do grão de trigo

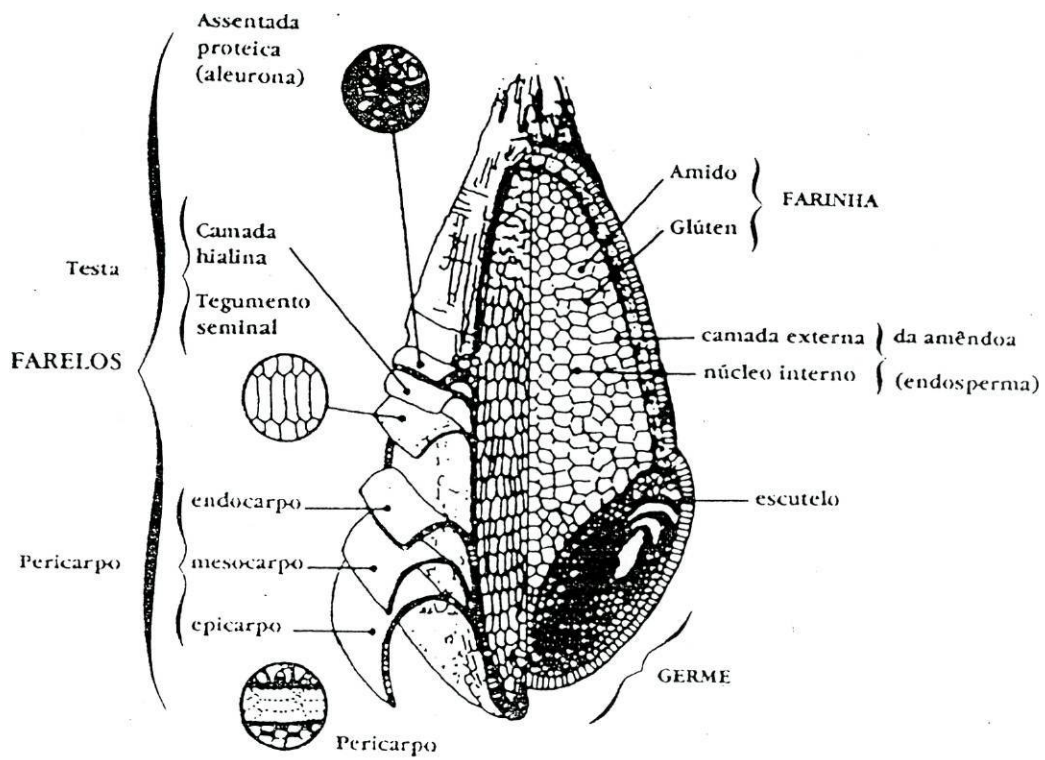


Figura 1 – Anatomia do grão de trigo <sup>(22)</sup>

(Retirado de: Peres E. saber comer para melhor viver. 3ª ed. Lisboa: Editorial Caminho, SA; 1994.

p. 237)

## ANEXO 2

Quadro 1 – Teor em prolaminas dos cereais implicados na DC

<b>Cereais</b>	<b>Designação da Prolamina</b>	<b>Conteúdo em Prolaminas (%)</b>
<b>Trigo</b>	Gliadina	4,0-7,5
<b>Centeio</b>	Secalina	3,0-7,0
<b>Cevada</b>	Hordeína	3,5-7,0
<b>Aveia</b>	Avenina	0,8-2,1

Quadro 1 – Teor em prolaminas dos cereais implicados na DC. <sup>(23)</sup>

(Adaptado de: Hekkens WTJ. La toxicité des prolaminas du blé. Annales Nestlé 1993; 51 (2): 53-60).

## ANEXO 3

Quadro 2 – Principais peptídeos da  $\alpha$ -gliadina cuja toxicidade  
foi investigada *in vitro* e *in vivo*

Peptídeos sintéticos ou hidrolizados	Posição na molécula de $\alpha$ -gliadina	Toxicidade
VPVPQLQPQNPSQQQPQEQ	3-21	Inactivo "in vivo"
VP.....EQVPL	3-24	Activo "in vitro"
VRVP.....EQVPLVQQQF	1-30	Activo "in vitro"
LGQQQPFPPQQPYQPQPF	31-49	Activo "in vivo"
LGQQQPFPPQQPYQPQPFPSQQY	31-55	Activo "in vitro"
VQQQFPGPGQQQPFPPQQPYQPQPFPSQQPY	25-55	Activo "in vitro"
CPQPFPSQQPYLQLQG	45-60	Activo "in vitro"
QPQPFPSQQPYL	45-55	Activo "in vivo"
QQYPLGQGSFRPSQQNPQA	202-220	Actividade variável "in vivo"
SGQGSFQPSQQ	206-216	Activo "in vitro"

Quadro 2 – Principais Peptídeos da  $\alpha$  – gliadina cuja toxicidade foi investigada "in vitro" ou "in vivo". <sup>(10)</sup>

(Adaptado de: Denery-Papini S, Popineau Y, Guéguen. Implication des protéines de céréales dans la maladie coeliaque. Cahiers de Nutrition et de Diététique 2001 Fev; 36 (1): 43-51).

