

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**GISLAINE STRAPASSON BLUM**

**AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM DOENÇA CELÍACA**

**CURITIBA**

**2011**

**GISLAINE STRAPASSON BLUM**

**AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES COM DOENÇA CELÍACA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Pediatria, área de concentração em Gastroenterologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriane Celli

Co- Orientadora:  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Victória Zeghbi C. Borba

**CURITIBA**

**2011**

## TERMO DE APROVAÇÃO

GISLAINE STRAPASSON BLUM

### AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA CELÍACA

Dissertação aprovada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Pediatria, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Área de concentração em Gastroenterologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriane Celli  
Universidade Federal do Paraná - UFPR

Co-Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Victória Zeghbi C. Borba  
Universidade Federal do Paraná - UFPR

Prof. Dr. Aristides Schier da Cruz  
Faculdade Evangélica do Paraná

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Margareth Cristina Boguszewski da Silva  
Universidade Federal do Paraná - UFPR

Curitiba, 07 de fevereiro de 2011.

*À endocrinopediatra e amiga pessoal  
Letícia dos Reis Silva Hilarata,  
pelos laudos de idade óssea.*

*À nutricionista Camila Schmeil, pela  
avaliação nutricional dos pacientes.*

*À Vanessa Leão, pela realização  
das densitometrias.*

*E, principalmente, aos pacientes celíacos  
e seus familiares, razão desta pesquisa.*

## AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas contribuíram direta ou indiretamente para a concretização desta tese, a todas estas pessoas os meus mais sinceros agradecimentos...

Em especial, aos meus pais Natal e Rosmari, pelo amor, pela dedicação e pela presença que enriquecem minha vida. Espero ser merecedora do orgulho que vocês têm de mim.

Ao meu marido, Carlos por ter transformado minha vida e pelas conquistas que obtive simplesmente por ter você ao meu lado. Obrigada pela paciência nas horas difíceis. A autoria desta tese também é sua, afinal você foi um pouco gastropediatra, endocrinologista, estatístico e, é claro, meu psicoterapeuta.

*"... e ninguém é como o amor da nossa vida é..."*

Ao meu filho Lucas, que com sua chegada me tornou uma pessoa melhor pelo nobre fato de ser sua mãe.

*"...eu não existo longe de você..."*

À minha irmã Giseli e à Vanderléia, que cuidaram do meu filho com carinho de mãe nas horas em que eu me dedicava à realização da tese.

Às minhas grandes amigas de residência, Letícia e Camila, que apesar da distância continuam e continuarão fazendo parte da minha vida.

À minha orientadora, Professora Dr.<sup>a</sup> Adriane Celli, exemplo de dedicação ao trabalho docente e à pesquisa científica, por ter acreditado e confiado em mim. Agradeço por toda a aprendizagem e contribuição para o meu desenvolvimento profissional e pessoal durante estes anos de convivência.

À Dr.<sup>a</sup> Victória Borba, pelo auxílio nos dados de densitometria.

À Dr.<sup>a</sup> Mônica Nunes Lima, pelo auxílio nas dúvidas da análise estatística.

*Todas as verdades são fáceis de se perceber depois de terem sido descobertas, o problema é descobri-las.*

Galileu Galilei

## RESUMO

Nos últimos anos é crescente a preocupação com o fato de que a doença celíaca (DC) predispõe a anormalidades ósseas com consequentes fraturas patológicas. Existem muitos estudos de metabolismo ósseo na DC em adultos, e a maioria demonstra que a dieta isenta de glúten (DIG) não é o único fator determinante da recuperação da densidade mineral óssea (DMO) nesses pacientes. Há poucos estudos de metabolismo ósseo na população pediátrica com DC, tendo resultados conflitantes. O objetivo deste estudo constituiu em comparar a DMO de crianças e adolescentes celíacos com um grupo controle hígido e determinar os possíveis fatores responsáveis pela alteração de massa óssea na DC. Além disso, o estudo procurou correlacionar a DMO com o resultado de provas laboratoriais de metabolismo ósseo em celíacos. Foi realizado estudo com 40 pacientes celíacos atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), de ambos os sexos, com idade entre 4 e 21 anos, com diagnóstico de DC há pelo menos um ano, e um grupo controle composto por 21 pacientes hígidos, irmãos dos pacientes do grupo de estudo, com idade variando entre 4,3 e 20,2 anos. Foram realizados densitometria óssea duo energética (DXA), Raio-X de mão e punho para a avaliação da idade óssea, exames laboratoriais relacionados ao metabolismo ósseo, avaliação antropométrica e avaliação do consumo de cálcio e vitamina D por meio de cardápio recordatório de 24 horas, tanto no grupo de celíacos quanto nos controles. Na avaliação nutricional dos grupos houve diferença significativa ( $p=0,02$ ) no Z score de estatura para idade entre celíacos (-1,1) e controles (-0,48). Observou-se diferença estatística significativa no Z-escore de coluna e corpo total entre celíacos e controles, e essa diferença se manteve quando corrigidos os valores de densitometria para a idade óssea. No grupo de pacientes celíacos verificou-se "baixa DMO para a idade cronológica" em coluna e (ou) corpo total (Z-escore  $<-2$ ) em seis pacientes. Avaliando as possíveis variáveis que poderiam explicar essa diferença de massa óssea entre os grupos, observou-se que o diagnóstico tardio de DC, a presença de comorbidades, a não adesão à DIG e o baixo consumo de cálcio tiveram influência negativa na massa óssea.

**Palavras-chave:** Doença celíaca. Densidade mineral óssea. Dieta isenta de glúten. Metabolismo ósseo. Crianças/adolescentes.

## ABSTRACT

During the past few years, growing evidence demonstrate that celiac disease (CD) leads to bone abnormalities and consequently to pathological fractures. A lot of studies on bone metabolism performed on adult patients with celiac disease demonstrate that a gluten free diet is not the only variable responsible for bone mineral density recovery. There are only a few studies published in the pediatric population and the results are controversial. The aim of this study was to compare bone mineral density in children and adolescents with celiac disease with a control group and to determine the possible factors involved in bone mineral density reduction, like non-adherence to diet, late diagnosis, presence of comorbidities and low intake of calcium and vitamin D. This study also correlates bone mineral density results with bone metabolism biochemistry in celiacs. Forty celiac patients followed at Hospital de Clínicas - UFPR were evaluated, independent of gender, aged between 4 and 21 years and with a diagnosis of CD for at least one year. Twenty one healthy patient's siblings, aged between 4.3 and 20.2 years were used as controls. The tests realized included DXA, bone age RX, bone metabolism biochemistry, nutrition evaluation and calcium and vitamin D intake by a 24-hour recall as well as food frequency questionnaire in celiacs and controls. In the nutrition evaluation a significant difference in age- for-height Z score was observed, -1.1 for celiacs vs. -0.48 for controls. A significant difference in lumbar spine and whole body Z scores between celiacs and controls was also observed, and this difference persisted after correcting for bone age. In the celiac group low bone mineral density for chronological age in lumbar spine and whole body (Z score < -2) was seen in 6 patients. On analyzing the possible variables that could explain these differences in bone mineral density between the groups, was demonstrated that late diagnosis exerted a negative influence in bone mass. Non-adherence to gluten free diet and low calcium intake also worsened bone mass in these patients.

**Keywords:** Celiac disease. Bone mineral density. Gluten free diet. Bone metabolism. Children. Adolescents.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - ICEBERG CELÍACO.....	29
FIGURA 2 - ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA: DUODENO DE PACIENTE COM DC, MOSTRANDO ASPECTO DA MUCOSA EM MOSAICO COM FISSURAS.....	40
FIGURA 3 - RECOMENDAÇÃO PARA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA DOENÇA CELÍACA.....	43
GRÁFICO 1 - SINAIS E SINTOMAS AO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA .....	72
GRÁFICO 2 - FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA CELÍACA AO DIAGNÓSTICO .....	72
GRÁFICO 3 - COMORBIDADES ASSOCIADAS À DOENÇA CELÍACA NO GRUPO DE ESTUDO.....	73
GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE PESO/ IDADE (P/I) NOS CELÍACOS E CONTROLES .....	74
GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE ESTATURA/ IDADE (E/I) NOS CELÍACOS E CONTROLES.....	75
GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE ÍNDICE DE MASSA CORPÓRES/ IDADE (IMC/I) NOS CELÍACOS E CONTROLES .....	75
GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-SCORE DA DMO DE COLUNA LOMBAR DOS PACIENTES CELÍACOS E CONTROLES .....	79
GRÁFICO 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-SCORE DA DMO DE CORPO TOTAL DOS PACIENTES CELÍACOS E CONTROLES.....	80

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - COMORBIDADES ASSOCIADAS À DOENÇA CELÍACA .....	36
QUADRO 2 - ESTÁGIOS E ACHADOS MICROSCÓPICOS DA DOENÇA CELÍACA .....	41
QUADRO 3 - CAUSAS DE OSTEOPOROSE NA INFÂNCIA .....	54
QUADRO 4 - OPÇÕES TERAPÊUTICAS UTILIZADAS PARA O TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE.....	59
QUADRO 5 - VALORES CRÍTICOS DE ESTATURA/IDADE E RESPECTIVO DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL .....	66
QUADRO 6 - VALORES CRÍTICOS DE PESO/IDADE E RESPECTIVO DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL .....	66
QUADRO 7 - VALORES CRÍTICOS DE IMC/IDADE E RESPECTIVO DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL .....	67
QUADRO 8 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES CELÍACOS COM "BAIXA DMO PARA A IDADE CRONOLÓGICA" .....	82

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS E LIMITE MÁXIMO DE INGESTÃO DE CÁLCIO.....	57
TABELA 2 - RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS E LIMITE MÁXIMO DE INGESTÃO DE VITAMINA D .....	57
TABELA 3 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E HISTÓRICO DE FRATURAS ENTRE CELÍACOS E GRUPO CONTROLE.....	74
TABELA 4 - MÉDIA, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE ESCORE Z DE PESO, ESTATURA E IMC: COMPARAÇÃO ENTRE CELÍACOS E GRUPO CONTROLE .....	76
TABELA 5 - COMPARAÇÃO DE ESTADIO PUBERAL ENTRE O GRUPO DOS CELÍACOS E O GRUPO CONTROLE .....	76
TABELA 6 - CONSUMO DE CÁLCIO E VITAMINA D: COMPARAÇÃO ENTRE CELÍACOS E GRUPO CONTROLE.....	77
TABELA 7 - ADESÃO À DIETA ISENTA DE GLÚTEN: CORRELAÇÃO ENTRE INFORMAÇÃO DO PACIENTE À PESQUISADORA E ANTIENDOMÍSIO....	77
TABELA 8 - ELEVAÇÃO DO PTH: COMPARAÇÃO ENTRE CELÍACOS E GRUPO CONTROLE .....	78
TABELA 9 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS E CONTROLES.....	80
TABELA 10 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS COM EMA POSITIVO E PACIENTES CELÍACOS COM EMA NEGATIVO.....	83
TABELA 11 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS COM EMA POSITIVO E O GRUPO CONTROLE.....	83
TABELA 12 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS COM EMA NEGATIVO E O GRUPO CONTROLE.....	84
TABELA 13 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS COM DIETA ISENTA DE GLÚTEN E PACIENTES CELÍACOS QUE CONSOMEM GLÚTEN .....	85
TABELA 14 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS QUE CONSOMEM GLÚTEN E O GRUPO CONTROLE.....	85

TABELA 15 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS QUE ADEREM À DIETA ISENTA DE GLÚTEN E O GRUPO CONTROLE.....	86
TABELA 16 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM COMORBIDADES E CELÍACOS SEM COMORBIDADES .....	87
TABELA 17 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM COMORBIDADES E O GRUPO CONTROLE .....	88
TABELA 18 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS SEM COMORBIDADES E O GRUPO CONTROLE.....	88
TABELA 19 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO TARDIO E CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO PRECOCE.....	89
TABELA 20 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO TARDIO E GRUPO CONTROLE.....	90
TABELA 21 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO PRECOCE E GRUPO CONTROLE ...	90
TABELA 22 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM HISTÓRICO DE FRATURAS E CELÍACOS SEM HISTÓRICO DE FRATURAS .....	91
TABELA 23 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM HISTÓRICO DE FRATURAS E CONTROLES.....	92
TABELA 24 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS PRÉ-PÚBERES E CONTROLES PRÉ-PÚBERES .....	93
TABELA 25 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS PÚBERES E CONTROLES PÚBERES .....	93
TABELA 26 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE CÁLCIO E CELÍACOS COM CONSUMO ADEQUADO DE CÁLCIO .....	94
TABELA 27 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE CÁLCIO E GRUPO CONTROLE COM BAIXO CONSUMO DE CÁLCIO .....	95
TABELA 28 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE VITAMINA D E O GRUPO DE CELÍACOS COM CONSUMO ADEQUADO DE VITAMINA D .....	96

TABELA 29 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE VITAMINA D E O GRUPO CONTROLE COM BAIXO CONSUMO DE VITAMINA D.....	96
TABELA 30 - ANÁLISE MULTIVARIADA: VARIÁVEL RESPOSTA Z-SCORE DE COLUNA LOMBAR NOS PACIENTES CELÍACOS .....	97

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACELBRA	- Associação dos Celíacos do Brasil
CL	- Coluna lombar
CT	- Corpo total
CTx	- C-telopectídeo <i>cross linked</i> do colágeno tipo I
DC	- Doença Celíaca
DH	- Dermatite herpetiforme
DIG	- Dieta isenta de glúten
DMO	- Densidade mineral óssea
DMOA	- Densidade mineral óssea aparente
DP	- Desvio padrão
DXA	- Densitometria óssea duo energética
E/I	- Estatura para a idade
EMA	- Anticorpo antiendomísio
ESPGHAN	- Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica ( <i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> )
HLA	- Antígeno leucocitário humano
IGF 1	- Fator de crescimento tipo insulina 1
IMC	- Índice de massa corpórea
IMC/I	- Índice de massa corpórea para a idade
IO	- Idade óssea
LIE	- Linfócito intraepitelial
NASPGHAN	- Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica ( <i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> )
NTx	- N-telopectídeo <i>cross linked</i> do colágeno tipo I
OPG	- Osteoprotegerina
P/I	- Peso para a idade
PTH	- Paratormônio
RANK	- Receptor ativador do fator nuclear B
RANKL	- Ligante do receptor ativador do fator nuclear B

SEMPR - Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Paraná

TNF - Fator de necrose tumoral

tTG - Transglutaminase tecidual

UFPR - Universidade Federal do Paraná

25 (OH) vitamina D- 25 - hidroxivitamina D

1,25 (OH) vitamina D- 1,25 - hidroxivitamina D

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	20
1.1 JUSTIFICATIVA.....	21
1.2 OBJETIVOS.....	22
1.2.1 Objetivo primário .....	22
1.2.2 Objetivos secundários .....	22
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	23
2.1 DOENÇA CELÍACA .....	23
2.1.1 Introdução .....	23
2.1.2 Histórico .....	23
2.1.3 Epidemiologia.....	24
2.1.4 Etiopatogenia .....	26
2.1.4.1 Glúten.....	26
2.1.4.2 Fatores ambientais.....	26
2.1.4.3 Fatores genéticos.....	27
2.1.4.4 Fatores imunológicos .....	28
2.1.5 Apresentação clínica .....	29
2.1.5.1 Forma clássica .....	29
2.1.5.2 Forma oligossintomática.....	30
2.1.5.3 Forma atípica.....	30
2.1.5.4 Forma silenciosa .....	34
2.1.5.5 Forma latente .....	34
2.1.5.6 Forma incipiente .....	35
2.1.6 Condições associadas.....	35
2.1.7 Grupos de risco .....	36
2.1.8 Diagnóstico.....	37
2.1.8.1 Exames inespecíficos.....	37
2.1.8.2 Testes sorológicos.....	38
2.1.8.3 Biópsia e histopatologia.....	39
2.1.8.4 Tipagem de HLA.....	42
2.1.9 Abordagem diagnóstica.....	42
2.1.10 Tratamento.....	43

2.1.11 Adesão à dieta .....	45
2.1.12 Perspectivas futuras de tratamento .....	46
2.1.13 Diagnóstico diferencial .....	47
2.1.14 Complicações .....	47
2.1.15 Prognóstico .....	49
2.2 METABOLISMO ÓSSEO .....	49
2.2.1 Hormônio da paratireoide (PTH) .....	50
2.2.2 Vitamina D .....	51
2.2.3 Mudanças de massa óssea durante o crescimento .....	52
2.2.4 Alterações ósseas na infância e adolescência .....	53
2.2.5 Investigação de alterações ósseas .....	54
2.2.5.1 Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo .....	55
2.2.5.2 Métodos de imagem .....	55
2.2.6 Tratamento preventivo das alterações ósseas .....	56
2.2.6.1 Nutrientes .....	57
2.2.6.2 Sol e vitamina D .....	58
2.2.6.3 Atividade física .....	58
2.2.7 Tratamento farmacológico das alterações ósseas .....	58
2.2.8 Massa óssea em adultos com Doença Celíaca .....	59
2.2.9 Massa óssea em crianças com Doença Celíaca .....	60
2.2.10 Fisiopatologia das alterações ósseas na DC .....	61
2.2.11 Terapia das alterações ósseas na Doença Celíaca .....	63
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>64</b>
3.1 PACIENTES E SELEÇÃO .....	64
3.1.1 Critérios de inclusão do grupo de estudo .....	64
3.1.2 Critérios de inclusão do grupo controle .....	64
3.2 MÉTODOS .....	65
3.2.1 Revisão de prontuários .....	65
3.2.2 Avaliação clínico-laboratorial .....	65
3.2.2.1 Avaliação antropométrica .....	66
3.2.2.2 Avaliação do estadio puberal .....	67
3.2.2.3 Avaliação do consumo alimentar de cálcio e vitamina D .....	67
3.2.2.4 Avaliação da adesão à dieta isenta de glúten .....	68
3.2.2.5 Exames complementares .....	68

3.2.2.6	Avaliação da densidade mineral óssea .....	69
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	70
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>71</b>
4.1	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ESTUDO .....	71
4.2	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO CONTROLE .....	73
4.3	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	74
4.4	ESTADIO PUBERAL E IDADE ÓSSEA.....	76
4.5	INGESTÃO DE CÁLCIO E VITAMINA D .....	77
4.6	ADESÃO À DIETA NO GRUPO DE ESTUDO.....	77
4.7	EXAMES LABORATORIAIS .....	78
4.8	AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.....	79
4.8.1	Comparação entre o grupo de celíacos e o grupo controle.....	79
4.8.2	Comparação entre celíacos com ema positivo e celíacos com ema negativo.....	82
4.8.3	Comparação entre pacientes celíacos com ema positivo e grupo controle.....	83
4.8.4	Comparação entre pacientes celíacos com ema negativo e grupo controle.....	84
4.8.5	Comparação entre pacientes celíacos que consomem glúten e pacientes celíacos que aderem à dieta isenta de glúten .....	84
4.8.6	Comparação entre pacientes celíacos que consomem glúten e grupo controle.....	85
4.8.7	Comparação entre pacientes celíacos que aderem à dieta isenta de glúten e o grupo controle.....	86
4.8.8	Comparação entre pacientes celíacos com comorbidades e pacientes celíacos sem comorbidades .....	86
4.8.9	Comparação entre pacientes celíacos com comorbidades e grupo controle.....	87
4.8.10	Comparação entre pacientes celíacos sem comorbidades e grupo controle.....	88
4.8.11	Comparação entre pacientes celíacos com diagnóstico tardio e pacientes celíacos com diagnóstico precoce .....	89
4.8.12	Comparação entre pacientes celíacos com diagnóstico tardio e grupo controle .....	89

4.8.13	Comparação entre pacientes celíacos com diagnóstico precoce e grupo controle .....	90
4.8.14	Comparação da densitometria óssea e o nível de PTH .....	90
4.8.15	Comparação entre pacientes com história de fraturas prévias e pacientes celíacos sem história de fraturas.....	91
4.8.16	Comparação entre celíacos com história de fraturas prévias e controles.....	92
4.8.17	Comparação entre pacientes celíacos pré-púberes e grupo controle pré-púbere .....	92
4.8.18	Comparação entre pacientes celíacos púberes e grupo controle púbere .....	93
4.8.19	Comparação entre pacientes celíacos com baixo consumo de cálcio e pacientes celíacos com consumo adequado de cálcio.....	94
4.8.20	Comparação entre pacientes celíacos com baixo consumo de cálcio e grupo controle com baixo consumo de cálcio.....	95
4.8.21	Comparação entre pacientes celíacos com baixo consumo de vitamina D e pacientes celíacos com consumo adequado de vitamina D ...	95
4.8.22	Comparação entre pacientes celíacos com baixo consumo de vitamina D e grupo controle com baixo consumo de vitamina D .....	96
4.8.23	Análise multivariada .....	97
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>98</b>
5.1	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ESTUDO .....	98
5.2	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	101
5.3	AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.....	102
5.3.1	Adesão à dieta isenta de glúten .....	102
5.3.2	Presença de comorbidades.....	106
5.3.3	Idade ao diagnóstico .....	107
5.3.4	Ingestão de cálcio e vitamina D.....	108
5.3.5	Avaliação estadio puberal .....	110
5.3.6	Aumento dos valores de PTH.....	111
5.3.7	Histórico de fraturas .....	113
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>115</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>116</b>

<b>APÊNDICE 1 - TESE DE MESTRADO – DOENÇA CELÍACA E METABOLISMO ÓSSEO REVISAO DE PRONTUÁRIO .....</b>	<b>128</b>
<b>APÊNDICE 2 - FREQUÊNCIA HABITUAL DE CONSUMO .....</b>	<b>132</b>
<b>APÊNDICE 3 - TABELAS REFERENTES À COMPARAÇÃO DOS DADOS DE IDADE, GÊNERO, IMC E VARIÁVEIS DE DMO.....</b>	<b>133</b>
<b>ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO DA PRESENTE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR .....</b>	<b>142</b>
<b>ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>143</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença celíaca (DC) é uma enteropatia imunomediada desencadeada pela ingestão de glúten, um grupo de proteínas contidas em determinados cereais, como no trigo e em grãos como a cevada e o centeio, e que causa uma sensibilidade permanente em indivíduos geneticamente suscetíveis, levando a alterações características na mucosa do intestino delgado, sendo essas reversíveis com a retirada do glúten da dieta (BAPTISTA, 2006).

A DC é uma das doenças crônicas mais comuns na Europa e nos Estados Unidos, com uma prevalência que varia entre 0,3% a 1% da população geral. Valores semelhantes são esperados em regiões onde a população tem ascendência europeia como, por exemplo, a América Latina. A verdadeira prevalência da DC é de difícil determinação, pois muitos pacientes celíacos têm sintomas atípicos. No Brasil, estudos recentes demonstram uma prevalência de DC não diagnosticada de 1: 681 entre doadores de sangue aparentemente saudáveis, sugerindo que a DC não é uma doença rara em nosso meio (NIH, 2004; CATASSI; FABIANI, 2004).

A alta prevalência (10%) da DC entre parentes de primeiro grau de pacientes celíacos indica uma importante participação de fatores genéticos na gênese da doença. Além disso, aproximadamente 98% dos pacientes celíacos apresentam os antígenos de histocompatibilidade HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (BAPTISTA, 2006).

A DC é caracterizada pela inflamação crônica da mucosa do intestino delgado proximal, que pode resultar em atrofia dos vilos intestinais, má absorção e uma variedade de outras manifestações clínicas, que podem apresentar-se na infância ou na vida adulta (NIH, 2004). O espectro das manifestações clínicas da DC é muito amplo. As formas típicas da doença apresentam-se em crianças com déficit de crescimento, diarreia crônica, distensão abdominal, perda da massa muscular, hipotonia, inapetência e irritabilidade. Já as formas atípicas caracterizam-se por queixas gastrointestinais vagas ou inespecíficas, como dor abdominal recorrente, constipação intestinal, ou por manifestações extraintestinais isoladas como baixa estatura, atraso na puberdade, deficiência de ferro, anormalidades dentárias, estomatite aftosa e elevação de aminotransferases. A apresentação atípica normalmente ocorre em adolescentes e adultos (CATASSI; FABIANI, 2004; HILL *et al.*, 2005).

Os indivíduos portadores de DC não diagnosticados ou aqueles que não aderem ao tratamento com a dieta isenta de glúten (DIG) apresentam um maior risco de morbiletalidade em médio ou longo prazo. Nos últimos anos, há uma preocupação crescente com o fato de que a DC predispõe a anormalidades ósseas e a alterações no metabolismo do cálcio, podendo resultar em osteomalácia, osteoporose e raquitismo, com consequentes fraturas patológicas e de repetição (SCOTT, 2000). Estudos estimam que mais de 70% dos adultos com DC não tratada têm osteopenia (KARAKA *et al.*, 2007). Além disso, a osteoporose é mais prevalente em indivíduos celíacos (3,4%) do que em não celíacos (0,2%). Os adultos com DC apresentam risco aumentado para DMO reduzida, e acredita-se que a DIG melhora, porém, não normaliza a DMO nesses pacientes. Em crianças e adolescentes os dados sobre a influência da DC na mineralização óssea são poucos e conflitantes (STAZI; TRECCA; TRINTI, 2008).

A prevenção, o diagnóstico e o tratamento das alterações ósseas associadas à DC são essenciais para evitar a osteoporose, um importante problema de saúde pública, devido à maior suscetibilidade a fraturas (SCOTT, 2000).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

O presente estudo foi delineado visando a um melhor reconhecimento das alterações no metabolismo ósseo em crianças e adolescentes com DC. Avaliou-se a interferência da adesão ao tratamento e do consumo de cálcio e vitamina D no metabolismo ósseo desses pacientes, a fim de instituir medidas preventivas e terapêuticas para otimizar o pico de massa óssea desses pacientes e para melhorar sua qualidade de vida e até mesmo reduzir riscos futuros de alterações ósseas.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo primário

- a) Comparar a densidade mineral óssea de pacientes com DC com grupo controle.
- b) Determinar o impacto da DIG na DMO de pacientes celíacos.

### 1.2.2 Objetivos secundários

- a) Comparar a DMO entre pacientes celíacos com e sem outras comorbidades.
- b) Correlacionar a DMO com o resultado de marcadores de metabolismo ósseo em pacientes celíacos.
- c) Avaliar a DMO em pacientes celíacos de acordo com a idade ao diagnóstico.
- d) Avaliar o consumo de cálcio e vitamina D correlacionando com a DMO nos pacientes celíacos e compará-los com o grupo controle.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇA CELÍACA

#### 2.1.1 Introdução

A Doença celíaca (DC) é uma enteropatia imunomediada desencadeada pela ingestão de glúten, um grupo de proteínas contidas em determinados cereais, como no trigo e em grãos como a cevada e o centeio, e que causa uma sensibilidade permanente em indivíduos geneticamente suscetíveis, levando a alterações características na mucosa do intestino delgado, sendo essas reversíveis com a retirada do glúten da dieta (BAPTISTA, 2006).

A DC é conhecida também como espru celíaco, enteropatia glúten-sensível ou espru não tropical.

#### 2.1.2 Histórico

A revolução agrícola trouxe antígenos alimentares anteriormente desconhecidos ao ser humano (proteínas do leite, ovo e cereais). A maioria dos indivíduos adaptou-se a tais antígenos, porém alguns desenvolveram intolerâncias alimentares, nascendo assim a DC (GUANDALINI, 2007).

A palavra celíaco (do grego *Koliacós*, do latim *coeliacu*) significa "*do ou relativo ao intestino*". Provavelmente, a primeira descrição da DC ocorreu no século II depois de Cristo por Arateus da Capadócia, por meio do relato de um paciente edemaciado, fraco, com distensão abdominal, com eliminação de fezes volumosas e fétidas e incapaz de realizar suas atividades habituais. Arateus acreditava que essa enfermidade acometia somente adultos (GUANDALINI, 2007).

No século 17, Mathew Baillie observou quadro de diarreia crônica em adultos com desnutrição e distensão abdominal e até chegou a propor um tratamento dietético

para esses pacientes, porém as suas observações não foram muito divulgadas (LOSOWSKY, 2008). Em 1888, Samuel Gee, um médico inglês, notou que a "afecção celíaca" poderia ocorrer em qualquer idade, e pela primeira vez publicou características clínicas da doença que hoje correspondem à forma clássica da DC. Descreveu a

"afecção celíaca" como uma forma de indigestão crônica que se encontra em pessoas de todas as idades, mas que afeta principalmente crianças entre 1 e 5 anos de idade. Os sinais da doença são fornecidos pelas fezes que são amolecidas, mas não aquosas e gordurosas e pálidas. O início da doença é geralmente gradual. Caquexia é um sintoma comum. O abdome é geralmente distendido (SDEPANIAN; MORAIS; NETO-FAGUNDES, 1999, p.244).

No entanto, foi na Segunda Guerra Mundial que se associaram os efeitos maléficos de certos tipos de cereais na DC. Um pediatra holandês, Dick, observou que durante o racionamento de trigo a incidência da DC diminuiu substancialmente e posteriormente, quando se restauraram os estoques de trigo, as crianças celíacas voltaram rapidamente a apresentar sintomas, confirmando a importância do trigo na gênese da doença (BERGE-HENEGOUWEN; MULDER, 1993).

Poucos anos depois, com o advento da biópsia do intestino delgado, foram comprovadas as características histopatológicas da mucosa intestinal na DC (CATASSI; FABIANI, 2004).

### 2.1.3 Epidemiologia

Até há pouco tempo, pensava-se que a DC fosse uma condição rara que ocorria apenas em caucasianos, principalmente em crianças e com a apresentação típica de perda de peso e diarreia. Hoje, sabe-se que isso não é verdade (WGO, 2005). A DC tem sido encontrada em todos os continentes, é considerada uma das doenças crônicas mais comuns na Europa e nos Estados Unidos, com uma prevalência que varia entre 0,3% e 1% da população em geral. Índices semelhantes são esperados em regiões onde a população tem ascendência europeia como, por exemplo, na América Latina (CATASSI; FABIANI, 2004; FARRELL; CIARÁN; KELLY, 2002). Na Índia a DC era considerada rara, porém Sood *et al.* demonstraram que a prevalência da DC tem aumentado, principalmente no norte do país. Num estudo com 4.347 indivíduos

entre 3 e 17 anos foi demonstrada uma frequência de DC de 1:310 (SOOD *et al.*, 2006). Na Itália, Catassi *et al.* observaram uma prevalência de DC na população pesquisada de 1:184 indivíduos (CATASSI *et al.*, 1996).

Nos EUA a DC era considerada pouco comum, porém alguns estudos recentes mostram que a doença está de acordo com a maioria dos estudos europeus, podendo sugerir que a DC estava sendo subdiagnosticada (BAPTISTA; CRUZ, 2006). Fasano *et al.*, em 2003, realizaram um estudo multicêntrico nos EUA, investigando a prevalência de DC em 13.145 pacientes da população geral, encontrando uma prevalência de 1: 133 em grupo de pacientes sem risco para DC (FASANO *et al.*, 2003).

Em Portugal a incidência de casos diagnosticados nas unidades de gastroenterologia pediátrica foi de 1: 3.648. Porém, um estudo realizado em 1999, com 536 adolescentes de ambos os sexos com idade de 14 anos, num teste de triagem sorológico com anticorpos antitransglutaminase tecidual e anticorpos antiendomísio (EMA), demonstrou uma prevalência de DC de 1:134 (ANTUNES; ABREU; NOGUEIRA, 2006).

No Brasil, os estudos de prevalência de DC ainda são escassos. Gandolfi *et al.*, em 1999, realizaram o primeiro *screening* para DC. Foram rastreados 2.045 adultos doadores de sangue e encontrada uma prevalência de 1:681 (GANDOLFI *et al.*, 2000). Porém, essa prevalência não reflete a real prevalência da população brasileira, já que os doadores de sangue testados eram em sua maioria homens saudáveis (PRATESI *et al.*, 2003). Em 2000, realizaram um segundo estudo por meio de *screening* em crianças atendidas em um hospital universitário em Brasília, rastreando 1.686 crianças e adolescentes (2-17 anos de idade) com pesquisa de EMA e nesta amostra encontraram uma prevalência de 1: 281 (GANDOLFI; BOCCA; PRATESI, 2000).

Num estudo mais recente de prevalência de DC no Brasil, publicado em 2003, em que foram analisados 4.405 indivíduos, a prevalência de DC entre adultos foi de 1: 473 e entre crianças foi de 1: 185 (PRATESI; GALDOLFI, 2005).

A verdadeira prevalência da DC é de difícil determinação, pois muitos pacientes celíacos têm sintomas atípicos. Entretanto, a maioria dos estudos demonstra que a DC não é rara em nosso meio, sendo um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência, e que infelizmente vem sendo subdiagnosticada (PRATESI; GALDOLFI, 2005).

#### 2.1.4 Etiopatogenia

Para que ocorra a expressão da DC, além do uso de alimentos que contenham glúten, é necessária a interação de fatores ambientais, genéticos e imunológicos.

##### 2.1.4.1 Glúten

O termo glúten refere-se a um grupo de proteínas, presentes no grão de determinados cereais, principalmente do trigo, cevada, centeio e aveia.

O glúten subdivide-se em duas frações: prolaminas e gluteninas. Somente as prolaminas desses cereais são tóxicas para os pacientes celíacos. A cada prolamina dá-se um nome específico: gliadina (trigo), hordeína (cevada), secalina (centeio), avenina (aveia). O alto conteúdo de aminoácidos glutamina e prolina nesses cereais confere-lhes uma toxicidade não observada com as prolaminas do arroz e do milho, nas quais predominam os aminoácidos alanina e leucina (BAPTISTA; CRUZ, 2006; CATASSI; FABIANI, 2004).

Recentemente, tem sido questionada a capacidade de a aveia desencadear DC, visto que ela apresenta prolamina com uma sequência de aminoácidos que difere das dos outros cereais. Porém, há um risco elevado de que produtos à base de aveia possam ser contaminados com pequenas quantidades de glúten durante a colheita, armazenamento ou transporte, quando estes são realizados em locais onde o trigo também é manipulado. Por isso, recomenda-se que a aveia também seja excluída da dieta dos pacientes celíacos (CATASSI; FABIANI, 2004).

##### 2.1.4.2 Fatores ambientais

A influência dos fatores ambientais ainda não está bem esclarecida, mas há evidências indiretas de seu possível papel no desencadeamento da DC. Diversos fatores incluindo o desmame precoce, a introdução precoce do glúten na dieta, assim

como a quantidade do mesmo e a ocorrência de agressões à mucosa intestinal devido a enteroinfecções e parasitoses intestinais, possivelmente estão relacionados ao desencadeamento da DC em indivíduos suscetíveis (KOTZE; BARBIERI, 2003).

Há estudos que demonstram a existência de reação cruzada entre anticorpos contra a proteína do adenovírus sorotipo 12 e contra a gliadina. Kagnoff, Paterson e Kumar, em 1987, encontram anticorpos contra adenovírus tipo 12 no soro de portadores de DC não tratada com frequência significativamente maior do que nos controles (KAGNOFF; PATERSON; KUMAR, 1987).

#### 2.1.4.3 Fatores genéticos

A existência dos vários estágios patológicos da DC é compatível com uma doença de natureza poligênica. A alta prevalência da DC (8 a 18%) entre familiares de primeiro grau de pacientes celíacos, a taxa de concordância variando de 70 a 100% entre gêmeos monozigóticos, comparando com 20% entre gêmeos dizigóticos, além da possível concomitância da DC com outras doenças autoimunes, reforçam a importância da influência genética na etiopatogenia da DC (UTIYAMA; REASON; KOTZE, 2004).

A importante associação entre os antígenos HLA e a DC está bem estabelecida. Aproximadamente 90 a 95% dos casos, em população caucasóide, estão associados ao HLA DQ2, e do restante, a maioria apresenta HLA DQ8 (KOTZE; BARBIERI, 2003).

Entretanto, apesar da alta prevalência de HLA DQ2 na população geral (25 a 30%), sabe-se que apenas uma pequena parcela desses indivíduos desenvolve a DC. Esse fato, aliado à diferença na taxa de concordância da DC entre gêmeos monozigóticos, torna os genes não associados ao HLA determinantes mais fortes de suscetibilidade à DC. Dentre esses, pode-se incluir os genes receptores de células T, os genes geradores de peptídeos e os genes imunomoduladores que codificam moléculas de adesão celular, citocinas e receptores de citocinas (UTIYAMA; REASON; KOTZE, 2004).

#### 2.1.4.4 Fatores imunológicos

Os fatores imunológicos estão sendo cada vez mais conhecidos na DC. A DC é uma doença autoimune complexa associada a uma resposta autoimune específica ao endomísio. O antígeno endomisial identificado em 1997, a transglutaminase tecidual (tTG) (DIETERICH; ESSLINGER; SCHUPPAN, 2003) é uma enzima intracelular detectada em todas as camadas da parede do intestino delgado, com predomínio na submucosa. Essa enzima catalisa a formação de pontes isopeptídicas entre resíduos da glutamina e da lisina. Quando ocorre uma inflamação ou injúria celular, a tTG é liberada das células, promovendo a ligação cruzada de certas proteínas da matriz extracelular estabilizando o tecido conjuntivo com consequente regeneração do meio (UTIYAMA; REASON; KOTZE, 2004).

Enzimas do lúmen intestinal digerem o glúten em peptídeos que são expostos à tTG da mucosa. A enzima modifica os peptídeos do glúten pela desaminação de resíduos de glutamina, convertendo-os em moléculas de ácido glutâmico, carregadas negativamente. Esses resíduos, por terem carga negativa, ligam-se com maior eficácia às moléculas HLA DQ2 e HLA DQ8 das células apresentadoras de antígenos. Tanto os peptídeos derivados da gliadina como variantes da gliadina desaminados pela tTG ou complexos gliadina- tTG são exibidos pelas células apresentadoras de antígenos por meio das moléculas HLA DQ2 e HLA DQ8. A mucosa intestinal de pacientes celíacos apresenta uma população de células T CD4 +, que reconhecem tais complexos peptídeos ligados ao HLA, emitindo resposta Th1 e (ou) Th2.

As citocinas da resposta Th1 (primariamente o fator de necrose tumoral alfa) induzem os fibroblastos intestinais à liberação das metaloproteinases da matriz, que degradam o colágeno fibrilar e glicoproteínas extracelular e proteoglicanos, tendo papel fundamental na atrofia das vilosidades e hiperplasia de criptas (UTIYAMA; REASON; KOTZE, 2004).

A resposta do tipo Th 2 promove maturação e expansão de plasmócitos que produzem anticorpos da classe IgA contra a gliadina, tTG e contra complexos gliadina-tTG (UTIYAMA; REASON; KOTZE, 2004).

### 2.1.5 Apresentação clínica

A DC caracteriza-se por inflamação crônica da mucosa do intestino delgado proximal, podendo resultar na atrofia das vilosidades intestinais, má absorção e, dependendo da variedade e extensão da lesão, em uma variedade de manifestações clínicas, o que torna o diagnóstico um verdadeiro desafio (BAPTISTA, 2006).

Em 1991, Richard Logan publicou sua ideia de um "iceberg celíaco". A parte visível do iceberg corresponderia aos casos com manifestações clínicas evidentes, e abaixo do nível do mar estariam as outras formas de manifestação da DC como a forma silenciosa e a latente (PRATESI; GANDOLFI, 2005). A figura 1 mostra o "iceberg celíaco".

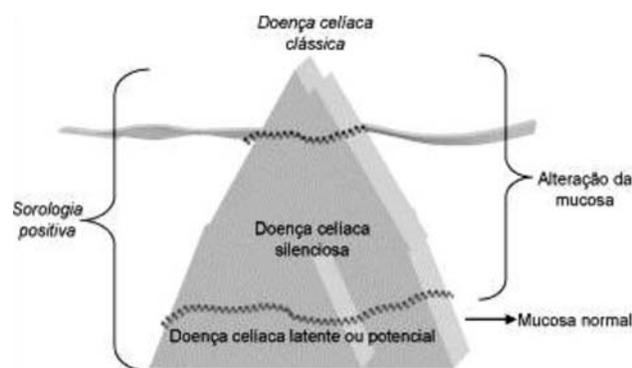


FIGURA 1 - ICEBERG CELÍACO  
FONTE: Adaptado de Catassi *et al.* (1996)

Dentre as formas de apresentações clínicas descritas estão a clássica, a oligossintomática, a atípica, a silenciosa, a latente e a forma incipiente.

#### 2.1.5.1 Forma clássica

É a forma de início precoce (4-24 meses). Caracteriza-se por sintomas gastrointestinais típicos: diarreia crônica com esteatorreia, além de déficit pândero-estatural, distensão abdominal, hipotrofia de musculatura glútea, irritabilidade, palidez cutânea decorrente de anemia por má absorção de ferro, edema devido à hipoalbuminemia

e, por vezes, desnutrição grave e deficiência de vitaminas lipossolúveis (FARREL; CIARÁN; KELLY, 2002).

#### 2.1.5.2 Forma oligossintomática

É caracterizada pela presença de sintomas gastrointestinais inespecíficos e vagos, como alteração na consistência das fezes, constipação intestinal, distensão abdominal, vômitos ou dor abdominal (HILL *et al.*, 2002).

#### 2.1.5.3 Forma atípica

Nesta forma, os sintomas são extradigestivos. Esses pacientes são avaliados geralmente por profissionais de outras especialidades, portanto, o diagnóstico dessa forma depende de um bom grau de informação do profissional assistente, bem como de um alto índice de suspeita (HILL *et al.*, 2002). Os subitens abaixo relacionam as diversas manifestações atípicas da DC, na maioria das vezes sem nenhuma outra manifestação gastrointestinal associada.

- Manifestações endócrinas

A baixa estatura sem sintomas gastrointestinais está estabelecida como manifestação clínica da DC. Num estudo em São Paulo foi encontrada uma prevalência de 4,7% de DC em crianças com baixa estatura (QUEIROZ *et al.*, 2004). A patogênese da baixa estatura na DC ainda é incerta. No diagnóstico de DC muitos pacientes têm níveis diminuídos de hormônio de crescimento e do fator de crescimento do tipo insulina 1 (IGF 1), e níveis aumentados de marcadores de inflamação (interleucinas 1 $\beta$ , 6, 8, 18, 4, 10, fator de necrose tumoral alfa, interferon) que podem contribuir para desregular o sistema do IGF 1. Estudos têm reportado a possibilidade de anticorpos antipituitária na DC estarem relacionados aos baixos níveis de hormônio de crescimento e IGF 1. Sabe-se que o diagnóstico precoce e o início da DIG é capaz de normalizar este eixo endocrinológico e recuperar a massa óssea, favorecendo o *catch up* do

crescimento (*o catch up* também é designado como recuperação do crescimento ou crescimento acelerado. Caracteriza-se pela taxa de crescimento mais rápido do que o esperado, ou seja, velocidade acelerada de crescimento, que ocorre após um período de crescimento lento ou ausente, permitindo recuperar a deficiência prévia) (TRONCONE; KOSOVA, 2010).

- Manifestações reumatológicas

A artralgia e a artrite são complicações bem conhecidas em crianças e adultos com DC, sendo tipicamente não erosivas, seja oligo ou poliarticular. Um estudo com 200 adultos celíacos demonstrou a presença de artrite em 52% desses pacientes (RAYMUNDI, 2007). Os mecanismos para tais sintomas não estão bem esclarecidos, mas acredita-se que alterações na permeabilidade intestinal podem ter um papel na patogênese das artropatias. Estudos concluíram que diferentes populações de leucócitos derivados da mucosa intestinal inflamada se ligam avidamente às veias das sinóvias, contribuindo para o desenvolvimento de artrite reativa em doenças intestinais inflamatórias, como na doença de Crohn e na DC (RAYMUNDI, 2007).

- Manifestações bucais

Um estudo realizado em pacientes com estomatite aftosa recorrente sugeriu que 5% desses pacientes eram portadores de DC. Esses pacientes nem sempre tinham sintomas gastrointestinais ou outras características clínicas da DC. A maioria deles apresentava associação com deficiência de folato (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002).

A hipoplasia do esmalte dentário é um sinal frequente da DC, podendo ser um sinal isolado, sem associação com outras manifestações. Portanto, pacientes que apresentam defeitos no esmalte dentário devem ser investigados para DC. Alguns autores acreditam que a hipoplasia do esmalte nos pacientes celíacos é causada pela deficiência de vitaminas A e D, e por hipocalcemia durante a formação do esmalte (FRAIHA; BITTENCOURT; CELESTINO, 2002).

Em alguns casos, a DC com desnutrição pode causar o aparecimento de alterações na saúde bucal, além da formação do esmalte, tais como atraso na erupção dental, diminuição do tamanho dos dentes, disfunção das glândulas salivares, queilite angular, glossite e língua despapilada. Sabe-se que vermelhidão e dor na língua, com atrofia papilar, estão relacionados às deficiências de vitamina B<sub>12</sub>, de ácido fólico e

de ferro, cujas absorções podem ser afetadas pelos efeitos da DC no intestino delgado (RAUEN; BACK; MOREIRA, 2005).

- Manifestações hematológicas

A anemia ferropriva resistente à reposição de ferro e a anemia megaloblástica podem estar presentes na DC, resultantes da má absorção de ferro e ácido fólico. Também podem ocorrer alterações na coagulação sanguínea, especificamente alargamento do tempo de ação da protrombina, devido à deficiência de vitamina K (FARREL; CIARÁN; KELLY, 2002).

- Manifestações do sistema reprodutivo

Mulheres com DC podem apresentar diversas disfunções do aparelho reprodutor incluindo menarca tardia, menopausa precoce, maior prevalência de amenorreia secundária, infertilidade e abortos de repetição. A existência de associação entre DC e presença de infertilidade ainda é controversa, mas vários estudos apontam para uma ligação entre sensibilidade ao glúten e desordens reprodutivas na mulher. Estima-se que a DC seja o fator causal de 4 a 8% das mulheres com diagnóstico de infertilidade sem causa aparente. Além disso, mesmo nos casos em que a gravidez é obtida, vários estudos têm demonstrado que em mulheres com DC não tratadas a taxa de aborto espontâneo é maior que a encontrada na população geral (MARTINS; GANDOLFI, 2006).

O mecanismo subjacente às manifestações do sistema reprodutivo na DC ainda não foi bem esclarecido e alguns autores advogam como provável causa a má nutrição e possíveis deficiências de zinco, ferro e folato. No entanto, é importante lembrar que a infertilidade pode ocorrer na ausência de desnutrição evidente, podendo ser o único sintoma presente em pacientes com DC não diagnosticada. Alguns autores aventam a possibilidade de que a presença de anticorpos específicos e resposta autoimune mediada por células T poderiam estar associadas à eclosão de disfunção do aparelho reprodutor feminino (MARTINS; GANDOLFI, 2006).

- Manifestações neurológicas

Várias manifestações neurológicas podem ocorrer em associação com DC e incluem mielopatia, encefalopatia progressiva, encefalites, leucoencefalopatia progressiva e multifocal, autismo, depressão, ataxia cerebelar, demência, neuropatia periférica e

miopatia. Epilepsia com crises originadas no lobo occipital com calcificações cerebrais córtico-subcorticais envolvendo as regiões posteriores bilateralmente foram descritas em adultos e crianças (SANTOS *et al.*, 2002).

A patogênese das manifestações neurológicas associadas à DC permanece desconhecida. Alguns estudos acreditam que compostos neuroativos do lúmen intestinal poderiam atravessar a mucosa, cruzar a barreira hematoencefálica e causar sintomas psiquiátricos, cognitivos e de comportamento na DC não tratada (BUSHARA, 2005).

Existe uma hipótese de que a deficiência de nutrientes neuroprotetores ou neurotróficos, tais como piridoxina, vitaminas E e B12, ácido fólico, bioterina e carnitina, necessários à manutenção da função neurológica normal, poderiam participar do desenvolvimento dos déficits neurológicos. Significativa redução do triptofano plasmático foi evidenciada em celíacos tratados e não tratados, indicando a possível existência de reação metabólica diminuindo o transporte do aminoácido para o cérebro, o que leva a quadros de depressão e outros distúrbios afetivos, pela redução da síntese de serotonina (BUSHARA, 2005).

O soro de pacientes com DC ativa contém anticorpos do tipo IgA que reagem com estrutura dos vasos sanguíneos cerebrais; esse fato pode estar relacionado às manifestações neurológicas. Além disso, alguns estudos demonstram a presença de anticorpos antineuronais em soro de pacientes com DC e manifestações neurológicas. Esses anticorpos se ligam aos neurônios do sistema nervoso central, entéricos e também aos axônios de nervos periféricos e comumente estão relacionados a neuropatias periféricas autoimunes (BUSHARA, 2002).

- Manifestações dermatológicas

Alterações nos cabelos, unhas e alterações na pigmentação da pele podem estar presentes em pacientes com DC. A dermatite herpetiforme (DH) ou doença de Duhring-Brocq consiste em uma erupção papulovesicular crônica, de caráter polimorfo, intensamente pruriginosa, que usualmente está distribuída simetricamente nas superfícies extensoras, tornando o aspecto herpetiforme (ROSE; BROCKER; ZILLIKENS, 2009). A prevalência de DH é de 1: 10.000, associada na maioria dos casos com a DC (90 a 100% dos casos), porém apenas 20% dos casos têm manifestações gastrointestinais. O diagnóstico é feito pela demonstração de depósitos granulares de imunoglobulina A nas áreas perilesionais. As lesões da DH respondem à remoção do glúten da dieta (REUNALA, 1998).

- Manifestações diversas

Formas não usuais tais como cardiomiopatia e miocardites, com ou sem insuficiência cardíaca e responsivas à dieta adequada, foram descritas. A cardiopatia é decorrente de uma resposta imune dirigida contra antígenos presentes no miocárdio e no intestino (FRUSTACI *et al.*, 2002).

O comprometimento hepático de forma reversível e com gravidade variável é bem conhecido em adultos e crianças durante a fase ativa da DC. Um distúrbio moderado na bioquímica hepática, caracterizado por hipetransaminasemia, ocorre não somente na intolerância ao glúten, mas também na intolerância a outras proteínas alimentares, especialmente quando há lesões moderadas ou graves da mucosa intestinal. Esses achados favorecem a hipótese de que a lesão hepática na DC está associada à lesão da mucosa intestinal e pode ser causada não somente por reações imunes, mas também por substâncias tóxicas endógenas ou exógenas, absorvidas pelo intestino. É possível, também, que a lesão hepática ocorra secundariamente à desnutrição. Na maioria dos pacientes, as enzimas hepáticas normalizam dentro de 12 meses após a exclusão do glúten na dieta (FRANCA *et al.*, 2006).

Perda de peso inexplicada e fadiga também são sintomas que devem alertar para DC (CATASSI; FABIANI, 2004).

#### 2.1.5.4 Forma silenciosa

É a forma de DC que ocorre em indivíduos sem sintomas aparentes, porém, com alterações típicas na mucosa intestinal e que são diagnosticados por meio de testes sorológicos de triagem (BAPTISTA, 2006).

#### 2.1.5.5 Forma latente

Essa forma refere-se a indivíduos que estão assintomáticos e têm histologia intestinal normal à biópsia, mesmo com dieta com glúten, mas que já apresentaram em algum momento alterações da mucosa características da DC que normalizaram

com a dieta. Alguns autores ponderam que esse critério pode ser impreciso, visto que a biópsia normal pode não ser representativa de todo o intestino, em virtude da natureza focal das lesões da mucosa intestinal. A forma latente pode persistir por anos antes do desenvolvimento de uma recidiva histológica (BAPTISTA, 2006).

#### 2.1.5.6 Forma incipiente

Corresponde a indivíduos com marcadores sorológicos positivos, porém com mucosa normal na vigência da ingestão de glúten. São quadros definidos após um longo período de acompanhamento. Quando, na evolução, o indivíduo apresentar alterações de mucosa compatíveis com DC, diagnostica-se uma forma prévia de DC incipiente (CATASSI; FABIANI, 2004).

#### 2.1.6 Condições associadas

A DC tem sido encontrada em associação com diversas outras comorbidades, principalmente doenças autoimunes. O mecanismo responsável por tal fato ainda não foi bem esclarecido, porém mecanismos imunológicos e genéticos têm sido aventados (LEBENTHAL; SHTEYER; BRANSKI, 2008)

As comorbidades associadas à DC e uma porcentagem aproximada de positividade de DC na triagem de algumas dessas doenças estão relatadas no quadro 1.

QUADRO 1 - COMORBIDADES ASSOCIADAS À DOENÇA CELÍACA

COMORBIDADES ASSOCIADAS	DOENÇAS FREQUÊNCIA DE DC (%)
Diabete melito	8-10
Hipotireoidismo	
Doença Addison	8
Síndrome Sjogren	10
Lúpus Eritematoso Sistêmico	
Esclerodermia	
Artrite Reumatóide	
Hepatite autoimune	6
Colangite esclerosante primária	3,5
Cirrose biliar primária	5-10
Miocardite autoimune	4
Cardiomiopatia dilatada idiopática	2-4
Alopécia areata	3-4
Urticária crônica	
Psoríase	
Nefropatia por IgA	
Púrpura de Henoch-Schonlein	
Síndrome nefrótica	
Alveolite fibrosante autoimune	
Pneumonia intersticial linfocítica	
Gastrite atrófica	
Doença de Crohn	
Colite ulcerativa	
Colite microscópica	
Deficiência seletiva de IgA	7,7
Sarcoidose	
Síndrome de Down	5-10
Síndrome de Turner	6
Síndrome de Williams	9,5
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	

FONTE: Adaptado de Lebenthal, Shteyer e Branski (2008)

### 2.1.7 Grupos de risco

Alguns pacientes são considerados como grupo de risco, pois apresentam maiores probabilidades de desenvolver DC quando comparados à população geral. Os grupos de risco incluem os familiares de primeiro grau de pacientes celíacos, sendo a frequência de DC entre esses familiares cerca de 20 vezes maior do que a observada na população em geral, e os pacientes com comorbidades associadas à DC, citadas no quadro 1 (HILL *et al.*, 2005).

### 2.1.8 Diagnóstico

Deve-se lembrar das múltiplas faces da DC, incluindo por vezes a ausência de sintomas gastrointestinais e o acometimento de diversos outros órgãos e sistemas; e por meio de realização de uma anamnese detalhada e de um exame físico minucioso pode-se identificar quais pacientes necessitam de investigação para DC.

A investigação diagnóstica pode ser dividida em testes sorológicos e avaliação histopatológica do intestino delgado, lembrando também que testes inespecíficos não diagnósticos são também importantes para identificação de possíveis deficiências nutricionais (KOTZE; BARBIERI, 2003).

#### 2.1.8.1 Exames inespecíficos

Exames hematológicos e bioquímicos como hemograma para identificação de possível anemia (por deficiência de ferro ou ácido fólico), alargamento do tempo de protrombina por má absorção de vitamina K, além de dosagem de cálcio, fósforo, vitamina D, fosfatase alcalina e albumina podem ser úteis para identificar má absorção de determinados elementos e perda entérica de proteínas, servindo como base para as reposições nutricionais necessárias no tratamento inicial da DC (CATASSI; FABIANI, 2004).

As provas laboratoriais para avaliação da absorção intestinal, tais como curva de absorção da D-xilose, teste de tolerância a lactose e dosagem de gordura fecal, já foram muito utilizadas no passado devido à falta ou ao difícil acesso a exames sorológicos e endoscópicos. Atualmente, essas provas têm pouco espaço na investigação da DC, visto que exames sorológicos podem ser realizados de forma pouco invasiva e com vantagens de especificidade e sensibilidade. Os exames endoscópicos atualmente também são seguros e amplamente disponíveis (CATASSI; FABIANI, 2004; KOTZE; BARBIERI, 2003).