A – Alanina;

L – Leucina

S – Serina

C – Cisteína

N – Asparagina

V – Valina

E – Ácido Glutâmico

P – Prolina

Y – Tirosina

F – Fenilalanina

Q – Glutamina

G – Glicina

R – Arginina

# ANEXO 4

Géneros alimentícios “sem glúten” – preços

\*

<b>Géneros alimentícios “sem glúten” - Preços</b>
---

**NUTRICIA**

**FARINHA**

FARINHA	3.76
---------	------

**PÃO**

PÃO DE FORMA	3.28
--------------	------

PÃO DE FORMA CON FIBRA	3.28
------------------------	------

PÃO DE FORMA CON CEREALES	3.28
---------------------------	------

**BOLACHAS**

BOLACHA BOURBON	2.91
-----------------	------

BOLACHA CHOCOLATE	3.25
-------------------	------

BOLACHA MARIA	2.98
---------------	------

BARQUINHOS DE MORANGO	2.61
-----------------------	------

BARQUINHOS DE LIMON	2.61
---------------------	------

\* em Euros

\*

<b>Géneros alimentícios “sem glúten” - Preços</b>
---

**SCHÄR**

**FARINHAS**

MARGEHERITA Mix A – Farinha para bolos	3.75
MIX B Mezcla farinha para bolos	4.47
MIX C Mezcla farinha para bolos	3.59

**PÃO**

PAN CARRE	2.87
PANE CON SOIA VITAL	
BAGUETTE	
DUO	1.69
PANINI	1.69
FOCACCIA	1.69

\* em Euros

\*

<b>Géneros alimentícios “sem glúten” - Preços</b>
---

**PASTELARIA**

FANTASIA	7.34
MAGDALENAS	
MERANETTI	3.10
SNAK	2.25

**BOLACHAS**

SAVOIARDI	2.52
BISCOTTI	2.73
BISCOTTI CON CHOCOLATE	2.73
NOCCIOLI	2.57
CIOCOLINI	2.80
PEPITAS	2.36
WAFERS AL CACAO	1.88
WAFERS AVELLANA	1.88
WAFERS VAINILLA	1.88

\* em Euros

\*

<b>Géneros alimentícios “sem glúten” - Preços</b>
---

**MASSAS**

SPAGHETTI	3.13
FUSILLI ( Tirabuzon )	
PENNE (Macarrones )	
PIPETE (Caracoles)	3.13
CABELO DE ANXEL	
ANILLAS	
CONCHIÑAS	1.60
LASAÑA	4.28

**VARIOS**

FETE BISCOTTATE ( Tostas de pão)	4.03
FETTE CROCANTI	1.80
GRISSINI	2.50
PANGRATI (Pão ralado)	2.99
MÜESLI	3.98
BON MATIN (Pão doce)	2.36

\* em Euros

**Géneros alimentícios “sem glúten” - Preços**

\*

**PROCELI**

**FARINHAS**

FARINHA (Preparado panificable) 3.46

**PÂO**

PÂO MOLDE 3.34

PÂO HAMBURGUESA 3.49

PÂO VIENES 4.12

PANECILLOS 3.16

BERLINAS 2.85

BRIOCHES 2.64

BASE PIZZA 4.30

**PASTELARIA**

BOLOS DE CACAO 4.75

MADALENAS 2.85

CROISSAN

\* em Euros

**Géneros alimentícios “sem glúten” - Preços**

\*

**BOLACHAS**

BOLACHA DE PARIS	4.27
BOLACHA JOSEFINA	4.27

**VARIOS**

PÃO RALADO

\* em Euros

**Géneros alimentícios “sem glúten” - Preços**

\*

**SIN GLU**

**VARIOS**

BISCOITOS MILHO	1.89
BOLACHA CUADRADA	4.51
PANECILLOS	2.93
MASA CABELO DE ANXEL	2.58
MADALENAS DE MILHO	2.55

\* em Euros

**Géneros alimentícios “sem glúten” - Preços**

\*

**SANAVI**

**VARIOS**

ROSELI	1.95
NEGRITOS	2.01
CUBANITOS	1.98
DELICIAS CHOCOLATE	2.07
DELICIAS DE MORANGO	2.07
CELIGAL	
BISCOITO DE VAINILLA	
PASTAS DE ALMENDRAS	

\* em Euros

\*

<b>Géneros alimentícios “sem glúten” - Preços</b>
---

**ORGRAN**

**MASSAS**

LASAÑA	5.08
RICE - SOJA	3.13
RICE - MILLET	3.13
TOMATO- CHILLI	3.13
TOMATO - BASIL	3.13
CRON - VEGETAL	3.10
CRON - SPINACH	3.10

\* em Euros