### 2.1.8.2 Testes sorológicos

O surgimento dos testes sorológicos revolucionou a história da DC, permitindo o rastreamento de grupos de risco, formas atípicas, selecionando pacientes para realização de biópsia intestinal, e também permitindo monitorização da resposta ao tratamento e a própria adesão ao tratamento. Na monitorização do tratamento, observa-se a redução dos anticorpos após três meses de DIG, mas esses anticorpos só irão negativar após 12 a 24 meses da dieta, variando para cada indivíduo (KOTZE, 2002).

Os testes sorológicos devem ser feitos após a determinação dos níveis de imunoglobulinas, pois cerca de 12% dos celíacos apresentam também deficiência de IgA e poderão ter resultados falso-negativos. Nesses casos haverá necessidade da realização de testes com dosagem de anticorpos da classe IgG.

Os testes sorológicos disponíveis são de dois tipos: os que detectam anticorpos contra proteínas do alimento ingerido (anticorpo antigliadina) e aqueles que detectam autoanticorpos (EMA e anti-tTG) (KOTZE, 2002).

- Anticorpos Antigliadina

Os anticorpos antigliadina foram os primeiros a ser descobertos. São determinados por ensaio imunoenzimático (ELISA). Os marcadores IgG são mais sensíveis (sensibilidade 62 a 96%/especificidade 63 a 97%) e os marcadores IgA mais específicos (sensibilidade 46 a 92%/especificidade 83 a 92%). Entretanto, podem ser identificados em indivíduos normais, com outras doenças autoimunes, como alergia a proteína do leite de vaca e inclusive com parasitoses intestinais. A recomendação atual é que sejam mais utilizados em crianças menores de 2 anos, nas quais os outros testes sorológicos podem ser falso-negativos (KOTZE, 2002).

- Anticorpo Antiendomísio (EMA)

O endomísio é o tecido conjuntivo que envolve as fibras musculares. O EMA foi descrito no início dos anos 80. São anticorpos detectados por técnica de imunofluorescência indireta, que necessita da avaliação de um examinador, portanto, o resultado do teste é avaliador dependente. Porém, apesar desse fato, sua sensibilidade e especificidade para detectar DC é muito alta. (sensibilidade EMA IgA 83 a 100%/

especificidade 98 a 100%) (SDEPANIAN; MORAES; NETO-FAGUNDES, 1999). No entanto, sua acurácia pode ser menor em crianças abaixo dos 2 anos de idade (KOTZE, 2002).

- Anticorpo Antitransglutaminase tecidual (anticorpo anti-tTG)

Em 1997, descobriu-se que o alvo da resposta autoimune específica na DC era a tTG. Isso permitiu o desenvolvimento de um teste ELISA para a determinação de anticorpos contra a transglutaminase. Esse teste apresenta sensibilidade e especificidade semelhante ao EMA (sensibilidade 96%/ especificidade 98%), porém é independente do observador e de fácil realização (ROSE; BROCKER, ZILLIKENS, 2009). Apesar da excelente correlação entre EMA e anti-tTG, a *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca - Sistema Único de Saúde recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS NA DOENÇA CELÍACA, 2010) orientam a pesquisa de anticorpo anti-tTG como teste inicial para rastreamento da DC (HILL *et al.*, 2005).

### 2.1.8.3 Biópsia e histopatologia

Apesar do grande avanço dos testes sorológicos na investigação de DC, a endoscopia digestiva alta com biópsia de delgado é imprescindível no diagnóstico de DC (WGO, 2005).

Os achados macroscópicos do intestino delgado durante a endoscopia podem fornecer uma indicação para a biópsia intestinal e incluem: pregas "em fatias", com fissuras e aspecto em mosaico (Figura 2), pregas achatadas, pregas de tamanho reduzido e (ou) que desaparecem com a insuflação máxima do endoscópio. Esses achados endoscópicos não são encontrados em todos os pacientes celíacos, o que torna a biópsia para o estudo histopatológico imprescindível em todos os casos de suspeita de DC (WGO, 2005).

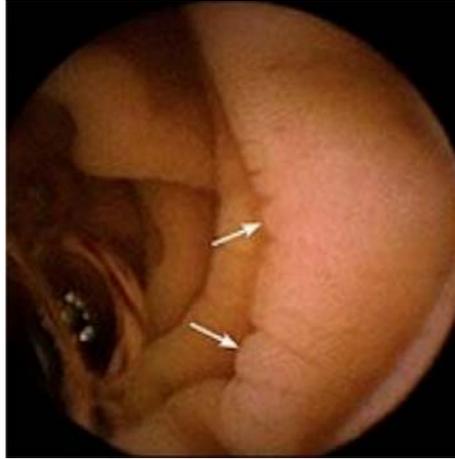


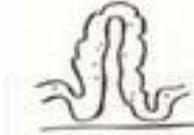
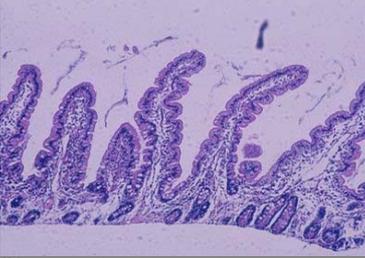
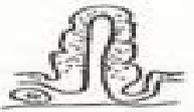
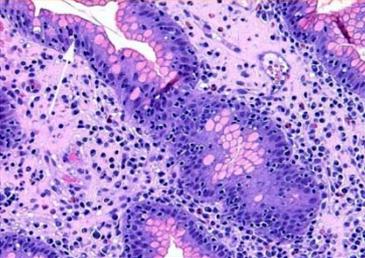
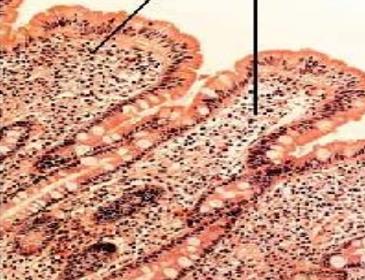
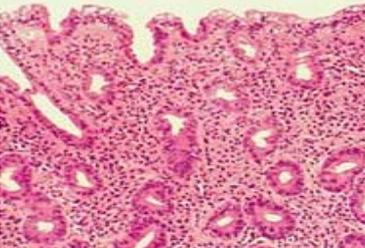
FIGURA 2 - ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA: DUODENO DE PACIENTE COM DC, MOSTRANDO ASPECTO DA MUCOSA EM MOSAICO COM FISSURAS

FONTE: [www.medicinageriatrica.com.br/tag/doenca-celíaca](http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/doenca-celíaca)

Várias biópsias de duodeno devem ser coletadas no mesmo procedimento, pois as alterações microscópicas da DC podem ocorrer em placas, isto é, áreas alteradas em meio a áreas com mucosa íntegra (BAPTISTA, 2006).

A alteração histopatológica clássica da DC é a atrofia das vilosidades intestinais com hiperplasia de criptas. Esta lesão é característica, mas não diagnóstica de DC, podendo também ocorrer na giardíase grave, nas alergias alimentares, na doença do enxerto-versus-hospedeiro, na isquemia crônica do delgado, no espru tropical, nas deficiências de imunoglobulinas e em outras imunodeficiências e na rejeição de enxerto autólogo (GARSEDA; SCOTT, 2007). Porém, sabe-se que o desenvolvimento das lesões se faz de forma gradativa, com vários tipos de achados histopatológicos, descritos por Marshall em 1992 (BAPTISTA, 2006) e representados no quadro 2.

QUADRO 2 - ESTÁGIOS E ACHADOS MICROSCÓPICOS DA DOENÇA CELÍACA

ESTÁGIOS DA DC	ACHADOS MICROSCÓPICOS
<p><b>Estágio 0</b></p> <p>Mucosa pré-infiltrativa (mucosa normal)</p> 	
<p><b>Estágio I</b></p> <p>Aumento do número de linfócitos intraepiteliais (&gt;30 por 100 enterócitos)</p> 	
<p><b>Estágio II</b></p> <p>Aumento do número de linfócitos intraepiteliais com hiperplasia de criptas</p> 	
<p><b>Estágio III</b></p> <p>Hiperplasia de criptas com atrofia de vilos            III A: parcial / III B: subtotal            III C: total (figura ao lado)</p> 	
<p><b>Estágio IV</b></p> <p>Atrofia completa de vilos e hipoplasia criptas</p> 	

FONTE: Adaptado de WGO, 2005. Fotos disponíveis em: <http://gastropedinutri.blogspot.com/2009>

#### 2.1.8.4 Tipagem de HLA

Os marcadores genéticos (HLA-DQ2, HLA-DQ8) têm importância no auxílio do diagnóstico de casos de DC latente com sorologia positiva e biópsia normal. Se ambos os fenótipos forem negativos, a DC é pouco provável. Para testes negativos e histologia compatível devem-se considerar outras causas de enterite. Pelo risco de resultados falso-positivos e falso-negativos, os marcadores genéticos são válidos como auxílio no diagnóstico, não fazendo diagnóstico de maneira isolada (BAPTISTA; CRUZ, 2006; UTIYAMA; REASON; KOTZE, 2004).

#### 2.1.9 Abordagem diagnóstica

Em 1970, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (ESPGHAN) elaborou critérios para o diagnóstico de DC, com a realização de três biópsias intestinais. A primeira realizada antes do início da DIG; a segunda, após dois anos de tratamento bem-sucedido. Após a segunda biópsia, oferecia-se glúten novamente ao paciente até a recidiva do quadro clínico ou por período variável de três a seis meses, quando seria realizada a terceira biópsia, que demonstraria a recidiva das alterações da mucosa, característica dos celíacos (KOTZE; BARBIERI, 2003; CATASSI; FABIANI, 2004).

Em 1990, com o surgimento dos testes sorológicos para DC, foi estabelecido pela ESPGHAN uma abordagem mais prática para DC, com a realização de apenas uma endoscopia com biópsia. Em casos suspeitos de DC com sorologia positiva e biópsia alterada com critérios histopatológicos compatíveis com DC, pode-se selar o diagnóstico de DC. Com a instituição da DIG observa-se uma remissão clínica clara com posterior negativação da sorologia (CATASSI; FABIANI, 2004).

Atualmente, o diagnóstico com base em três biópsias está reservado para crianças que realizaram a biópsia de intestino delgado antes dos 2 anos de idade, pela maior incidência de alergias alimentares e outras enteropatias que também podem ocasionar atrofia vilositária (CATASSI; FABIANI, 2004).

O fluxograma da figura 3 mostra a recomendação para a abordagem diagnóstica da DC, segundo NASPGHAN e a Sociedade Brasileira de Pediatria.

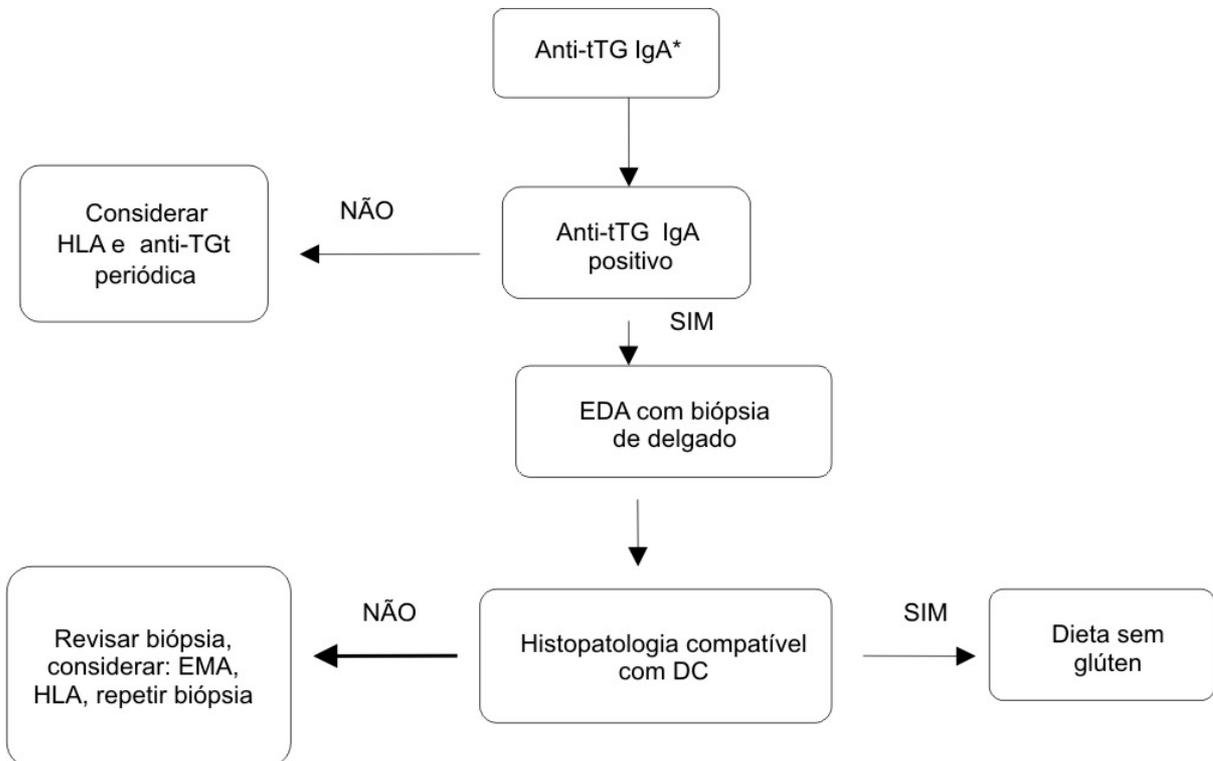


FIGURA 3 - RECOMENDAÇÃO PARA ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA DOENÇA CELÍACA

FONTE: Adaptado de Hill *et al.* (2005)

\* Anti-tTG IgG é recomendada em indivíduos com deficiência seletiva de IgA.

### 2.1.10 Tratamento

O tratamento da DC deverá ser iniciado somente após o diagnóstico de DC estabelecido por meio de sorologia e achados histopatológicos compatíveis. Não se deve realizar testes terapêuticos com a remoção do glúten da dieta antes de se firmar o diagnóstico, pois tal medida apenas atrasa e dificulta o diagnóstico (KOTZE, 2002).

A instituição de uma dieta sem glúten (trigo, centeio e cevada) indefinidamente é a única terapêutica eficaz na DC, conduzindo, em geral, à melhora sintomática em algumas semanas (CATASSI; FABIANI, 2004).

Embora alguns estudos sugiram que a aveia seja bem tolerada nos pacientes celíacos, ela não deve ser recomendada, pois a maioria das aveias disponíveis no mercado foi contaminada com grãos que contêm glúten, durante a colheita, transporte ou moagem (GARSE; SCOTT, 2007).

O paciente deverá atentar também para o consumo de produtos industrializados, estes pela legislação brasileira (Lei federal n.º 8.543, de 1992) devem conter no seu rótulo a presença ou não de glúten. Deve-se lembrar também que, em nosso meio, os alimentos enlatados, salsichas, linguiças, salames e presuntos podem conter trigo na sua preparação, e os alimentos de composição desconhecida não devem ser consumidos. De acordo com o *Codex Alimentarius* da Organização Mundial de Saúde, a dieta aceitável para o celíaco deve conter até 10mg de prolaminas por 100 gramas de grãos ou até 50mg de glúten. A dieta ocidental normal contém 13 gramas de glúten, portanto mais de 260 vezes o máximo permitido (SCHUPAN; DIETERICH; RIECKEN, 1998).

Alguns autores recomendam evitar consumo de leite e derivados concomitante ao início da DIG, devido à deficiência secundária de lactase, que ocorre enquanto há alteração na mucosa intestinal. Após 1-2 meses, o consumo de laticínios pode ser gradualmente retomado, desde que não provoque sintomas (RODRIGO, 2006).

Conforme as manifestações clínicas, será necessário corrigir déficits específicos, com suplementos de ferro, ácido fólico, cálcio, vitamina D, cobre, magnésio, zinco, albumina e vitamina B12 (PETER; GREEN; CELLIER, 2007).

O tratamento adequado requer equipe que inclui médico, nutricionista, grupos de apoio aos celíacos, o próprio paciente e sua família. O acompanhamento rígido com monitoramento da adesão a dieta e do estado nutricional, além do apoio psicológico, é fundamental para o sucesso do tratamento e a sua manutenção (NIH, 2004).

As seguintes recomendações para abordagem dos pacientes celíacos formam o termo em inglês *celiac* (NIH, 2004):

**Consultas com nutricionista especializado**

**Educação a respeito da doença**

**Longa adesão à dieta isenta de glúten**

**Identificação e tratamento das deficiências nutricionais**

**Acesso a um grupo de apoio**

**Contínuo acompanhamento por equipe multidisciplinar**

### 2.1.11 Adesão à dieta

O tratamento da DC é basicamente dietético, sendo a adesão à DIG de fundamental importância para a manutenção da qualidade de vida do paciente evitando as complicações decorrentes da não aderência ao tratamento ou do não diagnóstico da DC (SDEPANIAN, MORAIS, FAGUNDES-NETO, 2001a).

Um estudo realizado com membros cadastrados na Associação de Celíacos do Brasil (ACELBRA) mostrou que, dentre os 91,4% dos participantes da pesquisa, 69,4% aderiram à DIG. Estudos mostram adesão à DIG em 88% dos celíacos no Canadá e em 89,6% dos celíacos na Índia (SDEPANIAN, MORAIS, FAGUNDES-NETO, 2001a).

Possíveis explicações a respeito da não aderência ao tratamento consistem na negação da doença, principalmente em pacientes assintomáticos e adolescentes, no alto custo de produtos sem glúten e na dificuldade de seguir a dieta em eventos sociais, viagens e trabalho (ARAÚJO, 2008).

Araújo, com objetivo de analisar as dificuldades relacionadas às práticas alimentares experimentadas e declaradas pelos celíacos, sua saúde e sua qualidade de vida, utilizou um questionário com perguntas abertas, fechadas e de múltipla escolha para 172 celíacos. Observou que a maior preocupação está relacionada, principalmente, a comer em restaurantes (44,2%), ter que ler os rótulos dos alimentos (50,0%), acreditar que os alimentos não são seguros (52,8%) e à falta de alternativas alimentares (56,4%). Trinta e nove por cento dos entrevistados relataram não ter nenhuma dificuldade para seguir a dieta, 42,3% pouca ou média dificuldade e 18,2% muita dificuldade (ARAÚJO, 2008).

Como o tratamento consiste na exclusão do glúten da dieta, é importante o esclarecimento ao paciente com DC e a sua família sobre a patologia da DC, o tratamento e sobre as complicações decorrentes da não aderência à dieta. A participação em associações e grupos de apoio também pode auxiliar o paciente a uma melhor aderência à dieta.

### 2.1.12 Perspectivas futuras de tratamento

Como o glúten é um ingrediente comum na dieta, além de poder inadvertidamente contaminar alimentos, a DIG é um grande desafio, especialmente para adolescentes e celíacos oligossintomáticos, que se sentem desmotivados para aderir à dieta. Portanto, existe atualmente um interesse crescente na busca de novas alternativas terapêuticas, incluindo opções não dietéticas para a DC.

Algumas dessas alternativas descritas na literatura incluem estratégias enzimáticas, modificação genética do trigo e estratégias que interferem no sistema imune. As estratégias enzimáticas são embasadas na utilização de enzima oral capaz de clivar os peptídeos imunogênicos do glúten, a utilização de lactobacilos para a fermentação do pão, clivando peptídeos tóxicos do glúten antes da ingestão, e a utilização do trigo em germinação. Entretanto, essas estratégias não estão disponíveis para o tratamento de DC, pois há dificuldade para a completa clivagem do glúten. A produção de trigo transgênico (por meio de mutações do DNA que codificam as sequências tóxicas do glúten) poderia ser outra opção para os celíacos, porém essa alteração poderia modificar as propriedades culinárias do trigo. Inibidores de tTG, inibidores HLA DQ2/DQ8, anticorpos contra interleucinas 10 e 5 e vacina para DC são estratégias que interferem no sistema imune e também são opções que estão sendo estudadas (SCHUPPAN; JUNKER, 2007; LERNER, 2010).

Essas terapêuticas poderiam eventualmente melhorar a qualidade de vida dos pacientes celíacos, principalmente no que diz respeito à dificuldade que esses pacientes encontram no convívio social; mas, para o desenvolvimento de uma alternativa à dieta sem glúten e para sua aceitação, essas estratégias precisam ser seguras, efetivas e acessíveis economicamente, o que no momento ainda não é possível. Por isso, atualmente, a DIG permanece sendo o alicerce do tratamento (LERNER, 2010).

### 2.1.13 Diagnóstico diferencial

Do ponto de vista clínico, em crianças, o diagnóstico diferencial é feito com doenças que cursam com diarreia crônica e má absorção como a fibrose cística, as alergias alimentares e a desnutrição primária. Em casos com distensão abdominal e constipação intestinal deve ser feito diagnóstico diferencial com megacólon congênito. Uma avaliação clínica cuidadosa e anamnese criteriosa devem ser realizadas para identificar a idade do desmame e introdução de determinados cereais (KOTZE; BARBIERI, 2003).

Em adolescentes e adultos o diagnóstico diferencial se faz também com outras causas de má absorção intestinal como a doença de Whipple, a deficiência imunológica comum variável, as gastroenteropatias eosinofílicas, a doença de Crohn, os linfomas e a síndrome da imunodeficiência adquirida (KOTZE; BARBIERI, 2003).

Do ponto de vista histológico, o diferencial se faz com doenças que ocasionem a atrofia das vilosidades, incluindo as alergias alimentares, as enterites agudas (viral, bacteriana, actínica, giardíase), as enterites crônicas (espru tropical, Doença de Whipple, imunodeficiências, linfomas, gastroenterites eosinofílicas, doença enxerto versus hospedeiro), e a desnutrição proteico-calórica (KOTZE; BARBIERI, 2003).

### 2.1.14 Complicações

Pacientes celíacos não aderentes à dieta e indivíduos não diagnosticados apresentam maior risco de complicações como baixa estatura, problemas de reprodução e infertilidade, doenças ósseas, distúrbios neurológicos e psiquiátricos, além de aumento da incidência de doenças autoimunes (CATASSI; FABIANI, 2004).

Uma das piores consequências da não adesão a DIG talvez seja o aumento do risco de desenvolvimento de malignidade. Pacientes celíacos não aderentes ao tratamento ou não diagnosticados têm risco de desenvolver carcinoma de boca, faringe e esôfago 22,7 vezes maior do que a população em geral e também um risco de

desenvolver linfoma de 77,8 vezes maior (CATASSI; FABIANI, 2004). Conforme os dados anteriormente apresentados, é clara a associação entre DC e linfomas malignos, porém não se limitam apenas ao linfoma intestinal, mas também outros tipos de linfomas não-Hodgkin T e sobretudo B, fora do trato gastrointestinal (MOREIRA *et al.*, 2009).

Os mecanismos implicados nesse aumento do risco de malignidade em pacientes com DC ativa ainda não são bem conhecidos. Acredita-se que fatores genéticos, infecciosos (infecção por vírus *Epstein Baar*), variáveis epidemiológicas, autoimunidade e inflamação crônica da mucosa intestinal possam estar relacionados ao desenvolvimento de malignidade (MOREIRA *et al.*, 2009; FREEMAN, 2009).

A jejunoileíte ulcerativa é uma complicação grave e rara da DC. Pode ser diagnosticada em pacientes com DC já estabelecida ou pode ser diagnosticada simultaneamente com DC. Caracteriza-se por ulceração crônica e estenose de intestino delgado, manifestando-se com dor abdominal, diarreia crônica e perda de peso. O tratamento mais indicado é a excisão cirúrgica dos segmentos mais afetados (KOUTROUTSOS *et al.*, 2006).

A DC refratária é definida quando há persistência dos sintomas de má absorção intestinal e alterações histológicas mesmo com DIG por 12 meses. Para se considerar o diagnóstico de DC refratária, é necessária a exclusão de outras causas de diarreia crônica com atrofia de vilosidades (RYAN; KELLEHER, 2000). A maioria dos pacientes com DC refratária tem presença de linfócitos intraepiteliais (LIE) anormais, havendo a hipótese que represente um estado de transição para o linfoma intestinal. Já os pacientes sem os LIE anormais podem ter uma recuperação completa com terapia com corticoides e dieta sem glúten. Os pacientes com LIE anormais têm um prognóstico ruim, e se não tratados têm um aumento da mortalidade em curto prazo causada por má absorção e desnutrição secundária. Para o tratamento desses casos pode-se considerar: dieta elementar, nutrição parenteral total e terapias imunossupressoras (azatioprina, ciclosporina, corticoide). O uso de interferon alfa também foi proposto como possível forma de tratamento (HORVATH; FASANO, 2001).

### 2.1.15 Prognóstico

O prognóstico da DC para os pacientes que seguem a dieta é excelente. Após a retirada do glúten da dieta, a resposta clínica é favorável, rápida e com evolução extremamente gratificante.

Quando os sintomas clínicos são evidentes, com o tratamento, há uma verdadeira transformação no aspecto do indivíduo, com melhora de sua nutrição e até melhora do psiquismo. Até mesmo nos pacientes com DC silenciosa, após o início do tratamento observa-se uma melhora no humor e na disposição (KOTZE; BARBIERI, 2003).

Nos pacientes aderentes à dieta, o risco de malignidade torna-se o mesmo da população em geral (KOTZE; BARBIERI, 2003).

Quando o paciente apresenta sintomas atípicos, eles melhoram quando se institui a dieta, exceto nos casos de osteoporose estabelecida, que mesmo com a reposição de cálcio e vitamina D, pouca melhora é referida (KOTZE, 2006).

O excelente prognóstico nos pacientes que aderem à dieta, bem como os riscos de morbimortalidade aumentados para os não aderentes ao tratamento, é utilizado como um reforço inquestionável para aconselhar os pacientes celíacos a aderir à DIG em definitivo.

## 2.2 METABOLISMO ÓSSEO

O osso é um tecido dinâmico, extremamente ativo e sua formação e reabsorção são processos contínuos durante toda a vida. A homeostasia do tecido ósseo é de fundamental importância para a manutenção das atividades vitais do organismo, além de contribuir para a manutenção das funções mecânica, protetora e metabólica do esqueleto (VIEIRA, 1999).

O tecido ósseo é formado por células, minerais (cálcio e fósforo) e matriz orgânica (proteínas colágenas e não colágenas) (CAMPOS *et al.*, 2003). A homeostasia óssea depende diretamente da atividade das células ósseas, que mediante a ação de

estímulos ambientais diversos são percebidos por receptores de membrana dessas células e desencadeiam resposta a esses estímulos (CORREA, 2006).

As principais células do tecido ósseo são os osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Os osteoblastos são responsáveis pela formação óssea e secreção da fosfatase alcalina, os osteócitos constituem o estágio final de diferenciação dos osteoblastos, atuando na manutenção da matriz óssea, e os osteoclastos respondem pela reabsorção óssea. O processo de remodelação óssea se desenvolve com base nos processos de formação e reabsorção óssea, mantidos por um complexo sistema de controle que inclui hormônios, fatores físicos e humorais (MENEZES FILHO; SETIAN; DAMIANI, 2008). Várias condições como idade, doenças osteometabólicas, mobilidade diminuída e ação de determinadas drogas, podem alterar esse equilíbrio entre formação e reabsorção, levando ao predomínio de um sobre o outro (VIEIRA, 1999).

A homeostasia mineral depende da absorção no trato gastrointestinal, da excreção renal e do depósito no esqueleto de íons minerais como cálcio, magnésio e fosfato. Nesses locais é fundamental a ação integrada do hormônio da paratireoide (PTH) e da forma ativa da vitamina D (VIEIRA, 1999).

### 2.2.1 Hormônio da paratireoide (PTH)

O PTH é um hormônio secretado pelas células principais das paratireoides. O principal estímulo para a liberação do PTH é a hipocalcemia. As células da paratireoide detectam pequenas variações na concentração sérica de cálcio pela presença na sua membrana do receptor sensor de cálcio. Concentrações séricas de cálcio inferiores a 9,0mg/dl promovem aumento na liberação do PTH, e calcemias superiores a 10,5mg/dl reduzem a secreção de PTH. Variações de magnésio e ativação de receptores beta adrenérgicos são mecanismos secundários de controle secretório do PTH (CORREA, 2006).

A principal função do PTH é manter os níveis de cálcio no espaço extracelular. Por meio de sua ação em células do osso e rim, eleva a calcemia e reduz a fosfatemia. As ações no osso variam conforme sua concentração plasmática. Em níveis fisiológicos, o PTH tem um efeito ósseo anabólico, já em concentrações aumentadas tem efeito

catabólico, acarretando perda de massa óssea, em função do aumento da atividade osteoclástica (CORREA, 2006).

Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção de cálcio no túbulo distal, e no túbulo proximal promove a inibição da reabsorção de fósforo e a hidroxilação renal da 25 (OH) vitamina D gerando 1,25 (OH) vitamina D, o calcitriol. A ação intestinal do PTH é indireta pela ação do calcitriol, que aumenta a absorção de cálcio e fósforo (CORREA, 2006).

### 2.2.2 Vitamina D

A maior fonte de vitamina D é a pele onde é sintetizada por ação de raios ultravioleta. Uma pequena quantidade pode ser ingerida na alimentação (peixes gordurosos, ovo, óleo de fígado de bacalhau e produtos lácteos) (CORREA, 2006).

A partir da exposição solar, o 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D), presente na pele, é transformado em vitamina D<sub>3</sub> (coleciferol), que não é ativa metabolicamente, então é transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol. Todavia, para se tornar ativa necessita de uma última hidroxilação na posição 1, que ocorre no rim, sob a ação da enzima alfa 1 hidroxilase, transformando-se em 1,25 dihidroxivitamina D ou calcitriol. Essa passagem renal é regulada pela elevação do PTH e diminuição do fosfato, que atuam estimulando a atividade da enzima alfa 1 hidroxilase. Juntamente com o PTH, o calcitriol exerce papel fundamental e bem reconhecido na regulação do cálcio plasmático e na mineralização óssea. Sua função principal é no trato digestivo, aumentando a absorção intestinal de cálcio e fósforo. No osso atua na mineralização da matriz proteica óssea. Quando há níveis reduzidos de cálcio na dieta, sua ação no osso passa a ser indutora da reabsorção. Na paratireoide age inibindo a secreção de PTH (CORREA, 2006).

Nos últimos anos observou-se a presença de receptor de vitamina D em várias células do organismo, como em macrófagos, linfócitos, células cardíacas e no tecido neuronal nos astrócitos, neurônios e oligodendrócitos, tendo várias respostas biológicas, e sem relação com o metabolismo do cálcio e fósforo (STROUD, 2008; SOUBERBIELLE *et al.*, 2010).

Os numerosos efeitos do calcitriol no sistema imune incluem: supressão das células T, determinação de padrões de secreção de citocinas, regulação dos mecanismos de apoptose de células inflamatórias, prevenindo dano tecidual. Além disso, níveis adequados de vitamina D promovem melhora da função de células T-helper, células dendríticas e macrófagos (STROUD, 2008).

No aparelho cardiovascular, a vitamina D age reduzindo inflamação e melhorando a função endotelial. Estudos recentes também apontam como possíveis papéis da vitamina D a regulação de secreção de insulina e uma possível melhora da sensibilidade à insulina. Dados experimentais mostram que o calcitriol estimula a apoptose e inibe a angiogênese e proliferação de células tumorais (SOUBERBIELLE *et al.*, 2010).

A vitamina D é considerada um regulador do sistema imune e também tem um possível papel na prevenção e tratamento do câncer, doenças autoimunes, e eventos cardiovasculares (MULLIN; DOBS, 2007; SZODORAY *et al.*, 2008).

### 2.2.3 Mudanças de massa óssea durante o crescimento

O esqueleto na infância e adolescência difere do adulto por ainda estar em processo de crescimento e seus ossos sofrerem alterações de tamanho e forma. A massa óssea aumenta substancialmente nesse período, saindo de 70 a 95 gramas ao nascimento e atingindo 2.400 a 3.300g no adulto jovem. Nessa fase da vida a formação óssea deve superar a reabsorção para que o resultado final seja positivo. A quantidade óssea máxima atingida nesse momento é denominada pico de massa óssea e dela depende a DMO dos adultos e idosos. A idade cronológica exata em que esse pico é atingido varia de indivíduo para indivíduo e pode ser diferente para diferentes sítios ósseos. O ganho é progressivo e atinge um platô por volta dos 20 a 25 anos, sabe-se que 90% do pico de massa óssea é atingido por volta dos 18 anos de idade (CORREA, 2006).

Os fatores que interferem na formação óssea podem ser divididos em dois grupos: fatores intrínsecos e extrínsecos. Os primeiros incluem fatores hereditários (principais responsáveis pelo pico de massa óssea), raça, sexo, fatores hormonais (hormônio do crescimento, fator de crescimento dependente de insulina I, estrógeno

e testosterona) e os fatores extrínsecos constituem: doenças existentes, uso de medicações, atividade física e nutrição. Entre os fatores de risco para um menor pico de massa óssea, incluem-se sexo feminino, raça caucasiana, puberdade tardia, baixa ingestão de calorias, vitaminas e cálcio, tabagismo, consumo de álcool, peso inadequado para a idade, e por vezes a presença de doenças crônicas e sua terapêutica (CAMPOS *et al.*, 2003; BRANDÃO; VIEIRA, 1999).

A compreensão do processo de maturação óssea na infância e na adolescência com possíveis identificações e correções de fatores que interfiram no ganho mineral ósseo nessa fase é de extrema importância para desenvolver uma melhor qualidade de massa óssea, evitando alterações ósseas como osteopenia e osteoporose e suas devastadoras complicações (BRANDÃO; VIEIRA, 1999).

#### 2.2.4 Alterações ósseas na infância e adolescência

A osteopenia e a osteoporose deixaram de ser uma preocupação exclusiva de adultos e idosos, visto que a DMO desses indivíduos depende do pico de massa óssea adquirido até o final da segunda década de vida (CAMPOS *et al.*, 2003; PESSOA *et al.*, 1997).

A osteoporose é definida pela Organização Mundial de Saúde como uma doença metabólica sistêmica, caracterizada pela redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, aumentando a fragilidade óssea e possibilitando possíveis fraturas. Na osteopenia também ocorre redução de massa óssea, porém sem alteração da microarquitetura (WHO, 1994).

A osteoporose pode ser primária na infância, porém frequentemente é secundária a presença de doenças crônicas e seus tratamentos (CAMPOS *et al.*, 2003). A classificação das principais causas de osteoporose na infância está descrita no quadro 3.

QUADRO 3 - CAUSAS DE OSTEOPOROSE NA INFÂNCIA

OSTEOPOROSE PRIMÁRIA	OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA
Osteogênese <i>imperfecta</i> Osteoporose idiopática juvenil	<b>Doenças do sistema digestivo</b> - doenças hepatobiliares - doença inflamatória intestinal - doença celíaca <b>Doenças nutricionais</b> - má absorção - desnutrição <b>Doenças neoplásicas</b> - leucemias - linfomas - neuroblastoma <b>Doenças renais</b> - insuficiência renal - acidose tubular renal - hipercalciúria idiopática <b>Doenças do tecido conectivo</b> - artrite reumatoide juvenil - lupus eritematoso sistêmico - dermatomiosite juvenil <b>Doenças pulmonares</b> - asma - fibrose cística <b>Doenças endócrinas</b> - hipopituitarismo - síndrome de Cushing - hipertireoidismo - hipogonadismo <b>Doenças neuropsiquiátricas</b> - anorexia nervosa - paralisia cerebral - paraplegia <b>Medicamentos</b> - corticoesteroides - metotrexato - anticoagulantes - anticonvulsivantes

FONTE: Adaptado de Campos *et al.* (2003)

### 2.2.5 Investigação de alterações ósseas

Tanto a osteopenia quanto a osteoporose podem ser assintomáticas na infância, sendo de fundamental importância a investigação minuciosa de pacientes que tenham fatores de risco para tais alterações.

Para a investigação de tais alterações dispõe-se de métodos de imagem e marcadores bioquímicos da remodelação óssea.

### 2.2.5.1 Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo podem ser divididos em marcadores de formação e reabsorção óssea (CAMPOS *et al.*, 2003). Os marcadores de formação óssea incluem fosfatase alcalina específica do osso, osteocalcina e pró-peptídeos do colágeno tipo I, todos dosados no soro. Os marcadores de reabsorção óssea são geralmente produtos de degradação do colágeno. O N-telopeptídeo *cross linked* do colágeno tipo I (NTx) e o C-telopeptídeo *cross linked* do colágeno tipo I (CTx) são produtos da degradação do colágeno tipo I dosados na urina e no soro. A piridinolina e deoxipiridinolina são *cross linked* encontrados no colágeno tipo I, sendo liberados durante a reabsorção óssea e encontrados na urina. Atualmente, os melhores marcadores para a reabsorção óssea são a piridinolina, a deoxipiridinolina, o CTx e o NTx. Com o desenvolvimento desses métodos mais específicos para a reabsorção óssea, a excreção urinária de hidroxiprolina, um clássico marcador de reabsorção óssea tem sido abandonada (VIEIRA, 1999; CAMPOS *et al.*, 2003).

Esses marcadores são de difícil interpretação, principalmente em crianças e adolescentes, visto que são exames que refletem o crescimento e a reabsorção óssea, intensos nessa faixa etária. A grande variação dos valores normais e a necessidade de ajustar esses valores para o estágio de desenvolvimento puberal limitam seu uso. Ademais, são exames caros e influenciados pela dieta, pelo ciclo circadiano e pela função renal (CAMPOS *et al.*, 2003).

### 2.2.5.2 Métodos de imagem

O método de imagem utilizado para a mensuração da DMO é a emissão dupla de Raio X (DXA), considerado método de escolha por ser rápido, preciso e de baixa exposição à radiação, além de detectar perdas de massa óssea inferiores a 5%, enquanto a radiografia simples constata perdas a partir de 30 a 50% (CAMPOS; LIPHAUS; SILVA, 2004).

A Organização Mundial da Saúde define como normal DMO em adultos entre zero e  $\pm 1$  desvio padrão (DP), em relação aos valores médios observados em

indivíduos jovens saudáveis (T-escore). Osteopenia é definida quando a DMO situa-se entre  $-1$  e  $-2,5$  DP e osteoporose quando abaixo de  $-2,5$  DP.

No entanto, a DXA apresenta limitações quando utilizada na avaliação de crianças e adolescentes por ser dependente de parâmetros antropométricos, como peso e estatura, que estão em constante mudança nessa população. Com isso, os critérios adotados pela Organização Mundial da Saúde para o diagnóstico de osteoporose em adultos não devem ser aplicados em pacientes com idade inferior a 20 anos. Em menores de 20 anos, sugere-se que os valores obtidos sejam ajustados para a idade e o sexo (Z-escore). No consenso publicado pela *International Society of Clinical Densitometry* questiona-se o Z-escore, pelo fato das correções aplicadas ao Z-escore não levarem em conta diversas variáveis próprias destas faixas etárias que interferem na medida da DMO, como altura, peso, estadiu puberal e maturidade óssea. Desse modo, o consenso sugere que valores de Z-escore menores que  $-2,0$  DP sejam denominados "DMO baixa para a idade cronológica" e sua interpretação seja baseada em dados clínicos relativos a cada caso (CORREA, 2006; CAMPOS; LIPHAUS; SILVA, 2004).

Outros métodos utilizados para medir a DMO são a tomografia computadorizada quantitativa e a ultrassonografia quantitativa. Na primeira há uma grande exposição à radiação, o que limita seu uso. Na segunda alternativa, apesar da fácil execução, do baixo custo e da isenção de irradiação, em crianças, pela mudança constante da macroarquitetura óssea, há um comprometimento da sensibilidade do exame (CAMPOS; LIPHAUS; SILVA, 2004).

#### 2.2.6 Tratamento preventivo das alterações ósseas

A identificação precoce de fatores de risco para pacientes com doença crônica é essencial para, então, serem tratados ou atenuados o mais precocemente possível.

### 2.2.6.1 Nutrientes

Uma boa nutrição relaciona-se ao melhor desenvolvimento de massa óssea durante o crescimento. Uma dieta balanceada deve ser constituída com quantidade de calorias adequadas e uma suplementação de cálcio e vitamina D quando necessária (PINTO NETO *et al.*, 2002). A quantidade diária de cálcio e vitamina D recomendadas, estão descritas nas tabelas 1 e 2, respectivamente.

TABELA 1 - RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS E LIMITE MÁXIMO DE INGESTÃO DE CÁLCIO

ESTÁGIO DE VIDA	RECOMENDAÇÕES (mg/dia)	LIMITE MÁXIMO (mg/dia)
Recém-nascidos e crianças		
0-6 meses	210	Não Estabelecido
7-12 meses	270	Não Estabelecido
1-3 anos	500	2500
4-8 anos	800	2500
Homens e Mulheres		
9-13 anos	1300	2500
14-18 anos	1300	2500
19-30 anos	1000	2500
31-50 anos	1000	2500
51-70 anos	1200	2500
> 70 anos	1200	2500
Gestantes e Lactantes		
≤ 18 anos	1300	2500
19-50 anos	1000	2500

FONTE: IOM (2006)

TABELA 2 - RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS E LIMITE MÁXIMO DE INGESTÃO DE VITAMINA D

ESTÁGIO DE VIDA	RECOMENDAÇÕES (µg/dia)	LIMITE MÁXIMO (µg/dia)
Recém-nascidos e crianças		
0-6 meses	5	25
7-12 meses	5	25
1-3 anos	5	50
4-8 anos	5	50
Homens		
9-13 anos	5	50
14-18 anos	5	50
19-30 anos	5	50
31-50 anos	5	50
51-70 anos	10	50
> 70 anos	15	50
Mulheres		
9-13 anos	5	50
14-18 anos	5	50
19-30 anos	5	50
31-50 anos	5	50
51-70 anos	10	50
> 70 anos	15	50
Gestantes		
14-18 anos	5	50
19-30 anos	5	50
31-50 anos	5	50
Lactantes		
14-18 anos	5	50
19-30 anos	5	50
31-50 anos	5	50

FONTE: IOM (2006)

### 2.2.6.2 Sol e vitamina D

Uma exposição solar adequada é necessária para a produção de vitamina D, a partir de seu precursor presente na gordura e na pele. Em muitos pacientes de risco como idosos institucionalizados e pacientes com doenças crônicas pode haver necessidade da suplementação de vitamina D (PINTO NETO *et al.*, 2002).

### 2.2.6.3 Atividade física

Não há dúvidas quanto ao benefício da atividade física para a saúde, inclusive sobre a massa óssea. Durante a atividade física, com a contração muscular, ocorre estímulo à formação óssea (PINTO NETO *et al.*, 2002). Dessa forma, deve-se orientar a realização regular de atividades físicas adequadas para cada faixa etária.

### 2.2.7 Tratamento farmacológico das alterações ósseas

O tratamento inicial da osteoporose deve ser feito pela suplementação de cálcio e vitamina D. A suplementação de cálcio pode ser realizada com os diferentes sais de cálcio, como o carbonato de cálcio (40% cálcio elementar), citrato de cálcio (21% cálcio elementar), lactato de cálcio (13% cálcio elementar) e gluconato de cálcio (9% cálcio elementar). A absorção do citrato é menos dependente do ácido gástrico, já o carbonato de cálcio necessita do ácido clorídrico para sua dissolução. Alguns pacientes podem não aderir ao tratamento adequadamente, por apresentarem efeitos colaterais com a suplementação de cálcio, principalmente náuseas e constipação intestinal. Por esse motivo, recomenda-se a ingestão de cálcio pela dieta (PINTO NETO *et al.*, 2002).

A suplementação de vitamina D pode ser realizada com polivitamínicos ou com outros sais de cálcio. Pode-se ainda utilizar as formas ativas de vitamina D (calcitriol e alfacalcidol) em casos em que haja uma redução da sua metabolização hepática

ou renal. Podem ainda ser utilizadas drogas que estimulem a formação óssea ou diminuam a reabsorção óssea (PINTO NETO *et al.*, 2002), citadas no quadro 4.

QUADRO 4 - OPÇÕES TERAPÊUTICAS UTILIZADAS PARA O TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE

AGENTES ANTIRREABSORTIVOS	ESTIMULADORES DE FORMAÇÃO
Terapia de reposição hormonal Moduladores seletivos de receptor de estrogênio Bisfosfonados Calcitonina Cálcio e vitamina D	PTH

FONTE Adaptado de Pinto Neto *et al.* (2002)

### 2.2.8 Massa óssea em adultos com Doença Celíaca

Muitos estudos avaliaram a massa óssea em adultos com DC no diagnóstico e após a DIG. No diagnóstico, a maioria dos adultos celíacos apresenta osteopenia. Bai *et al.*, em um estudo realizado em adultos com DC não tratada, evidenciaram osteopenia em 84% dos pacientes. Após 37 meses de acompanhamento com DIG houve uma melhora significativa na DMO desses pacientes (BAI *et al.*, 1997).

Meyer *et al.* mostraram uma prevalência de baixa DMO em adultos celíacos (105 mulheres e 23 homens) com DIG em média 7,5 anos (variando entre 0 a 46 anos de DIG). Trinta e quatro por cento dos pacientes tinham osteoporose (T-escore < -2,5) em coluna lombar, 27% no fêmur e 36% no rádio. Ao comparar a DMO entre celíacos com DIG e celíacos que tinham iniciado o tratamento, não houve diferença significativa entre os grupos (MEYER *et al.*, 2001).

Fickling *et al.*, em um estudo retrospectivo com 15 adultos com doença metabólica óssea associada com DC em vigência de DIG, mostraram que três desses pacientes, apesar da ausência de sintomas ósseos, rotina bioquímica de dosagem de cálcio normal, apresentavam uma redução importante da DMO avaliada pela densitometria óssea. Onze pacientes apresentaram fraturas ósseas. Esse estudo concluiu que pacientes com DC estão predispostos a fraturas decorrentes da osteoporose (FICKLING *et al.*, 2001).

Valdimarsson *et al.*, com o objetivo de estudar os efeitos da DIG na DMO em pacientes com DC, avaliaram a DMO por meio de DXA em 63 adultos no momento do diagnóstico e após um ano de DIG. Nesse estudo foi observado que após um ano da

dieta a DMO teve aumento significativo (VALDIMARSSON *et al.*, 1996). Porém, esses mesmos autores, em outro trabalho, demonstraram que a DMO de adultos permanece baixa após três anos de DIG, sugerindo que a má absorção de cálcio por um período prolongado e hiperparatireoidismo secundário podem causar osteoporose irreversível (VALDIMARSSON *et al.*, 2000).

Vários estudos realizados na população adulta observaram que a dieta sem glúten não restitui totalmente a DMO (CARVALHO *et al.*, 2003). Os estudos de metabolismo ósseo em adultos com DC correlacionando a DIG e a melhora da DMO são controversos, mostrando que a DMO, após início da DIG, depende não somente do tratamento, mas também da DMO pré-tratamento, sexo e idade ao diagnóstico (CIACCI *et al.*, 1997).

#### 2.2.9 Massa óssea em crianças com Doença Celíaca

Há poucos estudos que avaliam a influência da DC e da DIG na mineralização óssea na criança.

Carvalho *et al.* realizaram um trabalho com 30 crianças (6 a 9 anos) e adolescentes (13 a 16 anos) com DC em DIG há pelo menos um ano, tendo como objetivo a comparação da DMO desses pacientes com 23 controles saudáveis. Esse estudo mostrou uma redução da DMO no grupo de adolescentes celíacos em relação aos controles, porém sem diferença significativa entre a DMO de crianças celíacas e controles. Chama a atenção o fato de o diagnóstico na maioria desses adolescentes ter sido realizado após os 2 anos. Talvez, a alteração observada na DMO desses adolescentes esteja associada a um retardo no diagnóstico, e consequentemente no início do tratamento. (CARVALHO *et al.*, 2003).

Kalayaci *et al.*, com o objetivo de investigar a prevalência de osteopenia em pacientes celíacos, identificar a relação da DMO e dos exames laboratoriais (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH) e determinar o efeito da DIG na DMO dos celíacos, realizaram um estudo com 32 crianças celíacas (16 pacientes com diagnóstico recente de DC e 16 pacientes em DIG e assintomáticos no momento do estudo) e com 82 crianças saudáveis. Os autores observaram osteopenia (considerado quando Z-escore < -1) em 50% dos pacientes celíacos (62,5% no grupo com diagnóstico

recente e 37,5% no grupo com DIG). A DMO de coluna dos pacientes celíacos com diagnóstico recente foi significativamente menor do que quando comparada ao grupo controle e também significativamente menor quando comparado ao grupo de celíacos com DIG. A maioria dos pacientes, mesmo com exames laboratoriais relacionados ao metabolismo ósseo normais, apresentava redução da DMO. Apenas dois celíacos com diagnóstico recente tinham osteopenia combinada a aumento de PTH e hipocalcemia. Após 1 ano de DIG, a DMO aumentou significativamente nos pacientes com diagnóstico recente, porém os valores persistiam muito aquém da normalidade (KALAYCI *et al.*, 2001).

Estudando 34 crianças com diagnóstico recente de DC, e outro grupo de 28 crianças com DIG há um ano, ambos os grupos sem sintomas ósseos, Kavak *et al.* observaram que a DMO de crianças celíacas com diagnóstico recente era significativamente menor do que do grupo controle (composto 64 crianças hígdas) e do que em crianças em vigência de DIG. Não houve diferença significativa entre a DMO de crianças do grupo controle e crianças com DC em vigência de tratamento (KAVAK *et al.*, 2003).

#### 2.2.10 Fisiopatologia das alterações ósseas na DC

A síndrome de má absorção levando a uma deficiência de cálcio e vitamina D e o uso de corticoides para o tratamento de certas doenças gastrointestinais são causas bem conhecidas que afetam o metabolismo ósseo. Porém, estudos recentes mostram novos aspectos fisiopatológicos que associam a inflamação da mucosa intestinal e a perda óssea (MIHELLER; LAKATOS; TÓTH, 2010).

Alterações metabólicas ósseas são muito comuns em pacientes com DC, inclusive nas formas assintomáticas. A redução de massa óssea na DC é multifatorial. A má absorção de cálcio e vitamina D, decorrentes da alteração da mucosa intestinal, é a causa mais estudada para as alterações ósseas. Sabe-se também que os celíacos apresentam quantidades negligenciáveis do transportador de cálcio dependente de vitamina D, a proteína calbindina-D9K. A mucosa intestinal dos celíacos não tratados apresenta quantidades insuficientes dessa proteína, enquanto a dos celíacos em tratamento apresenta apenas um quarto dos valores normais. O baixo nível desse

transportador leva a uma menor absorção de cálcio, conseqüentemente a hipocalcemia pode levar a um hiperparatireoidismo secundário como mecanismo compensatório, aumentando o catabolismo ósseo em alguns pacientes (COLSTON *et al.*, 1994).

Associada à má absorção de cálcio e ao hiperparatireoidismo secundário, uma deficiência de lactase pode piorar a homeostase do cálcio no organismo dos pacientes celíacos. Outros fatores que acarretam DMO reduzida nos pacientes celíacos são o baixo consumo de cálcio, baixa atividade física, redução dos níveis de hormônios sexuais e efeitos deletérios da liberação de citocinas pelo intestino inflamado. Várias citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1, interleucina 6, TNF alfa) são produzidas na mucosa intestinal dos celíacos, resultando em um aumento da atividade osteoclástica (MIHELLER; LAKATOS; TÓTH, 2010).

Estudos recentes mostram que há uma alteração no sistema RANK/RANKL em pacientes celíacos. Membros da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF), o receptor ativador do fator nuclear kapa B (RANK) e o ligante do receptor do fator nuclear kapa B (RANKL) são reguladores da remodelação óssea. Os efeitos biológicos de RANKL são produzidos quando ele se liga ao RANK, ocasionando formação de osteoclasto, fusão, diferenciação, ativação, sobrevivência, melhorando, assim, a reabsorção óssea. A osteoprotegerina (OPG) é uma proteína regulatória que inibe a atividade osteoclástica, agindo como inibidor da junção entre o RANKL e seu receptor (RANK). A relação RANKL/OPG está aumentada em pacientes celíacos, aumentando a reabsorção óssea com conseqüente perda de massa óssea (MIHELLER; LAKATOS; TÓTH, 2010).

Atualmente sabe-se que a leptina desempenha papel ativo no processo de remodelação óssea. Receptores de leptina são expressos por osteoblastos humanos e sua ativação leva à diferenciação destas células, bem como à inibição da atividade dos osteoclastos por aumento da síntese de osteoprotegerina. Sabe-se que a leptina correlaciona-se diretamente com a massa adiposa e que se encontra frequentemente diminuída nos pacientes celíacos. Dessa forma, o estado de hipoleptinemia desses pacientes seria mais um fator que atuaria prejudicando a remodelação óssea (PEREIRA; CORREA; HALPERN, 2006).

A autoimunidade é outro possível mecanismo ainda pouco estudado das alterações ósseas na DC. Pacientes com DC não tratada podem apresentar autoanticorpos contra estruturas ósseas intra e extracelulares (MORA; BARERA, 2004).

Em alguns pacientes, a inatividade física, por fraqueza e comprometimento do estado geral em função da doença, pode agravar a perda mineral óssea (PEREIRA; CORREA; HALPERN, 2006).

#### 2.2.11 Terapia das alterações ósseas na Doença Celíaca

O objetivo do tratamento das alterações ósseas em crianças com doenças crônicas é restaurar o metabolismo ósseo normal o mais precocemente possível, para que essas crianças alcancem um pico de massa óssea adequado no final da puberdade, pois dele dependerá a DMO futura desses pacientes.

Geralmente crianças celíacas não necessitam de terapêuticas específicas para as alterações ósseas. Porém, essas crianças devem seguir a DIG e uma dieta balanceada em relação à ingestão de cálcio, vitamina D e magnésio. Também devem ser incentivada a prática de atividade física adequada a cada faixa etária (MORA, 2008).

São poucos os estudos de intervenção terapêutica para osteoporose em portadores de DC. A suplementação de cálcio e vitamina D tem sido preconizada por muitos especialistas com base em suas experiências pessoais, porém os estudos que avaliaram o impacto desta suplementação na DMO são ainda bastante limitados. Ainda não há estudos que definam o papel da terapêutica com bisfosfonatos ou calcitonina em pacientes com DC (PEREIRA; CORREA; HALPERN, 2006).

Com base no que foi acima citado, o presente estudo visa a um melhor reconhecimento das alterações ósseas em crianças e adolescentes celíacos, principalmente no que se refere a possíveis influências da adesão à dieta, do consumo de cálcio e vitamina D e de outras variáveis na DMO desses pacientes, a fim de serem evitadas futuras alterações ósseas pela instituição de medidas preventivas e (ou) terapêuticas.

### 3 PACIENTES E MÉTODOS

#### 3.1 PACIENTES E SELEÇÃO

Esse estudo teve caráter prospectivo transversal, envolvendo pacientes de ambos os sexos e de cor branca, com diagnóstico de DC há pelo menos um ano, acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR.

##### 3.1.1 Critérios de inclusão do grupo de estudo

- a) Pacientes com diagnóstico de DC comprovado pela positividade do EMA associado à biópsia intestinal compatível pelos critérios de Marsh ou três biópsias intestinais antes e após o início da dieta e após provocação nos pacientes com EMA negativo ou não realizado (KOTZE; BARBIERI, 2003);
- b) Os respectivos responsáveis aceitaram a participação no estudo.

##### 3.1.2 Critérios de inclusão do grupo controle

- a) Irmãos dos pacientes celíacos participantes do presente estudo;
- b) sem evidência de doença crônica;
- c) sem uso de drogas que possam interferir no metabolismo ósseo ou de suplementos vitamínicos;
- d) os respectivos responsáveis aceitaram a participação no estudo.

## 3.2 MÉTODOS

### 3.2.1 Revisão de prontuários

A revisão de prontuários foi baseada em um protocolo preestabelecido (Apêndice 1). As informações incluíam a idade no diagnóstico, os sinais e sintomas apresentados na época do diagnóstico, a presença de outras comorbidades (como síndrome de Down, hipotireoidismo, diabetes melito), história prévia de fraturas ósseas, história familiar de doenças autoimunes, além de peso e estatura ao diagnóstico.

### 3.2.2 Avaliação clínico-laboratorial

Para o estudo, os pacientes celíacos e o grupo controle foram submetidos a:

- a) avaliação antropométrica;
- b) avaliação de estadio puberal;
- c) avaliação do consumo de cálcio e vitamina D em um único dia;
- d) adesão à DIG, no grupo de estudo;
- e) Coleta de marcadores de metabolismo ósseo (cálcio total, fósforo, magnésio, albumina, PTH, fosfatase alcalina total);
- f) pesquisa de EMA IgA;
- g) dosagem sérica de IgA;
- h) Raio-X de mão e punho;
- i) avaliação da DMO.

O estudo possui registro no BANPESQ sob número 2008022861 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sob registro número 1669.086/2008-05 (Anexo 1). Os pacientes, seus pais ou responsáveis foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

### 3.2.2.1 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada por nutricionista por meio de dados como peso (quilogramas) e estatura (centímetros). O peso foi mensurado em balança antropométrica manual da marca Filizola®, com precisão de 100 gramas, e a estatura foi medida em centímetros, por meio do estadiômetro da própria balança com escala de 0,5 centímetros. Os indivíduos foram pesados e tiveram a estatura aferida uma única vez, descalços e com o mínimo de roupas.

Para avaliação do estado nutricional, foram utilizados os índices de peso para idade (P/I), estatura para idade (E/I) e índice de massa corporal para idade (IMC/I) para as crianças até 10 anos. De 10 a 19 anos apenas os índices E/I e IMC/I. Os índices foram expressos em unidades de desvio-padrão em relação aos valores de referência para indivíduos saudáveis do mesmo sexo e da mesma faixa etária (escore Z). Foi utilizado como padrão de referência dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2007), calculando-se o escore Z por meio do programa WHO AnthroPlus, versão 1.0.2. Para os indivíduos com idade superior a 19 anos foi apenas avaliado o IMC.

Para pacientes celíacos portadores de Síndrome de Down foram utilizados gráficos específicos com correção para crianças com estatura menor e taxas de crescimento mais lentas (SANTOS; FRANCESCHINI; PRIORI, 2006).

Os pacientes foram classificados quanto ao estado nutricional conforme os quadros 5, 6 e 7.

QUADRO 5 - VALORES CRÍTICOS DE ESTATURA/IDADE E RESPECTIVO DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

ESCORE-Z	DIAGNÓSTICO
< -3	Muito baixa estatura
≥ -3 e < -2	Baixa estatura
≥ -2	Estatura adequada

FONTE: OMS (2007)

QUADRO 6 - VALORES CRÍTICOS DE PESO/IDADE E RESPECTIVO DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

ESCORE-Z	DIAGNÓSTICO
< -3	Muito baixo peso
≥ -3 e < -2	Baixo peso
≥ -2 e ≤ +2	Peso adequado
> +2	Peso elevado para idade

FONTE: OMS (2007)

QUADRO 7 - VALORES CRÍTICOS DE IMC/IDADE E RESPECTIVO DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

ESCORE-Z	DIAGNÓSTICO DOS 5 AOS 19 ANOS	DIAGNÓSTICO DE CRIANÇAS ATÉ 5 ANOS
< -3	Magreza acentuada	Magreza acentuada
≥ -3 e < z -2	Magreza	Magreza
≥ -2 e < +1	Eutrofia	Eutrofia
≥ +1 e < +2	Sobrepeso	Risco de sobrepeso
≥ +2 e < +3	Obesidade	Sobrepeso
≥ +3	Obesidade grave	Obesidade

FONTE: OMS (2007)

### 3.2.2.2 Avaliação do estadio puberal

O estadio puberal foi avaliado baseando-se nos estágios de Tanner, realizado pela pesquisadora. Os pacientes foram classificados em pré-púberes e púberes.

Foram considerados púberes, as meninas com estágio mamário II (M2) ou maior (M3 ou M4 ou M5), e meninos púberes apresentavam estágio genital II (G2) ou maior (G3, G4 ou G5) (CARDOSO, 2006).

### 3.2.2.3 Avaliação do consumo alimentar de cálcio e vitamina D

A avaliação do consumo alimentar de cálcio e vitamina D foi realizada por meio de entrevista por uma única nutricionista com o paciente acompanhado de seu respectivo responsável. Foi realizado um inquérito recordatório habitual, baseado no consumo alimentar do paciente em um dia habitual, excetuando final de semana.

Foram calculadas as estimativas de ingestão de cálcio, vitamina D segundo o questionário de frequência alimentar validado original (Apêndice 2), com o auxílio de tabelas de composição química de alimentos (PHILIPPI, 2002; TACO, 2006). As estimativas de consumo de cálcio, vitamina D foram comparadas com as recomendações nutricionais para faixa etária do IOM - *Institute of Medicine* 2006, sendo a dieta dos pacientes classificada em consumo adequado e baixo consumo de cálcio e vitamina D (IOM, 2006).

#### 3.2.2.4 Avaliação da adesão à dieta isenta de glúten

Os pacientes foram questionados quanto a adesão à dieta pela pesquisadora, mediante a pergunta "você nunca ingere glúten, ingere às vezes ou ingere frequentemente". Os pacientes que responderam nunca ingerir glúten foram considerados aderentes à DIG e aqueles que responderam ingerir às vezes ou frequentemente foram considerados não aderentes à DIG.

Associado a esse dado clínico, também se avaliou a adesão à dieta por meio da coleta de exame laboratorial, o EMA. Pacientes com EMA positivo foram considerados não aderentes à DIG e pacientes EMA negativos foram considerados aderentes à DIG.

#### 3.2.2.5 Exames complementares

Os pacientes foram submetidos à realização de Raio-X de mão e punho para avaliação da idade óssea concomitante à realização da DXA. O Raio-X foi realizado no Serviço de Radiologia Geral do Hospital de Clínicas da UFPR, e avaliado por um único médico endocrinologista pediátrico conforme os critérios de Greulich e Pyle, 1959. A idade óssea foi comparada à idade cronológica, considerando atraso ou avanço de idade óssea quando houve uma diferença maior que 12 meses em relação à idade cronológica.

Foram realizados exames de avaliação bioquímica no Laboratório Central do Hospital de Clínicas da UFPR, sendo dosados cálcio e magnésio (método de Arsenazo III), fósforo (método ultravioleta), albumina sérica (método colorimétrico), fosfatase alcalina (método PARA-Nitrophenil Fosfato) e IgA (método por nefelometria). Os valores de referência utilizados foram: cálcio entre 8,9 e 10mg/dl, fósforo entre 2,3 e 4,7mg/dl, magnésio entre 1,6 e 2,6 mg/dl, albumina sérica entre 3,5 e 5g/dl, PTH entre 12 e 65pg/ml, fosfatase alcalina entre 40 e 300U/L (pacientes < 18 anos) e 40 e 150U/L (pacientes > 18 anos), IgA entre 85 e 450mg/ dl.

Além dos exames bioquímicos supracitados, foi realizada pesquisa de EMA no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR. Nos pacientes celíacos o EMA foi útil para verificar a adesão à DIG e no grupo controle foi realizado

para exclusão de DC. O EMA foi realizado sempre associado à dosagem sérica de IgA para detectar possíveis pacientes com deficiência de IgA, nos quais o EMA pode ter resultado falso negativo.

### 3.2.2.6 Avaliação da densidade mineral óssea

Foi realizada através de densitometria por DXA com aparelho GE SERIE PRODIGY, na Unidade de Metabolismo Ósseo do Serviço de Endocrinologia e Metabolismo do Paraná (SEMPR), por um único técnico especializado. O coeficiente de variação nesse serviço é igual a 0,027 para coluna lombar.

As regiões avaliadas foram coluna lombar (CL) e corpo total (CT) para todos os pacientes, conforme avaliação preconizada para crianças e adolescentes (SBDENS, 2008).

Foi analisada a DMO dessas regiões, sendo a DMO da coluna lombar obtida pela média das densidades nas vértebras L1 a L4. Os resultados da DMO foram expressos em  $\text{g}/\text{cm}^2$ , e a DMO de CL e CT foi avaliada em relação a valores de referência para indivíduos saudáveis da mesma faixa etária (Z-escore), considerando "baixa DMO para idade cronológica" quando o paciente apresentou Z -escore menor que -2 DP, conforme as posições oficiais da Sociedade Brasileira de Densitometria (SBDENS, 2008).

Embora a DMO seja a medida de escolha, é influenciada pelo tamanho corporal e não representa a verdadeira densidade volumétrica. Para minimizar o efeito do tamanho do esqueleto na interpretação da DXA, foi realizado o cálculo de DMO aparente (DMOA) com base na fórmula:  $\text{DMOA} = \text{DMO}/\sqrt{\text{área}}$ , sendo o resultado expresso em  $\text{g}/\text{cm}^3$  (SANTIAGO *et al.*, 2008).

Os parâmetros de densitometria foram corrigidos para a idade óssea a fim de não superestimar "baixa DMO" nos casos de atraso de idade óssea.

Como a escolha do grupo controle foi realizada com um grupo de irmãos dos pacientes celíacos (visto que os fatores genéticos são os principais fatores determinantes de massa óssea) (CORREA, 2006), na tentativa de controlar certas variáveis que também são fatores determinantes da massa óssea, como gênero, idade e IMC, em cada grupo no qual foram realizadas comparações de DMO, realizou-se comparação

dessas variáveis. Quando não se observou diferença estatística entre idade, gênero e IMC, foi possível a comparação da DMO.

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparação de grupos em relação a variáveis quantitativas, considerou-se o teste *t de Student* para amostras independentes. Em relação a variáveis dicotômicas, foi considerado o teste exato de Fisher. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação de grupos de interesse em relação às variáveis de densitometria, ajustando-se a covariáveis, foi considerado o modelo de Regressão Linear Múltipla. Os dados foram analisados com o programa computacional Statistica v.8.0. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística.

Foi realizada análise multivariada para cada variável resposta (Z-escore de coluna, Z-escore de corpo total), incluídos somente os celíacos, avaliando-se o efeito da adesão à dieta, da presença de comorbidades, da época do diagnóstico, do sexo, do estadio puberal, do baixo consumo de cálcio e vitamina D e da elevação do PTH.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ESTUDO

O grupo de estudo foi composto por 40 pacientes, cor branca, 20 pacientes eram do sexo feminino, a idade no momento da avaliação variou entre 4,2 e 20 anos (média da idade atual  $13,1 \pm 3,9$  anos e mediana 13,5 anos). Nenhum dos pacientes apresentava sintomas gastrointestinais de má absorção no momento da entrevista.

Na época do diagnóstico de DC estes pacientes tinham entre 1 e 15 anos de idade (média de idade ao diagnóstico  $6,5 \text{ anos} \pm 4,3$ ). Considerou-se tardio o diagnóstico realizado em pacientes com mais de 4 anos de idade, sendo que 62,5% dos pacientes tiveram diagnóstico tardio de DC.

Quanto à apresentação da DC ao diagnóstico, observou-se a presença dos seguintes sinais e sintomas: 20% dos pacientes apresentaram a forma clássica de DC (diarreia, distensão abdominal e déficit pômbero-estatural), 30% apresentavam diarreia, porém sem outros sintomas que pudessem caracterizar a forma clássica, e 27,5% apresentavam vômitos associados ou não a outras manifestações. Dor abdominal foi observada em 27,5%, constipação intestinal crônica em 15%, emagrecimento em 25% dos celíacos. Em relação ao comprometimento da estatura, 32,5% apresentavam baixa estatura, sendo que 15% dos pacientes apresentavam a baixa estatura como manifestação isolada. Anorexia (2,5%), hipotrofia muscular (5%), anemia (7,5%), edema de membros inferiores (5%), hipertransaminasemia (5%) e dermatite herpetiforme (2,5%) também foram encontradas, embora com menor frequência. Manifestações iniciais como irritabilidade, hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, atraso puberal e alterações dentárias não foram manifestações encontradas. Um dos pacientes era totalmente assintomático ao diagnóstico e teve o diagnóstico de DC por meio de triagem com EMA, por apresentar diabete melito. Os sinais e sintomas apresentados no diagnóstico de DC e descritos anteriormente estão resumidos no gráfico 1.

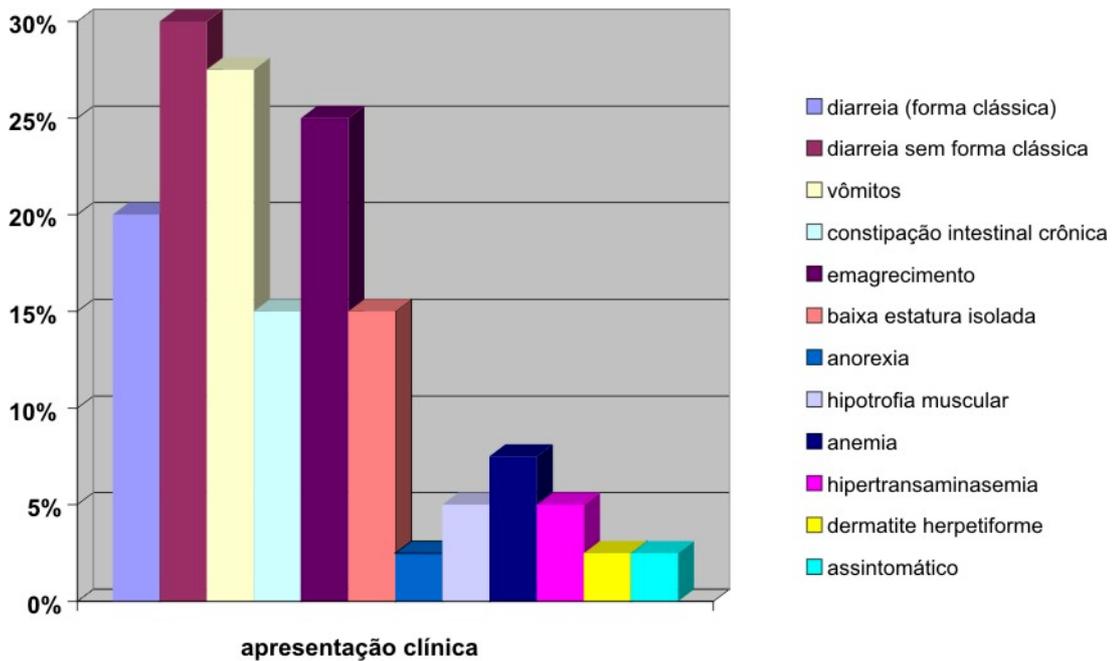


GRÁFICO 1 - SINAIS E SINTOMAS AO DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA

Considerando as formas de apresentação ao diagnóstico, 20% dos pacientes apresentaram a forma clássica, 60% a forma oligossintomática, 17,5% forma atípica e 2,5% a forma silenciosa. O gráfico 2 demonstra a distribuição das formas de apresentação de DC no momento do diagnóstico.

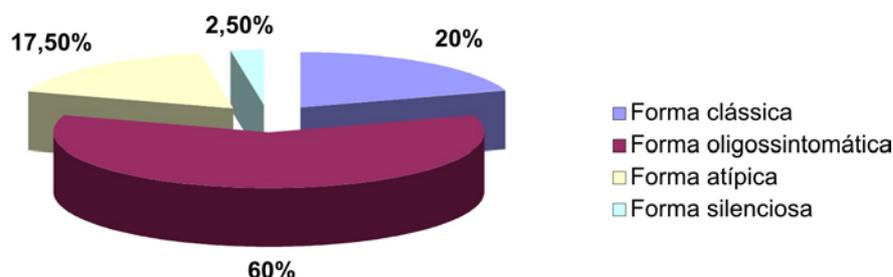


GRÁFICO 2 - FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA CELÍACA AO DIAGNÓSTICO

Em relação ao peso e à estatura dos pacientes celíacos ao diagnóstico, dos 40 pacientes 34 tinham esses dados anotados na primeira consulta médica; 38,2% dos pacientes eram eutróficos, 41,2% dos celíacos apresentavam peso e estatura abaixo do terceiro percentil das curvas de crescimento, 5,9% e 14,7% apresentavam somente peso ou somente estatura abaixo do terceiro percentil, respectivamente.

No grupo de estudo, 37,5% dos celíacos apresentavam outras doenças autoimunes, 15% e 22,5% tinham hipotireoidismo e diabetes melito, respectivamente. Um paciente apresentava diabetes melito e hipotireoidismo, e outro paciente apresentava

hepatite autoimune como comorbidade associado a alopecia areata, vitiligo e psoríase. Nenhum paciente apresentou deficiência de IgA, 10% eram portadores de síndrome de Down. A distribuição das comorbidades do grupo de estudo está demonstrada no gráfico 3.

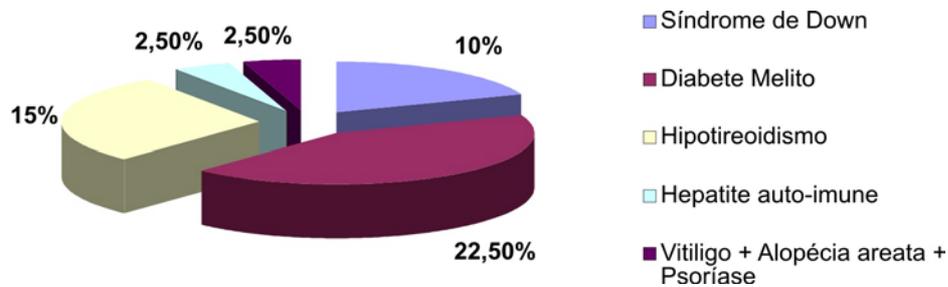


GRÁFICO 3 - COMORBIDADES ASSOCIADAS À DOENÇA CELÍACA NO GRUPO DE ESTUDO

Quatro pacientes (10%) apresentavam história familiar de doença autoimune (diabetes melito, hipotireoidismo) em parentes de primeiro grau.

Em relação a fraturas, 25% dos pacientes relataram história positiva.

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO CONTROLE

O grupo controle neste estudo esteve composto inicialmente por 22 indivíduos, irmãos dos pacientes do grupo de estudo. Porém, durante a realização da anamnese e dos exames complementares observou-se que um paciente do grupo controle apresentava dermatite herpetiforme. Na investigação, este paciente apresentou EMA positivo com histologia de intestino delgado compatível com DC, sendo excluído do grupo controle.

O grupo controle foi composto, então, por 21 indivíduos, sendo 33,3% do sexo masculino. Todos eram hígidos, não usavam medicações ou suplementos vitamínicos que pudessem interferir no metabolismo ósseo. A idade no momento da avaliação do grupo controle variou entre 4,3 e 20,2 anos (média de idade  $11,4 \pm 4,1$  anos e mediana 10,63 anos).

Em relação ao histórico de fraturas, 14,3% dos controles relataram história positiva, comparado a 25% no grupo dos celíacos, porém sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,512$ ). Também não houve diferença estatística entre a idade e o

gênero nos dois grupos. A tabela 3 compara as variáveis idade, gênero e histórico de fraturas entre o grupo dos pacientes celíacos e o grupo controle.

TABELA 3 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E HISTÓRICO DE FRATURAS ENTRE CELÍACOS E GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Celíacos (n=40)	Controle (n=21)	
Idade (média anos)	13,1 ± 3,9	11,4 ± 4,1	0,134
Gênero (Feminino: Masculino)	1:1	2:1	0,281
História de fraturas	25%	14,3%	0,512

### 4.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Com base na avaliação antropométrica dos celíacos e controles, observou-se em relação ao peso que 100% dos controles e 80% dos celíacos tinham peso adequado para idade no momento da avaliação. Dentre os outros pacientes celíacos, 10% apresentavam baixo peso para a idade e os outros 10% muito baixo peso para a idade (gráfico 4).

Não houve diferença significativa em relação ao Z escore de peso entre os celíacos e controle.

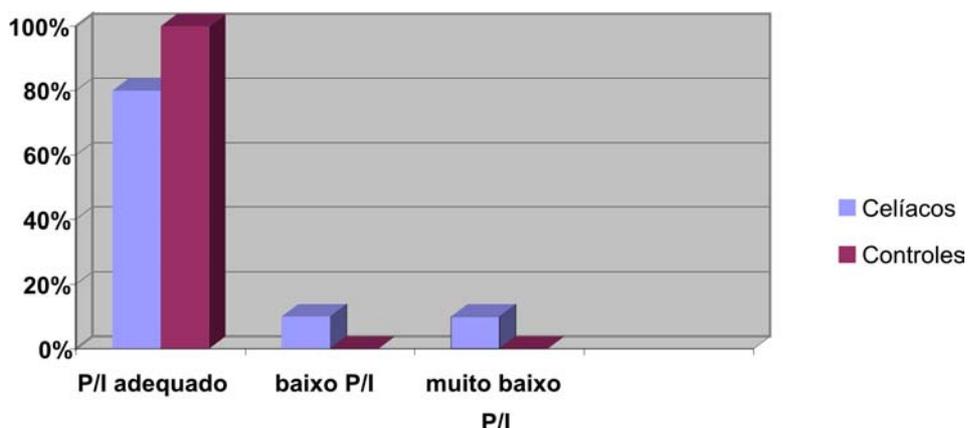


GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE PESO/ IDADE (P/I) NOS CELÍACOS E CONTROLES

NOTA: P/I - peso para a idade.

No momento da avaliação, em relação à estatura, 82% dos celíacos e 90% dos controles tinham estatura adequada para a idade, 18% dos celíacos e 9,5% dos

controles tinham estatura baixa ou muito baixa para a idade (gráfico 5). A mediana do Z escore de estatura foi de -0,48 (variando de -2,2 a 1,59) nos controles e -1,11 (variando de - 4,07 a 2,41) nos celíacos com uma diferença significativa entre o Z escore de estatura entre celíacos e controles ( $p= 0,020$ ).

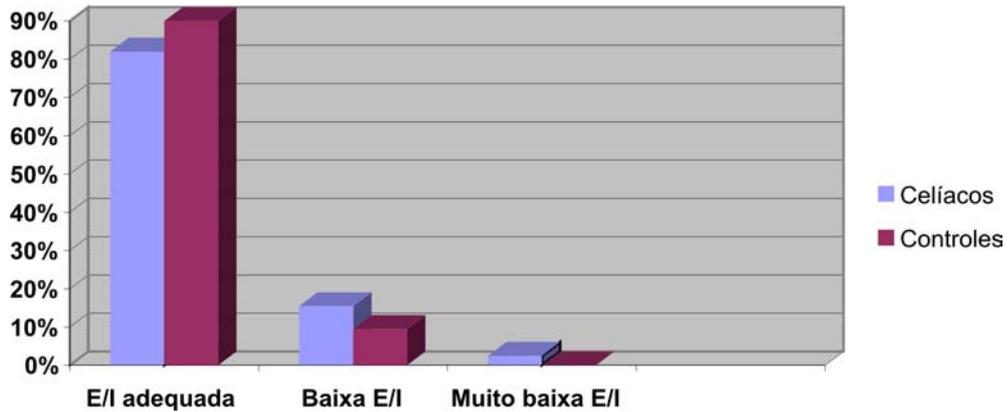


GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE ESTATURA/ IDADE (E/I) NOS CELÍACOS E CONTROLES

NOTA: E/I- estatura para a idade.

Quanto ao IMC, 79,5% dos celíacos e 75% dos controles eram eutróficos. Obesidade foi encontrada em 5,1% e 10% dos celíacos e controles, respectivamente, porém não houve diferença estatística entre a percentagem de celíacos obesos e controles obesos ( $p=0,598$ ). Foi detectado sobrepeso em 12,8% e 10%, risco de sobrepeso em 2,6% e 5% nos celíacos e controles, respectivamente (gráfico 6). Não houve diferença significativa entre o Z escore de IMC entre os grupos.

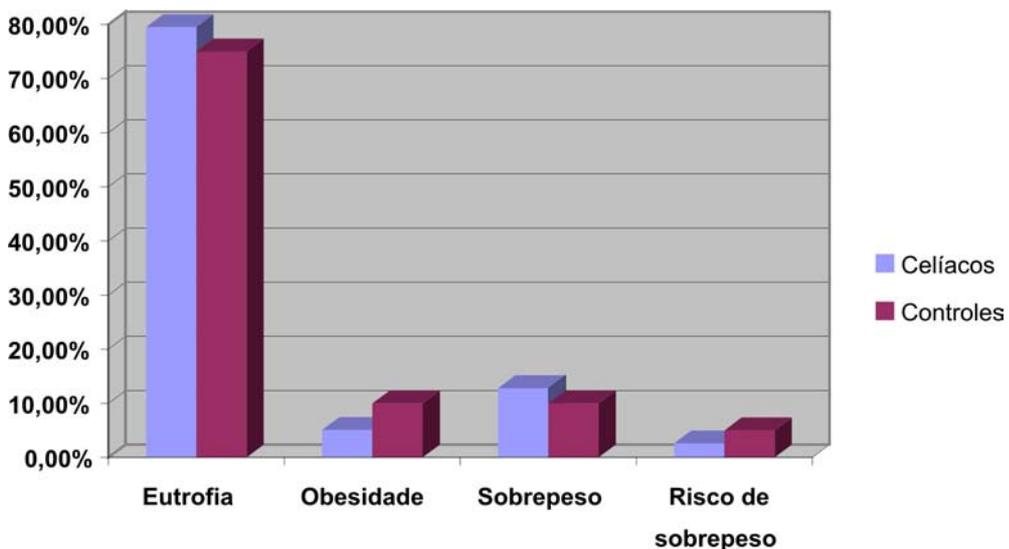


GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE ÍNDICE DE MASSA CORPÓRES/ IDADE (IMC/I) NOS CELÍACOS E CONTROLES

A avaliação antropométrica dos pacientes e do grupo controle com os Z escores de peso, estatura e IMC estão listadas na tabela 4.

TABELA 4 - MÉDIA, MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE ESCORE Z DE PESO, ESTATURA E IMC: COMPARAÇÃO ENTRE CELÍACOS E GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
P/I	Controle	8	0,22	0,28	-1,40	1,52	0,96	0,467
	Celíacos	10	-0,29	-0,36	-3,36	1,97	1,74	
E/I	Controle	20	-0,40	-0,48	-2,2	1,59	1,36	<b>0,020</b>
	Celíacos	39	-1,29	-1,11	-4,07	2,41	1,36	
IMC/I	Controle	20	0,52	0,43	-0,92	2,63	0,94	0,230
	Celíacos	39	0,20	0,31	-1,88	2,10	0,97	

NOTA: P/I = peso para idade; E/I = estatura para idade; IMC = índice de massa corpórea; IMC/I = IMC para idade.

#### 4.4 ESTADIO PUBERAL E IDADE ÓSSEA

Dentre os pacientes celíacos, 55% eram púberes e 45% pré-púberes. Em relação à idade óssea, 17,5% dos celíacos apresentavam atraso e 5% avanço da idade óssea. Os pacientes celíacos que apresentavam idade óssea avançada eram portadores de Síndrome de Down e com sobrepeso. A maioria dos pacientes do grupo de estudo (77,5%) apresentava idade óssea compatível com a idade cronológica.

O grupo controle era composto de 42,9% púberes e 57,1% pré-púberes. Não houve diferença significativa entre o número de pacientes púberes e controles púberes ( $p=0,426$ ). Em relação à idade óssea, 71,4% dos controles apresentavam idade óssea compatível com a idade cronológica; 14,3% tinham atraso de idade óssea e 14,3%, idade óssea avançada, sendo que dois dos três pacientes com avanço de idade óssea apresentavam sobrepeso e obesidade.

A tabela 5 compara os dados de estadio puberal dos celíacos e do grupo controle.

TABELA 5 - COMPARAÇÃO DE ESTADIO PUBERAL ENTRE O GRUPO DOS CELÍACOS E O GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Celíacos (n=40) (%)	Controle (n=21) (%)	
Púberes	55	42,9	0,426
Pré-púberes	45	57,1	

#### 4.5 INGESTÃO DE CÁLCIO E VITAMINA D

Foi observada baixa ingestão de cálcio e vitamina D na maioria dos pacientes em ambos os grupos. No grupo dos celíacos, observou-se que 75% consumiam cálcio em quantidade insuficiente e 53% apresentavam baixo consumo de vitamina D. O grupo controle apresentou resultados semelhantes, 71,4% tinham baixo consumo de cálcio e vitamina D. Não houve diferença significativa em relação ao baixo consumo de cálcio e vitamina D entre os grupos. Esses dados estão expostos na tabela 6.

TABELA 6 - CONSUMO DE CÁLCIO E VITAMINA D: COMPARAÇÃO ENTRE CELÍACOS E GRUPO CONTROLE

CONSUMO	GRUPO		VALOR DE p
	Celíacos (n=40) (%)	Controle (n=21) (%)	
Baixo consumo cálcio	75	71,4	0,768
Baixo consumo vitamina D	53	71,4	0,181

#### 4.6 ADESÃO À DIETA NO GRUPO DE ESTUDO

Ao considerar a adesão à DIG quando questionados pela pesquisadora, 22/40 pacientes celíacos (55%) relataram consumir glúten, sendo 10 de forma frequente e 12 de forma esporádica, enquanto 18/40 dos pacientes celíacos (45%) relataram seguir a DIG sem transgressões. Dos 22 pacientes que afirmaram consumir glúten, 10 apresentavam EMA negativo (Tabela 7). Já dos 18 pacientes em DIG, quatro apresentavam EMA positivo, elevando a taxa de transgressão para 65% (26/40).

TABELA 7 - ADESÃO À DIETA ISENTA DE GLÚTEN: CORRELAÇÃO ENTRE INFORMAÇÃO DO PACIENTE À PESQUISADORA E ANTIENDOMÍLIO

INFORMAÇÃO DO PACIENTE	EMA
DIG - 45% (18/40)	
EMA negativo	14/18
EMA positivo	4/18
Transgressões à dieta - 55% (22/40)	
EMA negativo	10/22
EMA positivo	12/22

NOTA: DIG: dieta isenta de glúten; EMA: anticorpo antiendomílio.

Relacionando a informação do paciente à pesquisadora e o EMA, foram calculadas a sensibilidade (capacidade de detectar transgressão a dieta quando de fato ela está presente) e a especificidade (probabilidade do teste ser negativo na DIG) do EMA para a adesão à dieta. O EMA teve sensibilidade de 54,5% e especificidade 77,8%, com valor preditivo positivo (percentagem de verdadeiros positivos entre todos com teste positivo) de 75% e valor preditivo negativo (percentagem de verdadeiros negativos entre todos com teste negativo) de 58,3%. A percentagem de falsos positivos foi de 25% e falsos negativos de 41,7%.

#### 4.7 EXAMES LABORATORIAIS

As dosagens de cálcio, magnésio, albumina, fosfatase alcalina e IgA foram normais em todos os pacientes celíacos e também no grupo controle.

Já os valores de PTH estavam elevados em 22,5 % dos celíacos, e 2,5% dos celíacos tinham hipofosfatemia. O grupo controle também apresentou aumento dos valores de PTH (28,6%), porém sem alteração do fósforo. A tabela 8 mostra a comparação entre celíacos e controles em relação à elevação do PTH.

Os celíacos que apresentaram elevação de PTH tiveram os valores deste exame variando entre 68,7 a 131pg/ml, e os controles com elevação de PTH tiveram os valores variando de 68 a 167pg/ml. As médias dos valores de PTH entre o grupo dos celíacos e dos controles foram semelhantes, 56,53pg/ml nos celíacos e 59,53pg/ml nos controles.

As médias do cálcio sérico entre o grupo dos celíacos e dos controles também foram semelhantes, 9,74mg/dl e 9,77mg/dl, respectivamente. A média dos valores de cálcio também foi semelhante entre celíacos com aumento de PTH e celíacos com valores de PTH normais, 9,73mg/dl e 9,75mg/dl, respectivamente.

TABELA 8 - ELEVAÇÃO DO PTH: COMPARAÇÃO ENTRE CELÍACOS E GRUPO CONTROLE

ELEVAÇÃO DO PTH	GRUPO		VALOR DE p
	Celíacos (n=40) (%)	Controle (n=21) (%)	
↑ PTH	22,5	28,6	0,755

## 4.8 AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

### 4.8.1 Comparação entre o grupo de celíacos e o grupo controle

Não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à idade, ao gênero e ao IMC entre o grupo de celíacos e o controle (Tabela A.3.1, Apêndice 3). Também não houve diferença estatisticamente significativa dos valores de DMO entre os gêneros feminino e masculino nos dois grupos citados (Tabelas A.3.2 e A.3.3, Apêndice 3).

Alguns pacientes de ambos os grupos não colaboraram com a realização total da DXA, e em alguns casos o programa da DXA não apresentava valores para a comparação com a respectiva idade do paciente, por esses motivos houve variações do "n" na comparação da DMO dos grupos.

Ao comparar as variáveis da DXA entre os pacientes celíacos e o grupo controle, nota-se diferença estatisticamente significativa nos valores de Z-escore de coluna (gráfico 7) e também nos valores de Z-escore de corpo total entre os grupos (gráfico 8). Essa diferença permanece quando se corrigem os valores de densitometria para a idade óssea dos pacientes. Observa-se que os celíacos apresentam valores de Z-escore menores. A tabela 9 mostra as variáveis de DXA nos celíacos e no grupo controle.

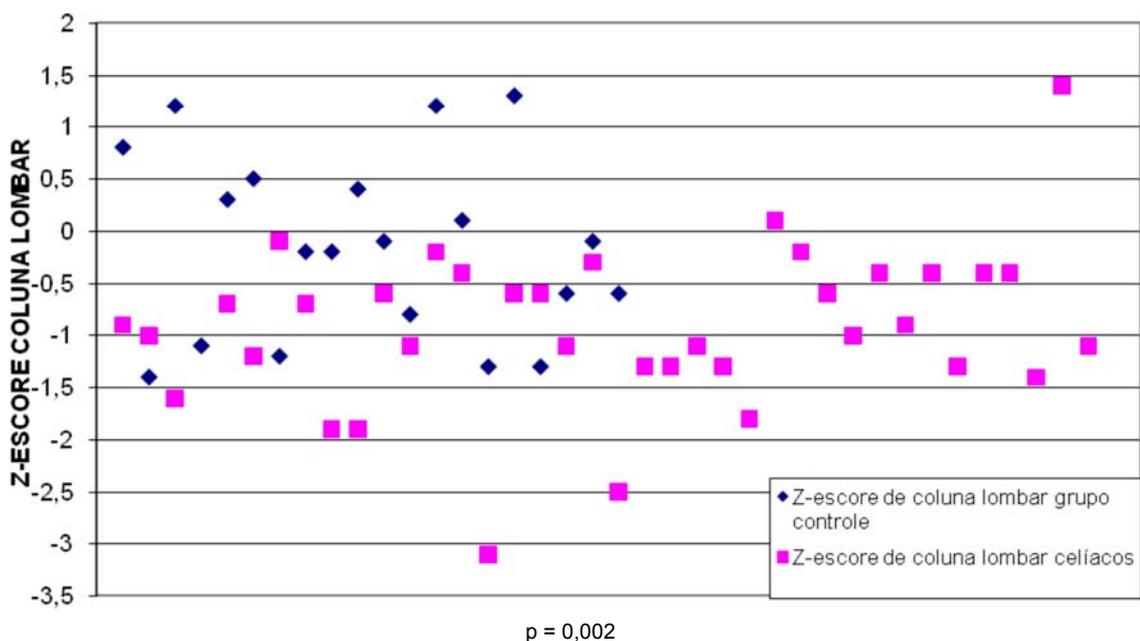


GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-ESCORE DA DMO DE COLUNA LOMBAR DOS PACIENTES CELÍACOS E CONTROLES

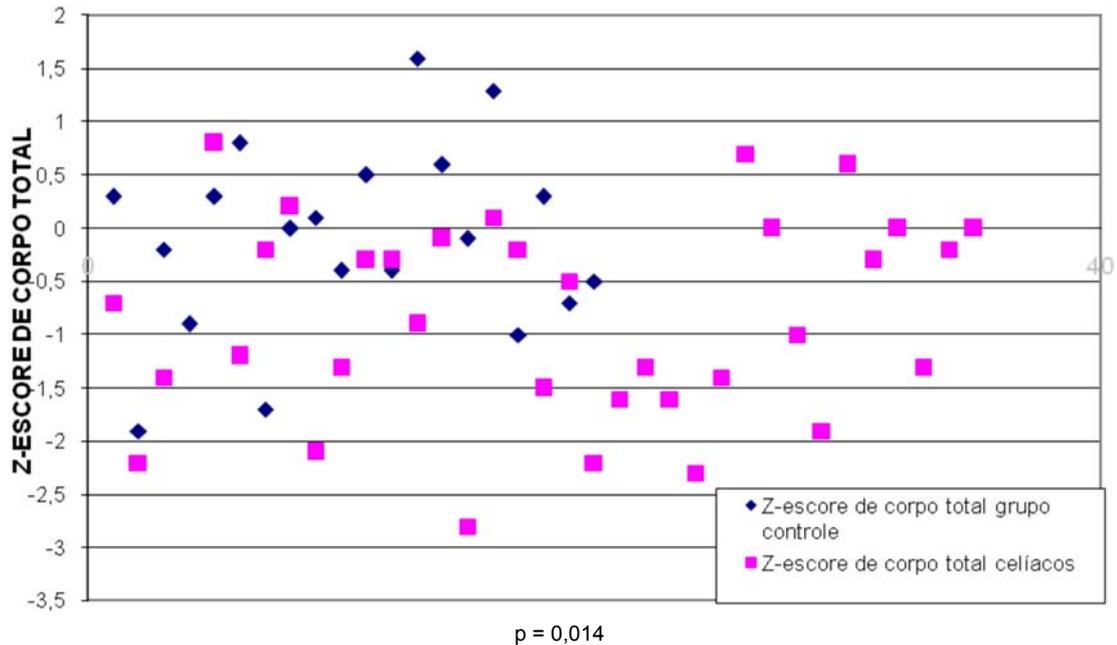


GRÁFICO 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-ESCORE DA DMO DE CORPO TOTAL DOS PACIENTES CELÍACOS E CONTROLES

TABELA 9 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controle	20	-0,155	-0,150	0,879	<b>0,002</b>
	Celíacos	38	-0,892	-0,900	0,782	
Z escore corpo total	Controle	20	-0,100	-0,050	0,889	<b>0,014</b>
	Celíacos	37	-0,800	-0,900	1,037	
Z escore coluna IO	Controle	20	-0,285	-0,250	0,822	<b>0,018</b>
	Celíacos	36	-0,825	-0,650	0,773	
Z escore corpo total IO	Controle	20	-0,170	-0,050	0,759	<b>0,030</b>
	Celíacos	35	-0,760	-0,700	1,032	

No grupo de pacientes celíacos foi observada "baixa DMO para a idade cronológica" (Z-escore <-2) em seis pacientes. Dois celíacos apresentaram baixa DMO tanto na avaliação de coluna quanto corpo total e quatro celíacos apresentaram baixa DMO somente na avaliação de corpo total.

O paciente 1, sexo masculino, 12 anos, além da DC era portador de Síndrome de Down e hipotireoidismo. Teve diagnóstico de DC tardio (aos 9 anos e 11 meses) com apresentação oligossintomática (distensão abdominal). Não relatava história prévia de fraturas, relatava DIG à pesquisadora, comprovado com EMA negativo. Foi verificada baixa ingestão de cálcio e vitamina D. De acordo com a classificação de estatura, baseada em curvas da Síndrome de Down, o paciente tinha estatura adequada para idade. Além de Z-escore de corpo total mostrando "baixa densidade mineral óssea para idade", o paciente apresentava elevação de PTH.

A paciente 2, sexo feminino, 15 anos não apresentava outras comorbidades. Teve o diagnóstico de DC precoce, aos 2 anos de idade, com a apresentação clássica da doença. Relatou à pesquisadora ingerir glúten de forma esporádica, porém apresentava EMA negativo. Não referiu história de fraturas prévias. A paciente apresentava baixa ingestão tanto de cálcio quanto de vitamina D. Apesar da alteração de Z-escore de corpo total (-2,1), o nível sérico de PTH estava dentro dos valores normais.

O paciente 3, sexo masculino, 17 anos, apresentava diabetes melito desde os 4 anos de idade. Foi diagnosticado DC aos 13 anos, quando iniciou com quadro de vômitos e emagrecimento. Afirmava história de fraturas prévias e não aderência à DIG, além de baixa ingestão de cálcio e vitamina D. Apresentava EMA positivo, alteração Z-escore de coluna e corpo total, porém sem alteração de PTH.

A paciente 4, sexo feminino, 11 anos, teve diagnóstico tardio de DC (aos 7 anos e 6 meses). Apresentou a forma atípica da DC com baixa estatura isolada. Não apresentava outras comorbidades. Afirmou à pesquisadora aderir à DIG, comprovado com EMA negativo. Apresentava "baixa DMO para idade cronológica" tanto em coluna quanto em corpo total. Porém, essa paciente tinha atraso de idade óssea, e ao corrigir os valores da densitometria para a idade óssea, os valores corrigidos de Z-escore ficaram dentro dos limites de normalidade. A paciente apresentava elevação dos níveis de PTH e baixa ingestão de cálcio, porém ingestão adequada de vitamina D para sua faixa etária.

A paciente 5, sexo feminino, 14 anos, com DC diagnosticada aos 12 anos de idade, por um quadro de DC oligossintomática (dor abdominal recorrente) apresentava como comorbidade diabetes melito. Afirmava história prévia de fraturas e, quando indagada sobre a adesão à dieta, disse a pesquisadora ingestão eventual de alimentos com glúten, apresentava EMA positivo, baixa ingestão de cálcio e vitamina D, Z-escore de corpo total indicando "baixa DMO para idade cronológica", porém sem alteração de PTH.

O paciente 6, sexo masculino, 17 anos, aderiu à DIG comprovado por EMA negativo, porém ingeria baixas quantidades de cálcio e vitamina D. Apresentava além da DC (diagnóstico aos 11 anos de idade por quadro de baixo peso), Síndrome de Down, hepatite autoimune, alopecia areata, vitigo e psoríase. O paciente apresentou Z-escore de corpo total -2,2 e elevação de PTH. Não foi possível completar a DXA

desse paciente por falta de colaboração dele, que não permitiu a avaliação da DMO de coluna.

No grupo dos controles, não houve pacientes com "baixa DMO para a idade cronológica".

As características clínicas dos pacientes celíacos classificados como tendo "baixa DMO para a idade cronológica" e seus respectivos Z-escore estão listados no quadro 8.

Ao considerarmos Z-escore em coluna lombar menor do que -1, observa-se esse resultado em 25% dos controles e 48,6% dos celíacos, sendo que dentre esses celíacos 83% não aderiam à DIG, 67% tiveram diagnóstico tardio de DC, 50% apresentavam outras comorbidades, 67% eram púberes e 22% tinham elevação de PTH.

QUADRO 8 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES CELÍACOS COM "BAIXA DMO PARA A IDADE CRONOLÓGICA"

CARACTERÍSTICAS	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6
Gênero	M	F	M	F	F	M
Idade	12 anos	15 anos	17 anos	11 anos	14 anos	17 anos
Diagnóstico DC	Tardio	tardio	Precoce	Tardio	Tardio	Tardio
Comorbidades	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Fraturas prévias	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Adesão à DIG	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim
EMA	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
PTH	Elevado (85 pg/ml)	Normal (57 pg/ml)	Normal (46,8 pg/ml)	Elevado (87 pg/ml)	Normal (18,1 pg/ml)	Elevado (118 pg/ml)
Z-escore coluna	-1,6	-1,9	-3,1	-2,5	-1,3	-
Z-escore corpo total	-2,2	-2,1	-2,8	-2,2	-2,3	-2,2
E/I	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada	Adequada
Ingestão Cálcio	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa
Ingestão Vitamina D	Baixa	Baixa	Baixa	Adequada	Baixa	Baixa

#### 4.8.2 Comparação entre celíacos com ema positivo e celíacos com ema negativo

Não houve diferença estatística em relação ao gênero, idade e IMC entre os pacientes com EMA positivo e EMA negativo (Tabela A.3.4, Apêndice 3).

Comparando os vários parâmetros de densitometria, não se observou diferença estatística entre os pacientes que apresentaram EMA positivo e os pacientes que apresentaram EMA negativo. Estes dados estão demonstrados na tabela 10.

TABELA 10 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS COM EMA POSITIVO E PACIENTES CELÍACOS COM EMA NEGATIVO

VARIÁVEL	EMA	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Positivo	15	-0,793	-0,700	0,924	0,436
	Negativo	22	-1,000	-0,950	0,672	
Z escore corpo total	Positivo	15	-0,820	-0,900	1,218	0,924
	Negativo	22	-0,786	-0,600	0,923	
Z escore coluna IO	Positivo	13	-0,708	-0,600	0,988	0,414
	Negativo	22	-0,932	-0,900	0,621	
Z escore corpo total IO	Positivo	13	-0,723	-0,900	1,274	0,874
	Negativo	22	-0,782	-0,600	0,892	

NOTA: EMA: anticorpo antiendomísio.

#### 4.8.3 Comparação entre pacientes celíacos com ema positivo e grupo controle

Não houve diferença significativa na comparação de dados de idade, gênero e IMC entre os grupos de pacientes com EMA positivo e o grupo controle (Tabela A.3.5, Apêndice 3). Já em relação às variáveis de densitometria, observou-se que os pacientes com EMA positivo apresentaram valores de Z-escore de coluna menores do que o grupo controle, tendo diferença estatística significativa. Porém, ao corrigir a densitometria para a idade óssea, não se verificou diferença significativa em relação aos controles. Esses dados estão demonstrados na tabela 11.

TABELA 11 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS COM EMA POSITIVO E O GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controles	20	-0,155	-0,150	0,879	<b>0,045</b>
	Celíacos EMA+	15	-0,793	-0,700	0,924	
Z escore corpo total	Controles	20	-0,100	-0,050	0,889	0,051
	Celíacos EMA+	15	-0,820	-0,900	1,218	
Z escore coluna IO	Controles	20	-0,285	-0,250	0,822	0,192
	Celíacos EMA+	13	-0,708	-0,600	0,988	
Z escore corpo total IO	Controles	20	-0,170	-0,050	0,759	0,176
	Celíacos EMA+	13	-0,723	-0,900	1,274	

NOTA: EMA + : anticorpo antiendomísio positivo.

#### 4.8.4 Comparação entre pacientes celíacos com ema negativo e grupo controle

Não houve diferença significativa na comparação de dados de idade, gênero e IMC entre os grupos de pacientes com EMA negativo e o grupo controle (dados na tabela A.3.6, Apêndice 3). Em relação às variáveis de densitometria, observou-se que os pacientes com EMA negativo apresentaram valores de Z-escore de coluna e de corpo total menores do que o grupo controle, tendo diferença estatística significativa. Ao corrigir a densitometria para a idade óssea, verificou-se que a diferença se mantém significativa em relação aos controles. Esses dados estão demonstrados na tabela 12.

TABELA 12 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS COM EMA NEGATIVO E O GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controles	20	-0,155	-0,150	0,879	<b>0,002</b>
	Celíacos EMA-	23	-0,957	-0,900	0,689	
Z escore corpo total	Controles	20	-0,100	-0,050	0,889	<b>0,019</b>
	Celíacos EMA-	22	-0,786	-0,600	0,923	
Z escore coluna IO	Controles	20	-0,285	-0,250	0,822	<b>0,009</b>
	Celíacos EMA-	23	-0,891	-0,900	0,637	
Z escore corpo total IO	Controles	20	-0,170	-0,050	0,759	<b>0,022</b>
	Celíacos EMA-	22	-0,782	-0,600	0,892	

NOTA: EMA - : anticorpo antiendomísio negativo.

#### 4.8.5 Comparação entre pacientes celíacos que consomem glúten e pacientes celíacos que aderem à dieta isenta de glúten

Considerando a resposta dos pacientes à pesquisadora, quando questionados sobre a adesão à dieta, e ao comparar os pacientes que aderem à dieta e aqueles que a transgridem, verificou-se que não houve diferença significativa de idade e gênero entre os grupos. Porém, quanto ao IMC, o grupo que adere à dieta teve IMC maior do que aqueles que consomem glúten (Tabela A.3.7, Apêndice 3).

Em relação aos parâmetros de densitometria, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A tabela 13 demonstra os parâmetros de densitometria dos grupos citados.

TABELA 13 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS COM DIETA ISENTA DE GLÚTEN E PACIENTES CELÍACOS QUE CONSOMEM GLÚTEN

VARIÁVEL	DIETA	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	DIG	16	-0,763	-0,750	0,874	0,301
	Glúten	21	-1,033	-1,000	0,696	
Z escore corpo total	DIG	17	-0,659	-0,700	1,112	0,453
	Glúten	20	-0,920	-0,950	0,981	
Z escore coluna IO	DIG	15	-0,707	-0,600	0,827	0,353
	Glúten	20	-0,955	-0,700	0,729	
Z escore corpo total IO	DIG	16	-0,638	-0,600	1,110	0,527
	Glúten	19	-0,863	-0,900	0,979	

NOTA: DIG: dieta isenta de glúten.

#### 4.8.6 Comparação entre pacientes celíacos que consomem glúten e grupo controle

Ao comparar os pacientes celíacos que consomem glúten com o grupo controle não se observou diferença estatística em relação à idade, ao sexo e ao IMC, conforme dados mostrados na tabela A.3.8 (Apêndice 3).

Os pacientes que consomem glúten apresentaram valores de Z-escore de coluna e corpo total menores do que o grupo controle, com diferença estatística significativa. Ao corrigir os valores de densitometria para idade óssea, os valores de Z-escore permaneceram menores no grupo de celíacos que consomem glúten (dados demonstrados na tabela 14).

TABELA 14 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS QUE CONSOMEM GLÚTEN E O GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controle	20	-0,155	-0,150	0,879	<b>0,001</b>
	Celíacos consomem glúten	21	-1,033	-1,000	0,696	
Z escore corpo total	Controle	20	-0,100	-0,050	0,889	<b>0,009</b>
	Celíacos consomem glúten	20	-0,920	-0,950	0,981	
Z escore coluna IO	Controle	20	-0,285	-0,250	0,822	<b>0,010</b>
	Celíacos consomem glúten	20	-0,955	-0,700	0,729	
Z escore corpo total IO	Controle	20	-0,170	-0,050	0,759	<b>0,018</b>
	Celíacos consomem glúten	19	-0,863	-0,900	0,979	

#### 4.8.7 Comparação entre pacientes celíacos que aderem à dieta isenta de glúten e o grupo controle

Não houve diferença significativa na comparação de dados de idade, gênero e IMC entre os grupos de pacientes celíacos que aderem à DIG e o grupo controle (dados na tabela A.3.9, Apêndice 3). Não houve diferença estatística em relação ao Z-escore de corpo total entre os dois grupos, porém com tendência a diferença nos valores de Z-escore de coluna lombar, sendo os valores de Z-escore do grupo dos celíacos com dieta menores do que os controles ( $p=0,059$ ). Esses dados estão demonstrados nas tabela 15.

TABELA 15 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE PACIENTES CELÍACOS QUE ADEREM À DIETA ISENTA DE GLÚTEN E O GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controle	20	-0,155	-0,150	0,879	0,059
	DIG	17	-0,718	-0,600	0,866	
Z escore corpo total	Controle	20	-0,100	-0,050	0,889	0,098
	DIG	17	-0,659	-0,700	1,112	
Z escore coluna IO	Controle	20	-0,285	-0,250	0,822	0,179
	DIG	16	-0,663	-0,500	0,818	
Z escore corpo total IO	Controle	20	-0,170	-0,050	0,759	0,143
	DIG	16	-0,638	-0,600	1,110	

NOTA: DIG: dieta isenta de glúten.

#### 4.8.8 Comparação entre pacientes celíacos com comorbidades e pacientes celíacos sem comorbidades

Ao comparar a média de idade e IMC entre o grupo de celíacos com comorbidades e o grupo de celíacos sem comorbidades, observou-se que há diferença estatística significativa nos dois parâmetros. O grupo de pacientes celíacos com comorbidades tem média de idade e IMC maiores, conforme os dados da tabela A.3.10 (Apêndice 3).

Por apresentar médias de idade e de IMC maiores, o grupo de celíacos com comorbidades apresentou médias de DMO de coluna e de corpo total maiores do que os celíacos sem comorbidades. O mesmo ocorreu ao considerar a DMO-A de coluna. Porém, ao considerar a média de DMO-A de corpo total e a média de Z-escore de corpo total, verificou-se que os pacientes com comorbidades apresentaram DMO-A

menor e média de Z-escore menor do que o grupo sem comorbidades (dados mostrados na tabela 16).

TABELA 16 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM COMORBIDADES E CELÍACOS SEM COMORBIDADES

VARIÁVEL	COMORBIDADES	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
DMO Coluna (g/cm <sup>2</sup> )	Sim	15	0,946	1,028	0,189	<b>0,002</b>
	Não	24	0,772	0,744	0,141	
DMO-A (g/cm <sup>3</sup> ) coluna	Sim	15	0,144	0,145	0,016	<b>0,024</b>
	Não	24	0,132	0,128	0,014	
Z escore coluna	Sim	15	-1,080	-1,000	0,730	0,297
	Não	22	-0,805	-0,650	0,807	
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> )	Sim	15	0,982	1,027	0,135	0,053
	Não	24	0,902	0,924	0,083	
DMO-A corpo total (g/cm <sup>3</sup> )	Sim	15	0,023	0,023	0,001	<b>0,022</b>
	Não	24	0,025	0,024	0,002	
Z escore corpo total	Sim	15	-1,273	-1,300	0,913	<b>0,020</b>
	Não	22	-0,477	-0,300	1,009	
DMO Coluna (g/cm <sup>2</sup> ) IO	Sim	15	0,946	1,028	0,189	<b>0,002</b>
	Não	24	0,773	0,744	0,140	
DMO-A (g/cm <sup>3</sup> ) coluna IO	Sim	15	0,144	0,145	0,016	<b>0,025</b>
	Não	24	0,132	0,128	0,014	
Z escore coluna IO	Sim	15	-1,053	-1,000	0,747	0,177
	Não	20	-0,695	-0,600	0,771	
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> ) IO	Sim	15	0,982	1,027	0,135	0,057
	Não	24	0,904	0,924	0,081	
DMO-A corpo total (g/cm <sup>3</sup> ) IO	Sim	15	0,023	0,023	0,001	<b>0,021</b>
	Não	24	0,025	0,024	0,002	
Z escore corpo total IO	Sim	15	-1,340	-1,400	0,856	<b>0,003</b>
	Não	20	-0,325	-0,250	0,949	

#### 4.8.9 Comparação entre pacientes celíacos com comorbidades e grupo controle

Ao comparar a média de idade entre o grupo de celíacos com comorbidades e o grupo controle, observou-se que há diferença estatística significativa. O grupo de pacientes celíacos com comorbidades tem média de idade maior, conforme os dados da tabela A.3.11 (Apêndice 3).

Por apresentar médias de idade maior, o grupo de celíacos com comorbidades apresentou médias de DMO de coluna e de corpo total maiores do que os controles, porém sem diferença significativa. Mas, ao considerar os Z-escore de coluna e de corpo total, verificou-se que os pacientes com comorbidades apresentaram média de Z-escore menor do que o grupo controle (dados demonstrados na tabela 17).

TABELA 17 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM COMORBIDADES E O GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
DMO Coluna (g/cm <sup>2</sup> )	Controle	21	0,826	0,761	0,201	0,079
	Com comorbidades	15	0,946	1,028	0,189	
Z escore coluna	Controle	20	-0,155	-0,150	0,879	<b>0,004</b>
	Com comorbidades	16	-1,013	-1,000	0,755	
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> )	Controle	21	0,926	0,890	0,107	0,179
	Com comorbidades	15	0,982	1,027	0,135	
Z escore corpo total	Controle	20	-0,100	-0,050	0,889	<b>0,001</b>
	Com comorbidades	15	-1,273	-1,300	0,913	
DMO Coluna (g/cm <sup>2</sup> ) IO	Controle	21	0,826	0,761	0,201	0,079
	Com comorbidades	15	0,946	1,028	0,189	
Z escore coluna IO	Controle	20	-0,285	-0,250	0,822	<b>0,013</b>
	Com comorbidades	16	-0,987	-0,950	0,768	
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> ) IO	Controle	21	0,926	0,890	0,107	0,179
	Com comorbidades	15	0,982	1,027	0,135	
Z escore corpo total IO	Controle	20	-0,170	-0,050	0,759	<b>0,000</b>
	Com comorbidades	15	-1,340	-1,400	0,856	

#### 4.8.10 Comparação entre pacientes celíacos sem comorbidades e grupo controle

Não houve diferença significativa na comparação de dados de idade, gênero e IMC entre os grupos de pacientes celíacos sem comorbidades e o grupo controle (dados na tabela A.3.12, Apêndice 3).

Houve diferença estatística significativa na média do Z-escore de coluna, sendo que os celíacos sem comorbidades apresentaram média menor do que os controles, mas esse dado não se repetiu ao serem corrigidos os parâmetros de densitometria para a idade óssea. Esses dados estão demonstrados na tabela 18.

TABELA 18 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS SEM COMORBIDADES E O GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controle	20	-0,155	-0,150	0,879	<b>0,017</b>
	Sem comorbidades	22	-0,805	-0,650	0,807	
Z escore corpo total	Controle	20	-0,100	-0,050	0,889	0,208
	Sem comorbidades	22	-0,477	-0,300	1,009	
Z escore coluna IO	Controle	20	-0,285	-0,250	0,822	0,112
	Sem comorbidades	20	-0,695	-0,600	0,771	
Z escore corpo total IO	Controle	20	-0,170	-0,050	0,759	0,572
	Sem comorbidades	20	-0,325	-0,250	0,949	

#### 4.8.11 Comparação entre pacientes celíacos com diagnóstico tardio e pacientes celíacos com diagnóstico precoce

Não houve diferença significativa na comparação de dados de idade, gênero e IMC entre os grupos de pacientes celíacos com diagnóstico tardio e o grupo com diagnóstico precoce (dados na tabela A.3.13, Apêndice 3). Em relação às variáveis de densitometria, nota-se que a média dos valores de Z-escore de corpo total do grupo dos celíacos com diagnóstico tardio foi menor do que a média do grupo de celíacos com diagnóstico precoce, com diferença estatística significativa. Esses dados estão demonstrados na tabela 19.

TABELA 19 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO TARDIO E CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO PRECOCE

VARIÁVEL	DIAGNÓSTICO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Tardio	23	-1,074	-1,000	0,686	0,115
	Precoce	14	-0,657	-0,500	0,874	
Z escore corpo total	Tardio	23	-1,104	-1,200	0,942	<b>0,020</b>
	Precoce	14	-0,300	-0,250	1,021	
Z escore coluna IO	Tardio	21	-0,976	-0,700	0,686	0,236
	Precoce	14	-0,657	-0,500	0,874	
Z escore corpo total IO	Tardio	21	-1,067	-1,300	0,941	<b>0,029</b>
	Precoce	14	-0,300	-0,250	1,021	

#### 4.8.12 Comparação entre pacientes celíacos com diagnóstico tardio e grupo controle

Não houve diferença significativa na comparação de dados de idade, gênero e IMC entre os grupos de pacientes celíacos com diagnóstico tardio e o grupo controle (dados na tabela A.3.14, Apêndice 3). Em relação às variáveis de densitometria, observou-se que a média dos valores de Z-escore de corpo total e coluna lombar do grupo dos celíacos com diagnóstico tardio foi menor do que a média do grupo controle. Essa diferença se manteve com a correção para a idade óssea. Esses dados estão demonstrados na tabela 20.

TABELA 20 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO TARDIO E GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controle	20	-0,155	-0,150	0,879	<b>0,001</b>
	Tardio	24	-1,029	-1,000	0,706	
Z escore corpo total	Controle	20	-0,100	-0,050	0,889	<b>0,001</b>
	Tardio	23	-1,104	-1,200	0,942	
Z escore coluna IO	Controle	20	-0,285	-0,250	0,822	<b>0,009</b>
	Tardio	22	-0,932	-0,700	0,701	
Z escore corpo total IO	Controle	20	-0,170	-0,050	0,759	<b>0,002</b>
	Tardio	21	-1,067	-1,300	0,941	

#### 4.8.13 Comparação entre pacientes celíacos com diagnóstico precoce e grupo controle

Não houve diferença significativa na comparação de dados de idade, gênero e IMC entre os grupos de pacientes celíacos com diagnóstico precoce e o grupo controle (Tabela A.3.15, Apêndice 3). Em relação às variáveis de densitometria, verificou-se que não houve diferença significativa entre os grupo citados. Esses dados estão demonstrados na tabela 21.

TABELA 21 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO PRECOCE E GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controle	20	-0,16	-0,15	0,88	0,110
	Precoce	14	-0,66	-0,50	0,87	
Z escore corpo total	Controle	20	-0,10	-0,05	0,89	0,548
	Precoce	14	-0,30	-0,25	1,02	
Z escore coluna IO	Controle	20	-0,29	-0,25	0,82	0,215
	Precoce	14	-0,66	-0,50	0,87	
Z escore corpo total IO	Controle	20	-0,17	-0,05	0,76	0,673
	Precoce	14	-0,30	-0,25	1,02	

#### 4.8.14 Comparação da densitometria óssea e o nível de PTH

Não houve diferença significativa na comparação de dados de idade, gênero e IMC entre os grupos de pacientes celíacos com alteração de PTH e o grupo de pacientes celíacos sem alteração de PTH (Tabela A.3.16, Apêndice 3).O mesmo

ocorreu com as variáveis de densitometria óssea entre os dois grupos. Esses dados estão relacionados na tabela A.3.17 (Apêndice 3).

Ao ser comparado o grupo com alteração de PTH (tanto celíacos quanto controles) e o grupo sem alteração de PTH (tanto celíacos quanto controles) não foi observada diferença estatística entre os valores de densitometria óssea. Esses dados estão demonstrados na tabela A.3.18 (Apêndice 3).

Não houve diferença estatística entre idade, gênero e IMC entre os grupos de celíacos com elevação de PTH e os controles com e sem elevação de PTH (dados demonstrados na tabela A.3.19, Apêndice 3). Em relação às variáveis de DMO, houve diferença significativa entre os valores de Z-escore de corpo total, sendo menores no grupo de celíacos com alteração de PTH; porém, essa diferença não se manteve com a correção dos valores para a idade óssea. Esses dados estão demonstrados na tabela A.3.20 (Apêndice 3).

#### 4.8.15 Comparação entre pacientes com história de fraturas prévias e pacientes celíacos sem história de fraturas

Houve diferença estatística entre a média de idade do grupo de celíacos com histórico de fraturas e do grupo de celíacos sem histórico de fraturas ( $p=0,043$ ). Entretanto, não houve diferença entre os gêneros e o IMC entre os dois grupos (Tabela A.3.21, Apêndice 3).

Em relação aos parâmetros de densitometria óssea, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos citados. Esses dados estão descritos na tabela 22.

TABELA 22 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM HISTÓRICO DE FRATURAS E CELÍACOS SEM HISTÓRICO DE FRATURAS

VARIÁVEL	HISTÓRICO DE FRATURA-CELÍACOS	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Sim	10	-1,230	-1,250	0,986	0,138
	Não	27	-0,800	-0,900	0,671	
Z escore corpo total	Sim	10	-1,140	-1,300	1,148	0,230
	Não	27	-0,674	-0,700	0,986	
Z escore coluna IO	Sim	10	-1,170	-1,300	0,908	0,120
	Não	25	-0,720	-0,600	0,687	
Z escore corpo total IO	Sim	10	-1,070	-1,350	1,094	0,267
	Não	25	-0,636	-0,400	1,001	

#### 4.8.16 Comparação entre celíacos com história de fraturas prévias e controles

Comparando idade, gênero e IMC entre celíacos com histórico de fraturas e controles, houve diferença estatística de idade entre os grupos, tendo maior idade os celíacos com histórico de fraturas, porém não houve diferença entre gênero e IMC (dados na tabela A.3.22, Apêndice 3).

Ao avaliar as variáveis de densitometria óssea, observou-se diferença estatística entre Z-escore de coluna e corpo total entre os grupo, sendo menores nos celíacos com histórico de fraturas, e essa diferença se manteve com a correção para a idade óssea. Esses dados estão demonstrados na tabela 23.

TABELA 23 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM HISTÓRICO DE FRATURAS E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controle	20	-0,155	-0,150	0,879	<b>0,005</b>
	PC com fraturas	10	-1,230	-1,250	0,986	
Z escore corpo total	Controle	20	-0,100	-0,050	0,889	<b>0,011</b>
	PC com fraturas	10	-1,140	-1,300	1,148	
Z escore coluna IO	Controle	20	-0,285	-0,250	0,822	<b>0,012</b>
	PC com fraturas	10	-1,170	-1,300	0,908	
Z escore corpo total IO	Controle	20	-0,170	-0,050	0,759	<b>0,013</b>
	PC com fraturas	10	-1,070	-1,350	1,094	

NOTA: PC: pacientes celíacos.

#### 4.8.17 Comparação entre pacientes celíacos pré-púberes e grupo controle pré-púbere

Houve diferença estatística entre a média de IMC do grupo de celíacos pré-púberes e dos controles pré-púberes. Não houve diferença entre os gêneros e idade entre esses dois grupos (Tabela A.3.23, Apêndice 3).

Em relação aos parâmetros de densitometria, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de celíacos pré-púberes e controles pré-púberes. Esses dados estão descritos na tabela 24.

TABELA 24 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS PRÉ-PÚBERES E CONTROLES PRÉ-PÚBERES

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	C pré-púbere	11	-0,155	-0,200	0,880	0,179
	PC pré-púbere	16	-0,563	-0,650	0,654	
Z escore corpo total	C pré-púbere	11	0,018	-0,100	0,731	0,442
	PC pré-púbere	16	-0,275	-0,150	1,084	
Z escore coluna IO	C pré-púbere	11	-0,109	-0,200	0,856	0,352
	PC pré-púbere	14	-0,386	-0,450	0,601	
Z escore corpo total IO	C pré-púbere	11	0,082	0,100	0,721	0,691
	PC pré-púbere	14	-0,064	-0,050	1,020	

NOTA: PC: pacientes celíacos; C: controles.

#### 4.8.18 Comparação entre pacientes celíacos púberes e grupo controle púbere

Não houve diferença significativa em relação à idade, gênero e IMC entre o grupo de celíacos púberes e controles púberes (Tabela A.3.24, Apêndice 3).

Em relação aos parâmetros de densitometria, o grupo de pacientes púberes apresentou média de Z-escore de corpo total com valor menor do que o grupo de controles púberes, tendo diferença estatisticamente significativa. A média de Z-escore de coluna também foi menor nos pacientes púberes ( $p=0,006$ ). Os dados de densitometria de celíacos e controles púberes estão descritos na tabela 25.

TABELA 25 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS PÚBERES E CONTROLES PÚBERES

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	C púbere	9	-0,156	-0,100	0,932	<b>0,006</b>
	PC púbere	22	-1,132	-1,150	0,793	
Z escore corpo total	C púbere	9	-0,244	0,000	1,079	<b>0,013</b>
	PC púbere	21	-1,200	-1,300	0,815	
Z escore coluna IO	C púbere	9	-0,500	-0,600	0,770	0,052
	PC púbere	22	-1,105	-1,200	0,749	
Z escore corpo total IO	C púbere	9	-0,478	-0,400	0,724	<b>0,018</b>
	PC púbere	21	-1,224	-1,300	0,754	

NOTA: C: controles; PC: pacientes celíacos.

#### 4.8.19 Comparação entre pacientes celíacos com baixo consumo de cálcio e pacientes celíacos com consumo adequado de cálcio

Não houve diferença significativa em relação ao gênero e ao IMC entre o grupo de celíacos com ingestão adequada de cálcio e o grupo de celíacos com baixa ingestão de cálcio. Porém, os celíacos com baixo consumo de cálcio apresentaram média de idade maior, com diferença estatisticamente significativa ( $p=0,009$ ). Esses dados estão demonstrados na tabela A.3.25 (Apêndice 3).

Em relação aos parâmetros de densitometria, houve diferença significativa nos valores de DMO de coluna entre os grupos, com média de DMO maior em pacientes com baixo consumo de cálcio, visto que esses pacientes têm maior média de idade. Porém, no parâmetro DMO-A de corpo total (variável que corrige a DMO para o tamanho do esqueleto) o grupo de pacientes com baixa ingestão de cálcio teve menor média, com diferença significativa ( $p=0,013$ ). Os dados supracitados estão relatados na tabela 26.

TABELA 26 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE CÁLCIO E CELÍACOS COM CONSUMO ADEQUADO DE CÁLCIO

VARIÁVEL	CELÍACOS: CONSUMO DE CÁLCIO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
DMO Coluna ( $g/cm^2$ )	Adequado	10	0,742	0,684	0,186	<b>0,048</b>
	Baixo	29	0,872	0,899	0,169	
Z escore coluna	Adequado	8	-0,975	-0,950	0,459	0,813
	Baixo	29	-0,900	-0,900	0,851	
DMO corpo total ( $g/cm^2$ )	Adequado	10	0,876	0,834	0,140	0,062
	Baixo	29	0,952	0,954	0,095	
DMO-A corpo total ( $g/cm^3$ )	Adequado	10	0,025	0,025	0,002	<b>0,011</b>
	Baixo	29	0,024	0,023	0,002	
Z escore corpo total	Adequado	8	-0,838	-0,950	0,780	0,910
	Baixo	29	-0,790	-0,900	1,109	
DMO Coluna ( $g/cm^2$ ) IO	Adequado	10	0,742	0,684	0,186	<b>0,046</b>
	Baixo	29	0,873	0,899	0,168	
Z escore coluna IO	Adequado	7	-0,900	-0,700	0,532	0,847
	Baixo	28	-0,836	-0,650	0,827	
DMO corpo total ( $g/cm^2$ ) IO	Adequado	10	0,876	0,834	0,140	0,055
	Baixo	29	0,954	0,954	0,093	
DMO-A corpo total ( $g/cm^3$ ) IO	Adequado	10	0,025	0,025	0,002	<b>0,013</b>
	Baixo	29	0,024	0,023	0,002	
Z escore corpo total IO	Adequado	7	-0,743	-0,700	0,774	0,962
	Baixo	28	-0,764	-0,700	1,099	

#### 4.8.20 Comparação entre pacientes celíacos com baixo consumo de cálcio e grupo controle com baixo consumo de cálcio

Não houve diferença significativa em relação à idade, ao gênero e ao IMC entre o grupo de celíacos com baixa ingestão de cálcio e o grupo controle com baixa ingestão de cálcio (Tabela A.3.26, Apêndice 3).

Em relação aos parâmetros de densitometria, os celíacos com baixa ingestão de cálcio tiveram média de Z-escore de coluna lombar menor do que o grupo controle com baixo consumo de cálcio, porém com a correção da densitometria para a idade óssea, o grupo de celíacos com baixa ingestão de cálcio manteve uma média de Z escore menor do que o outro grupo; mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Esses dados estão expostos na tabela 27.

TABELA 27 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE CÁLCIO E GRUPO CONTROLE COM BAIXO CONSUMO DE CÁLCIO

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	C baixo cons Ca	15	-0,193	-0,200	0,853	<b>0,016</b>
	PC baixo cons Ca	30	-0,870	-0,800	0,853	
Z escore corpo total	C baixo cons Ca	15	-0,140	0,000	1,013	0,065
	PC baixo cons Ca	29	-0,790	-0,900	1,109	
Z escore coluna IO	C baixo cons Ca	15	-0,400	-0,600	0,764	0,120
	PC baixo cons Ca	29	-0,807	-0,600	0,827	
Z escore corpo total IO	C baixo cons Ca	15	-0,280	-0,400	0,839	0,145
	PC baixo cons Ca	28	-0,764	-0,700	1,099	

NOTA: C: controles; PC: pacientes celíacos; Cons: consumo.

#### 4.8.21 Comparação entre pacientes celíacos com baixo consumo de vitamina D e pacientes celíacos com consumo adequado de vitamina D

Não houve diferença significativa em relação à idade, ao gênero e ao IMC entre o grupo de celíacos com baixa ingestão de vitamina D e o grupo de celíacos com ingestão adequada de vitamina D (Tabela A.3.27, Apêndice 3).

Também não se observou diferença estatística em relação aos parâmetros de densitometria entre os dois grupos (Tabela 28).

TABELA 28 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE VITAMINA D E O GRUPO DE CELÍACOS COM CONSUMO ADEQUADO DE VITAMINA D

VARIÁVEL	PC: INGESTÃO DE VITAMINA D	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Adequada	18	-0,928	-0,900	0,642	0,931
	Baixa	19	-0,905	-1,000	0,906	
Z escore corpo total	Adequada	18	-0,606	-0,500	0,852	0,273
	Baixa	19	-0,984	-1,300	1,180	
Z escore coluna IO	Adequada	17	-0,800	-0,700	0,580	0,723
	Baixa	18	-0,894	-0,800	0,931	
Z escore corpo total IO	Adequada	17	-0,506	-0,300	0,795	0,160
	Baixa	18	-1,000	-1,300	1,187	

NOTA: PC: pacientes celíacos.

#### 4.8.22 Comparação entre pacientes celíacos com baixo consumo de vitamina D e grupo controle com baixo consumo de vitamina D

Não houve diferença significativa em relação à idade, ao gênero e ao IMC entre o grupo de celíacos com baixa ingestão de vitamina D e o grupo controle com baixa ingestão de vitamina D (Tabela A.3.28, Apêndice 3).

Também não se observou diferença estatística em relação aos parâmetros de densitometria entre os dois grupos, apesar do grupo de celíacos com baixa ingestão de vitamina D apresentar uma média de Z-escore de corpo total menor, com tendência a diferença estatística em relação aos controles com baixa ingestão de vitamina D (Tabela 29).

TABELA 29 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE VITAMINA D E O GRUPO CONTROLE COM BAIXO CONSUMO DE VITAMINA D

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	C baixo cons vit D	15	-0,380	-0,200	0,783	0,110
	PC baixo cons vit D	20	-0,860	-0,800	0,905	
Z escore corpo total	C baixo cons vit D	15	-0,240	-0,100	0,926	0,054
	PC baixo cons vit D	19	-0,984	-1,300	1,180	
Z escore coluna IO	C baixo cons vit D	15	-0,440	-0,600	0,801	0,187
	PC baixo cons vit D	19	-0,847	-0,600	0,928	
Z escore corpo total IO	C baixo cons vit D	15	-0,253	-0,400	0,859	0,051
	PC baixo cons vit D	18	-1,000	-1,300	1,187	

NOTA: C: controles; PC: pacientes celíacos; Cons: consumo; Vit D: vitamina D.

#### 4.8.23 Análise multivariada

Na análise multivariada consideraram-se as variáveis explicativas gênero, estadio puberal, elevação dos níveis de PTH, idade no diagnóstico, adesão ao tratamento, presença de comorbidades, baixo consumo de cálcio e baixo consumo de vitamina D no grupo dos pacientes celíacos. Identificou-se influência significativa do estadio puberal sobre o Z-escore de coluna lombar. Esses dados estão demonstrados na tabela 30.

TABELA 30 - ANÁLISE MULTIVARIADA: VARIÁVEL RESPOSTA  
Z-ESCORE DE COLUNA LOMBAR NOS PACIENTES  
CELÍACOS

VARIÁVEL	VALOR DE p
Gênero	0,818
Diagnóstico precoce	0,113
Presença de comorbidades	0,287
Puberdade	<b>0,049</b>
Adesão ao tratamento	0,307
Elevação de PTH	0,539
Baixo consumo de cálcio	0,531
Baixo consumo de vitamina D	0,680

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ESTUDO

Antunes, Abreu e Nogueira, num trabalho com 536 adolescentes celíacos, observaram um prevalência maior de DC no sexo feminino (1,5:1) (ANTUNES; ABREU; NOGUEIRA, 2006). Dado também verificado em um levantamento do perfil clínico dos pacientes celíacos associados à Associação dos Celíacos do Brasil (Acelbra) na regional de Santa Catarina, no qual Cassol *et al.*, avaliaram 145 celíacos com prevalência no sexo feminino (2:1) (CASSOL *et al.*, 2007). Esses dados contrastam com o dado encontrado no presente estudo, no qual não houve maior prevalência de DC em relação ao sexo.

Existem poucos dados relativos aos aspectos clínicos da DC no Brasil. Além disso, a maioria dos dados se refere a casos estudados na década de 1970 ou início dos anos 80, quando as formas atípicas da DC eram pouco conhecidas. Estudos recentes têm demonstrado modificações na apresentação clínica das distintas formas de DC em crianças e adultos, com aumento das formas atípicas.

Num estudo em Ribeirão Preto-São Paulo, Galvão *et al.* avaliaram pacientes atendidos no período de janeiro de 1978 a dezembro de 1997, considerando forma típica ou clássica da doença aquela que apresenta dois ou mais sinais ou sintomas de má absorção intestinal, tais como diarreia, distensão abdominal, perda de peso e desnutrição proteico-energética e forma atípica os demais sinais ou sintomas. Nos primeiros dez anos considerados no estudo, 57,1% dos pacientes tinham a forma clássica e 42,9% a forma atípica. Nos nove anos seguintes 55,2% apresentaram a forma clássica e 44,8% forma atípica (GALVÃO *et al.*, 2004). Houve discreto aumento da apresentação atípica, porém sem diferença significativa.

Sdepanian, Moraes e Fagundes-Neto, num levantamento em 289 celíacos associados à ACELBRA na regional de São Paulo, consideraram forma clássica a presença de diarreia crônica associada ou não a outros sinais e sintomas, e forma não clássica, a presença de determinados sinais e sintomas na ausência de diarreia crônica, observando que a maioria dos pacientes (88,9%) apresentou ao diagnóstico

a forma clássica e apenas 11,1%, a forma não clássica (SDEPANIAN; MORAIS; FAGUNDES-NETO, 2001b).

Os critérios diagnósticos de diferenciação das formas de apresentação variaram bastante nesses estudos. No presente estudo foi utilizada uma classificação semelhante de forma clássica da DC utilizada por Galvão *et al.*, porém foi observado que somente 20% dos pacientes apresentaram a forma clássica enquanto Galvão *et al.* registraram 57,1% de 1978 a 1988 e 55,2% nos anos seguintes até 1997. Sdepanian, Morais e Fagundes-Neto mostraram uma taxa muito elevada de forma clássica (88,9%), isso ocorreu devido ao critério utilizado para definir forma clássica em sua pesquisa (diarreia crônica isolada ou associada a outros sintomas), mesmo assim, se for considerado o mesmo critério de forma clássica na presente pesquisa, 50% teriam essa apresentação, valor bem abaixo do encontrado por esses autores. Infelizmente esses estudos não diferenciam as formas oligossintomáticas e atípicas como foi diferenciado neste estudo. Com base nos dados comparados acima, pode-se afirmar que nesta pesquisa há mais casos de DC oligossintomática ou atípica do que a forma clássica. Isso pode ser explicado, pois muitos pacientes desta pesquisa foram encaminhados pelo serviço de endocrinopediatria para triagem de DC por baixa estatura, diabetes melito ou hipotireoidismo.

Sdepanian, Morais e Fagundes-Neto observaram que a maioria dos pacientes celíacos (58,5%) teve o diagnóstico antes dos 4 anos de idade, enquanto no presente estudo somente 37,5% dos pacientes tiveram o diagnóstico antes dos 4 anos de idade e a maioria (62,5%) teve diagnóstico após os 4 anos. Esse fato pode explicar a diferença entre as apresentações da DC neste estudo e no de Sdepanian, Morais e Fagundes-Neto, visto que pacientes com apresentação clássica têm o diagnóstico mais precoce do que aqueles com as formas oligossintomáticas ou atípicas da doença.

Jatla *et al.*, num estudo retrospectivo entre 2003 e 2006 com 44 pacientes celíacos (média de idade  $10,6 \pm 3,4$  anos), apontaram a presença da forma clássica (dor abdominal, vômito e diarreia) em 75% dos celíacos, e nenhum dos pacientes foi encaminhado por *screening* de baixa estatura (JATLA *et al.*, 2009). No presente estudo a média de idade dos celíacos foi de  $13,1 \pm 3,9$  anos, e 15% dos pacientes foram encaminhados para *screening* de baixa estatura, não apresentando quaisquer outros sintomas associados.

McGowan, Castiglione e Butzner realizaram uma pesquisa com crianças celíacas norte-americanas com diagnóstico realizado entre 1990 e 1996, comparando-as com crianças celíacas diagnosticadas entre 2000 e 2006. No período entre 1990 e 1996, o estudo avaliou 36 celíacos com mediana de idade ao diagnóstico de 2 anos, a maioria apresentou a forma clássica da DC (67%), 19% apresentou sintomas classificados como forma oligossintomática, 14% forma atípica e nenhum paciente apresentou a forma silenciosa de DC. Já no período entre 2000 e 2006, foram avaliados 199 pacientes celíacos com mediana de idade ao diagnóstico de 9 anos. A forma clássica foi encontrada em 19% dos pacientes, 38% apresentaram a forma oligossintomática, 15% forma atípica e 28% forma silenciosa da DC. Esse estudo concluiu que atualmente as formas oligossintomáticas, atípicas e silenciosas de DC estão sendo mais diagnosticadas do que no passado, devido ao melhor conhecimento sobre os aspectos da DC e o desenvolvimento dos exames sorológicos (McGOWAN; CASTIGLIONE; BUTZNER, 2009). No presente estudo, dados semelhantes ao período de 2000 a 2006 do estudo de McGowan, Castiglione e Butzner foram observados, com aumento do diagnóstico das formas oligossintomáticas e atípicas (no presente estudo 20% dos celíacos apresentaram forma clássica, 60% forma oligossintomática, 17,5 % e 2,5% formas atípica e silenciosa respectivamente).

No presente estudo verificou-se que 37,5% dos celíacos apresentavam doenças autoimunes associadas, enquanto no estudo de Sdepanian, Morais e Fagundes-Neto somente 8,6% apresentaram tais comorbidades.

Sdepanian, Morais e Fagundes-Neto observaram que em 6,2% dos celíacos estudados houve antecedentes familiares de DC. No presente estudo, durante a pesquisa, foi diagnosticado DC em um irmão de um paciente celíaco, porém, na entrevista inicial nenhum paciente referiu histórico familiar de DC. Infelizmente esse fato deve ter ocorrido, pois não havia sido realizado o rastreamento de DC em nenhum dos parentes de primeiro grau desses pacientes.

## 5.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Ao avaliar os dados antropométricos no momento da avaliação, chama atenção a diferença significativa de estatura para idade entre os grupos de celíacos ( $-1,29 \pm 1,36$ ) e controle ( $-0,40 \pm 1,36$ ). Os pacientes celíacos apresentaram média de Z score de estatura para idade inferior aos controles. Sendo que 18% dos celíacos apresentam baixa estatura ou muito baixa estatura para a idade. Esses pacientes têm em comum o diagnóstico tardio de DC e a maioria deles transgride a dieta; fatos esses que podem explicar o comprometimento da estatura.

Semelhante aos resultados da avaliação antropométrica desta pesquisa, Jatla *et al.*, em um estudo com 44 celíacos recém-diagnosticados e 339 controles saudáveis, observaram diferença estatisticamente significativa no Z score de estatura entre celíacos ( $-0,2 \pm 1,1$ ) e controles ( $0,2 \pm 0,9$ ), e não houve diferença de peso e IMC entre os grupos (JATLA *et al.*, 2009).

Carvalho *et al.*, em um estudo com 30 crianças e adolescentes celíacos em DIG e 23 controles saudáveis pareados por sexo, idade e estadiu puberal, não observaram diferença de peso entre os grupos, porém verificaram que os adolescentes celíacos têm estatura menor do que os controles, ainda que sem diferença significativa ( $p=0,07$ ) (CARVALHO *et al.*, 2003).

A obesidade na infância e na adolescência tem adquirido características epidêmicas em todo o mundo, sendo considerado um problema de saúde pública e apontada como uma das grandes preocupações da atualidade, especialmente, por estar associada a consequências negativas à saúde. Avaliando o IMC dos celíacos e controles, no momento da avaliação desta pesquisa, observou-se que 5,1% dos celíacos eram obesos e 12,8% tinham sobrepeso. Em relação aos controles, 9,5% eram obesos e 9,5% apresentavam sobrepeso. Semelhante à percentagem de obesos celíacos nesta pesquisa, num estudo com 143 crianças com diagnóstico recente de DC, 5% delas eram obesas ao diagnóstico (VENKATASUBRAMANI; TELEGA; WERLIN, 2010).

Leite *et al.* avaliaram 1265 escolares (entre 10 e 16 anos de idade) da rede pública de Curitiba, observando que 16,8% deles apresentavam sobrepeso ou obesidade (LEITE *et al.*, 2003). No presente estudo, as percentagens de obesos e pacientes com sobrepeso foi maior, tanto em celíacos quanto nos controles, 17,9% e 19%, respectivamente.

Esses resultados indicam que o diagnóstico de DC não deve ser descartado (ou uma investigação deixar de ser feita) simplesmente em função de um paciente estar acima do peso.

### 5.3 AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Nesta pesquisa observou-se que, além do grupo dos celíacos e controles serem estatisticamente homogêneos em relação à idade, ao gênero e ao IMC, houve uma diferença significativa na avaliação da massa óssea desses grupos. Os celíacos apresentaram médias de Z-escore menores do que os controles tanto em coluna lombar quanto em corpo total. E esses resultados se mantiveram quando foram corrigidas as variáveis de densitometria para a idade óssea dos pacientes e controles. Com base nessa informação, cabe o questionamento da causa que levou esses pacientes celíacos a terem essa diferença de massa óssea. Hipóteses prováveis a serem testadas incluem a não adesão ao tratamento, a presença de comorbidades, a idade do paciente ao diagnóstico, a baixa ingestão de cálcio e (ou) de vitamina D, a presença de elevação de PTH e o estadió puberal.

#### 5.3.1 Adesão à dieta isenta de glúten

Para correlacionar a não aderência ao tratamento da DC como provável causa dessa diferença de massa óssea, optou-se inicialmente pela correlação do EMA e das variáveis de densitometria. Consideraram-se pacientes com EMA positivo como não aderentes à DIG e pacientes com EMA negativo, aderentes à DIG. Com essa correlação, não se observou diferença significativa do Z-escore de coluna lombar e de corpo total entre pacientes EMA positivos e EMA negativos. Comparando-se pacientes EMA positivos e controles, houve diferença estatística no Z-escore de coluna lombar, porém essa diferença não se manteve com a correção da densitometria para a idade óssea. Mas, paradoxalmente, quando comparados pacientes EMA negativos e controles, encontrou-se diferença estatística no Z-escore de coluna e corpo total,

com resultados piores para os pacientes EMA negativos, e essa diferença se mantém na correção para idade óssea.

Porém, se ao invés de correlacionar os resultados do EMA com as variáveis de densitometria e for considerada a informação do paciente à pesquisadora, os dados parecem mais fidedignos à realidade. Comparando pacientes que afirmam ser aderentes à dieta e aqueles que confessam a transgressão, não houve diferença estatística significativa no Z-escore de coluna e corpo total, apesar de serem menores no grupo que confessa a transgressão. Porém, comparando os celíacos que assumem a transgressão e os controles, observaram-se médias de Z-escore de coluna e corpo total menores em celíacos com transgressão, tendo diferença significativa entre esses grupos. Já entre os celíacos que afirmam aderir à dieta e os controles não houve diferença significativa nesses valores. Esses dados mostram que a adesão à DIG é importante para uma melhor massa óssea, visto que os valores de Z-escore são semelhantes entre os aderentes e os controles, porém não é o único fator que pode explicar a diferença de massa óssea entre celíacos e controles, uma vez que não houve diferença significativa entre os valores de Z-escore dos que transgridem à dieta e dos aderentes. Na análise multivariada também não houve diferença significativa no Z-escore de coluna e corpo total entre os pacientes aderentes e não aderentes à DIG.

A diferença dos resultados quando se consideram o EMA e a informação do paciente mostra que o EMA parece não ser um bom exame para correlacionar adesão à dieta e massa óssea, possivelmente pela baixa sensibilidade (54,5%) e especificidade (77,8%) do EMA em relação à adesão à dieta encontrada nesta pesquisa, ou porque o EMA está avaliando um momento no tratamento do paciente e não um período longo de tratamento. Por exemplo, um celíaco pode ter EMA negativo, pois está há alguns meses sem consumo de glúten, porém esse resultado não reflete os anos anteriores nos quais ele poderia estar consumindo glúten.

Muitas vezes o paciente diz ser aderente à dieta quando na verdade isso não acontece, pois pode ocorrer de o paciente estar consumindo glúten sem o saber (por distração do próprio paciente ou pela contaminação dos alimentos com o glúten) ou porque o paciente celíaco não informa corretamente ao médico possíveis transgressões à dieta ou a própria não adesão.

Ao serem questionados pela pesquisadora, 55% dos celíacos diziam consumir glúten. Se considerado apenas o resultado de EMA positivo para casos de transgressão

à dieta, a taxa de transgressão seria de 40%. Muitos celíacos afirmavam consumir glúten, porém apresentavam EMA negativo (isso ocorreu em 45% dos celíacos que afirmavam consumir glúten à pesquisadora), isso pode ter ocorrido por consumirem quantidades pequenas de glúten, ou o tempo de transgressão ainda não tinha sido suficiente para positivar o EMA, ou pelo exame não ter a sensibilidade esperada.

Alguns pacientes afirmaram à pesquisadora seguir a DIG, porém apresentaram EMA positivo. Isso ocorreu com menor frequência (22%) do que a situação citada anteriormente (quando o paciente afirmava consumir glúten e mesmo assim tinha EMA negativo).

Com base nas informações dadas à pesquisadora sobre a adesão ao tratamento da DC e os resultados do EMA, foram calculadas a sensibilidade e a especificidade do exame para o acompanhamento da adesão à DIG. Verificou-se uma sensibilidade de 54,5% e uma especificidade de 77,8%. A sensibilidade foi baixa e a especificidade relativamente alta, significando que quando o paciente apresenta EMA positivo, ele transgride a dieta, mas quando o EMA é negativo, não quer dizer necessariamente que o paciente não a transgrida.

Ao considerar transgressão à DIG a resposta afirmativa do paciente à pesquisadora e (ou) o EMA positivo, a taxa de transgressão à dieta alcança níveis muito elevados (65%), taxa muito maior do que as descritas na literatura. No Canadá, uma pesquisa evidenciou taxa de transgressão à DIG em 12% dos celíacos e na Índia a transgressão é descrita em somente 10,4% dos celíacos. A taxa de transgressão também foi maior do que a encontrada num estudo realizado com membros cadastrados na Acelbra, que mostrou que dentre os 91,4% dos participantes da pesquisa, 69,4% aderiram à DIG (SDEPANIAN; MORAES; NETO-FAGUNDES, 2001a). Porém semelhante à presente pesquisa, Grzenda *et al.*, num estudo com 59 celíacos entre 10 e 20 anos de idade, observaram uma taxa de transgressão à DIG de 73% (GRZENDA *et al.*, 1997).

Kotze *et al.*, num estudo com 56 adultos celíacos, realizaram entrevista com os pacientes para verificar a aderência DIG e compararam com o resultado do EMA. Desse grupo de celíacos, 17 tinham diagnóstico recente de DC, 24 pacientes aderiam à dieta e 15 afirmavam consumir glúten (taxa de transgressão de 38%). Ao correlacionar a informação dos pacientes com os resultados do EMA, observou-se que todos os pacientes com diagnóstico recente e aqueles que assumiam o consumo de glúten apresentavam EMA positivo, e todos os pacientes que aderiam à dieta apresentavam EMA negativo. Com base nesses dados, a pesquisa de Kotze *et al.* apontou uma

sensibilidade e especificidade do EMA para o controle da dieta de 100% (KOTZE *et al.*, 1999); dados diferentes dos obtidos no presente estudo, o qual registrou uma sensibilidade do EMA de 54,5% e especificidade de 77,8%. Talvez a sensibilidade e a especificidade do método sejam diferentes para a população adulta e a pediátrica.

Hartman *et al.*, num estudo com 41 crianças e adolescentes celíacos, observaram por meio de entrevista com os pacientes uma taxa de transgressão à dieta de 54%, dado semelhante ao encontrado na presente pesquisa quando as informações foram dadas à pesquisadora. Hartman *et al.* observaram que a sensibilidade e especificidade do EMA foram 65% e 94,4%, respectivamente (HARTMAN *et al.*, 2004), o que corrobora com a hipótese da diferença entre as faixas etárias.

Muitos estudos avaliaram a massa óssea em adultos com DC no diagnóstico e após a DIG. Esses estudos de metabolismo ósseo em adultos celíacos correlacionando à DIG e a melhora da DMO são controversos; muitos mostram que a dieta sem glúten não restitui totalmente a DMO (CIACCI *et al.*, 1997). Há poucos estudos avaliando a DMO em crianças e adolescentes com DC, e a maior parte deles correlaciona o consumo de glúten a um maior risco de baixa DMO.

Kavak *et al.*, avaliando crianças celíacas com diagnóstico recente, crianças celíacas com DIG há 1 ano comprovada com EMA negativo e um grupo controle hígido pareado por idade e gênero, observaram diferença significativa das médias de DMO entre celíacos com diagnóstico recente e celíacos em tratamento, porém não houve diferença das médias de DMO entre os celíacos em tratamento e o grupo controle, concluindo que a aderência ao tratamento é um fator importante para a melhora da massa óssea (KAVAK *et al.*, 2003).

Semelhante ao estudo de anterior, Kalacy *et al.* também fizeram um estudo com crianças com diagnóstico recente de DC, crianças com DC em vigência de DIG por longo período (confirmado com a presença de EMA negativo) e um grupo controle pareado por idade e gênero. Avaliando a DMO e o conteúdo mineral ósseo de coluna lombar houve diferença significativa entre celíacos com diagnóstico recente e controles, e diferença significativa entre o Z-escore de coluna lombar de celíacos com diagnóstico recente e celíacos com DIG, sendo o Z-escore pior nos primeiros. Kalacy *et al.* relataram Z-escore de coluna lombar menor do que -1 em 50% dos celíacos, sendo a maioria (62,5%) pacientes com diagnóstico recente (KALAYCI *et al.*, 2001). Semelhante a esse resultado, no presente estudo 48,6% dos celíacos têm Z-escore de coluna lombar menor que -1 DP; desses, a maioria transgride a DIG (83%).

Barera *et al.*, ao estudarem um grupo de 22 crianças com diagnóstico recente de DC (idade média de 10,5 anos) e um grupo controle pareado para idade, registraram diferença significativa no conteúdo mineral ósseo entre esses grupo, sendo menor nos celíacos com diagnóstico recente. Porém, após 1 ano de DIG, o aumento do conteúdo mineral ósseo dos celíacos foi maior do que das crianças hígdas, e a diferença de conteúdo mineral ósseo citada anteriormente não se manteve (BARERA *et al.*, 2004). Tau *et al.*, ao realizarem DXA em 24 crianças celíacas ao diagnóstico e após um ano de DIG, também observaram que a DMO e o CMO aumentaram significativamente após um ano de DIG (TAU *et al.*, 2006).

### 5.3.2 Presença de comorbidades

A grande maioria dos trabalhos que correlacionam DMO e DC exclui do grupo de celíacos aqueles com presença de outras comorbidades, pois é descrito que pacientes com diabetes melito, hipotireoidismo e síndrome de Down podem ter risco aumentado de baixa DMO (GUNCZLER *et al.*, 1998; LAKATOS, 2003). Porém, o trabalho de Mora *et al.*, que estudaram a DMO de 44 crianças com DC, sendo 20 com diabetes melito, registrou diferença estatisticamente significativa na DMO de coluna e corpo total nos celíacos na época do diagnóstico quando comparados às DMO dos controles; mas, paradoxalmente ao descrito na literatura, não teve diferença na comparação da DMO dos celíacos com e sem diabetes melito (MORA *et al.*, 1998). Por isso, nesse estudo foi optado por avaliar também os pacientes celíacos com comorbidades. O número de celíacos com comorbidades foi elevado (37,5%), então questionou-se se a diferença de massa óssea entre celíacos e controles não ocorreu pela presença de comorbidades em grande parte dos celíacos. Quando se compararam celíacos com comorbidades e celíacos sem comorbidades, houve diferença significativa entre a idade e o IMC dos grupos, o que levou a DMO ser maior nos pacientes mais velhos e com maior IMC, no caso os celíacos com comorbidades. Porém, ao se compararem os valores de Z-escore de corpo total e DMO aparente desses dois grupos, observou-se uma diferença significativa, sendo significativamente menores nos celíacos com comorbidades, e essa diferença se manteve mesmo com a correção para idade óssea. Ao realizar a comparação entre celíacos com comorbidades e controles, também houve diferença de

idade entre os grupos, porém houve similaridade dos valores de IMC; provavelmente devido a essa similaridade a média da DMO não teve diferença significativa entre os grupos apesar da diferença de idade. Porém, avaliados os valores de Z-escore de coluna e corpo total, houve diferença significativa, inclusive com a correção para idade óssea. Ao considerar celíacos sem comorbidades e controles, ainda assim há diferença na média de Z-escore de coluna, apesar dessa diferença não acontecer quando se realiza a correção para idade óssea. Esses dados mostram que a DC acompanhada de outras comorbidades é um fator de risco importante para baixa DMO; no entanto, os celíacos sem comorbidades também apresentaram alterações de massa óssea em relação ao grupo controle. Diante disso, pode-se afirmar que a presença de comorbidades piora a massa óssea, mas não é o único fator que explica a diferença entre celíacos e controles.

### 5.3.3 Idade ao diagnóstico

A idade ao diagnóstico de DC é outro fator estudado em relação à massa óssea dos celíacos. Em adultos, muitos estudos mostram que, apesar da ausência de comorbidades e da adesão a DIG, muitos celíacos persistem com osteopenia. Esses estudos sugerem que a DMO após início da DIG depende não somente do tratamento, mas também da DMO pré- tratamento, sexo e idade ao diagnóstico (CIACCI *et al.*, 1997).

Carvalho *et al.*, num estudo com 30 crianças e adolescentes celíacos com DIG há 1 ano, confirmada com biópsia intestinal sem alterações no momento da avaliação, compararam a DMO desses pacientes com um grupo controle hígido pareado por gênero, idade e estadio puberal e observaram que a DMO de adolescentes celíacos era significativamente menor do que a DMO dos adolescentes controles. Na conclusão dos autores, este fato ocorreu porque o número de adolescentes que iniciou a dieta após os 2 anos de idade (considerado diagnóstico tardio pelos autores) foi superior ao número de crianças (CARVALHO *et al.*, 2003), sendo o diagnóstico tardio um fator relevante para menor DMO nos celíacos.

Heyman *et al.*, num estudo com um grupo de 44 crianças celíacas, heterogêneas em relação a adesão à DIG, compararam a média do Z-escore de coluna lombar

conforme a idade cronológica desses pacientes e registraram diferença significativa entre esses valores, com resultados piores nos pacientes com diagnóstico tardio; porém, ao corrigir os valores para idade óssea, essa diferença não se manteve (HEYMAN *et al.*, 2009).

Motta, Faria e Silva estudaram 31 crianças com DC mesmo em DIG variando de 6 meses a 10 anos e observaram baixa DMO para idade cronológica em coluna lombar e corpo total em 9,7% e 3,2% dos celíacos, respectivamente. Dois dos três pacientes com baixa DMO para idade cronológica estavam em DIG por 6 e 7 meses, porém um paciente estava em DIG há 3,4 anos. Os três pacientes que apresentaram baixa DMO para a idade cronológica tiveram diagnóstico tardio de DC, o que levou os autores a concluir que, além da adesão à DIG, o diagnóstico precoce de DC é fundamental para a normalização da DMO (MOTTA; FARIA; SILVA, 2009).

No presente estudo observou-se diferença estatística no Z-escore de corpo total para idade cronológica e também no corrigido para idade óssea entre os grupos de pacientes com diagnóstico tardio e diagnóstico precoce, sendo que a média do Z-escore foi menor nos pacientes com diagnóstico tardio. Ao comparar o grupo com diagnóstico tardio e os controles, a diferença de massa óssea se acentua; há diferença nos valores de Z-escore tanto de coluna quanto de corpo total, e essa diferença se manteve com a correção desses valores para a idade óssea. Na comparação entre celíacos com diagnóstico precoce e controles não houve diferença significativa entre a massa óssea desses grupos. O que reforça a hipótese de que o diagnóstico precoce é fundamental para uma massa óssea adequada nos pacientes celíacos.

#### 5.3.4 Ingestão de cálcio e vitamina D

Na avaliação da ingestão de cálcio foi observada uma diferença significativa na DMO de coluna e uma tendência a diferença estatística na DMO de corpo total entre celíacos com baixo consumo de cálcio e celíacos com consumo adequado, sendo a DMO maior nos pacientes com baixo consumo. Isso ocorreu, porque a média de idade no grupo dos celíacos com baixo consumo foi significativamente maior. Porém, ao fazer a correção para a área do esqueleto, calculando a DMO aparente, notou-se uma diferença estatística entre os grupos, sendo a DMO aparente

menor em celíacos com baixo consumo de cálcio. Com base nesse resultado, observa-se que a baixa ingestão de cálcio é um fator que interferiu na massa óssea (DMOA foi menor nos celíacos com baixo consumo).

Ao fazer a comparação da DMO em celíacos com baixo consumo de cálcio e controles com baixo consumo, houve diferença estatística no Z-escore de coluna, sendo menor nos celíacos com baixo consumo de cálcio. Esse dado reforça a importância da ingestão adequada de cálcio na determinação de uma massa óssea adequada, porém a baixa ingestão de cálcio não foi um fator isolado para explicar a diferença de massa óssea entre celíacos e controles.

Grzenda *et al.*, numa pesquisa com 59 crianças e adolescentes celíacos, observaram que a DMO também foi maior nos pacientes com maior ingestão de cálcio (GRZENDA *et al.*, 1997).

Quando foram comparados os grupos de celíacos com baixo consumo de vitamina D e celíacos com consumo adequado de vitamina D, não houve diferença significativa nos parâmetros de densitometria. Nota-se que não foi o baixo consumo de vitamina D o responsável pela baixa DMO encontrada no grupo de pacientes com DC.

Blazina *et al.* observaram que a DMO de crianças com DC que aderiam à DIG (EMA negativo) era maior do que a DMO de crianças celíacos com transgressões à dieta (EMA positivo). Porém, notaram que celíacos com DIG também tem risco aumentado para baixa DMO por consumirem baixas quantidades de cálcio e vitamina D (BLAZINA *et al.*, 2010). Como a concentração de vitamina D depende de outros fatores que não só a ingestão, mas também da exposição solar (CORREA, 2006), o ideal seria dosar a vitamina D, o que não foi possível no presente estudo. Contudo, a deficiência de vitamina D, com conseqüente má absorção de cálcio, leva a um hiperparatireoidismo secundário e não foi observada diferença em relação à frequência de aumento de PTH entre celíacos e controles.

Um dado interessante desta pesquisa foi o baixo consumo de cálcio e vitamina D nesta população. Tanto controles quanto pacientes consumiam quantidades insuficientes de cálcio e vitamina D, conforme a indicação para a faixa etária. Dados semelhantes foram encontrados na literatura. Grzenda *et al.*, num estudo com 59 celíacos entre 10 e 20 anos, notaram que 59% dos celíacos tinham baixa ingestão de cálcio (GRZENDA *et al.*, 1997). Na presente pesquisa essa percentagem foi ainda maior, 75% dos celíacos ingeriam baixa quantidade de cálcio.

Blazina *et al.*, avaliando a ingestão de cálcio e vitamina D de celíacos com DIG e celíacos sem tratamento, registraram baixa ingestão nos dois grupos (BLAZINA *et al.*, 2010). No presente estudo a baixa ingestão de cálcio e vitamina D ocorreu independente da adesão ou não ao tratamento.

Pazianas *et al.*, num trabalho com 24 adultos celíacos com DIG, verificaram que a ingestão de cálcio dos celíacos era maior do que um grupo controle hígido, porém observaram que a absorção do cálcio no grupo dos celíacos foi menor do que nos controles (PAZIANAS *et al.*, 2005). Burrows *et al.* observaram num estudo com 39 celíacos que celíacos púberes ingerem menos cálcio do que um grupo controle de púberes hígidos. O mesmo não ocorreu com os pacientes pré-púberes e controles pré-púberes (BURROWS *et al.*, 1999). Na presente pesquisa foi observado que os celíacos que consumiam baixas quantidades de cálcio tinham uma média de idade maior ( $14 \pm 3,1$  anos) do que aqueles que consumiam quantidades adequadas de cálcio ( $10,4 \pm 4,8$ ), isso provavelmente se deva ao fato de os adolescentes não sofrerem tanto controle dos seus responsáveis sobre a sua dieta, o que os leva a uma ingestão qualitativamente inadequada. Com esses dados, chega-se a uma conclusão semelhante à Burrows *et al.*, que celíacos púberes consomem menos cálcio do que os pré-púberes. Visto que o cálcio é importante para a formação óssea e como esses pacientes estão em fase de estirção puberal, esse baixo consumo de cálcio poderá ser prejudicial à massa óssea desses pacientes.

### 5.3.5 Avaliação estadio puberal

Na avaliação da massa óssea de celíacos púberes e controles púberes, foi observada diferença estatisticamente significativa nos valores de Z-escore de coluna e corpo total entre esses grupos, a diferença no Z-escore de corpo total se manteve com a correção para a idade óssea. Não foi verificada diferença estatística nos parâmetros de densitometria entre os celíacos pré-púberes e os controles pré-púberes. Na análise multivariada identificou-se influência negativa da época da puberdade na massa óssea. Mas sabe-se que os hormônios sexuais, presentes em níveis elevados na puberdade, atuam no incremento de massa óssea (CORREA, 2006). O fato observado neste estudo de a época da puberdade ter influência negativa na DMO

pode ser explicado, pois no grupo de pacientes púberes, quando comparados aos pacientes pré-púberes, havia mais casos de diagnóstico tardio, 60% deles tinham comorbidades, e a percentagem dos celíacos púberes que consumiam baixas quantidades de cálcio e vitamina D foi maior do que os celíacos pré-púberes.

Burrows *et al.* avaliaram a DMO de celíacos púberes e pré-púberes com DIG por um período mínimo de dois anos. Semelhante aos dados encontrados na presente pesquisa, houve diferença significativa de Z-escore de coluna e corpo total entre o grupo de celíacos púberes e controles púberes, o que não ocorreu ao comparar-se celíacos pré-púberes e controles pré-púberes. Burrows *et al.* explicaram essa diferença pela menor ingestão de cálcio nos celíacos púberes do que os controles púberes, o que também ocorreu nos pacientes púberes do presente estudo.

### 5.3.6 Aumento dos valores de PTH

Em outra comparação deste estudo, avaliando a DMO de celíacos com elevação de PTH e de celíacos com valores de PTH normais, não foi observada diferença significativa dos parâmetros de densitometria entre os grupos. Na análise multivariada a elevação de PTH não foi fator relevante para a baixa DMO nos celíacos. Também não foi verificada alteração da DMO nos pacientes com elevação de PTH quando classificados independentes se celíacos ou controles. Ao se comparar celíacos com elevação de PTH e grupo controle independente dos valores de PTH, observou-se que os celíacos com elevação de PTH apresentaram Z-escore de corpo total menor do que os controles, demonstrando que a elevação do PTH não é o único fator que altera a massa óssea nestes pacientes, mas colabora para uma pior DMO.

Observou-se que dos seis pacientes celíacos que apresentaram Z-escore de coluna e (ou) corpo total menor do que -2 DP, três deles tinham PTH normal. Isso aponta para o fato de que muitos pacientes podem ter baixa DMO, mesmo sem alterações laboratoriais de metabolismo ósseo.

Os pacientes celíacos podem apresentar alterações nos marcadores de metabolismo ósseo, principalmente alterações como hipocalcemia, decorrente da má absorção intestinal e agravada pelo baixo consumo de cálcio na dieta e também redução dos níveis de vitamina D (devido à má absorção, baixo consumo ou baixa

exposição solar). Essa alteração do metabolismo do cálcio levando a um balanço negativo pode induzir um hiperparatireoidismo secundário (HEYMAN *et al.*, 2009).

Nesta pesquisa foi observada uma percentagem de 22,5% dos celíacos com aumento dos valores de PTH, apesar de os níveis de cálcio terem sido normais em todos os pacientes. Um paciente apresentou hipofosfatemia, porém esse paciente apresentava PTH normal. O grupo controle também apresentou valores elevados de PTH (28,6%), possivelmente os pacientes e controles com elevação do PTH devam ter deficiência de vitamina D. Esses pacientes foram convocados novamente para realização da coleta da 25-OH vitamina D, porém esses resultados encontram-se pendentes.

Dos nove pacientes celíacos que apresentaram elevação de PTH, sete não aderiam à DIG (considerando critério entrevista com a pesquisadora e (ou) EMA positivo), três tinham EMA positivo, cinco eram púberes, oito apresentavam baixo consumo de cálcio e cinco baixo consumo de vitamina D. Três desses pacientes com elevação de PTH apresentaram "baixa DMO para idade cronológica".

Pazianas *et al.*, num estudo com 24 mulheres celíacas com idade variando entre 25 a 74 anos aderentes à DIG, não observaram alterações dos exames laboratoriais realizados para avaliar o metabolismo ósseo como cálcio, fosfatase alcalina, PTH e vitamina D (PAZIANAS *et al.*, 2005).

Kalayci *et al.* realizaram um estudo com crianças e adolescentes celíacos e encontraram hipocalcemia, elevação dos valores de PTH e osteopenia na densitometria em dois dos 16 pacientes que tinham diagnóstico recente de DC. No acompanhamento desses pacientes, após 1 ano de DIG, os valores de cálcio e PTH normalizaram, porém não houve mudança significativa na densitometria (KALAYCI *et al.*, 2001).

Heyman *et al.*, tal como a presente pesquisa, estudaram um grupo heterogêneo em relação à época do diagnóstico e à adesão ao tratamento à DIG, composto por 44 crianças celíacas de 7 a 11 anos. Observaram valores de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH normais em todos os pacientes, independente da época do diagnóstico e adesão ou não à DIG (HEYMAN *et al.*, 2009).

Kavak *et al.* compararam crianças celíacas com diagnóstico recente de DC e crianças com DIG há 1 ano. Observaram hipocalcemia em 17,6% dos celíacos com diagnóstico recente e em 3,6% dos celíacos com DIG, porém sem diferença estatisticamente significativa. Os níveis de cálcio foram menores em celíacos não tratados. A vitamina D também foi menor nesses pacientes, porém sem diferença significativa entre os grupos. Os valores de PTH estavam elevados em 29,4% e 14,3% dos

pacientes com diagnóstico recente e dos pacientes com DIG, respectivamente (KAVAK *et al.*, 2003).

Hartman *et al.*, em estudo com 41 crianças e adolescentes celíacos em DIG há pelo menos um ano, avaliaram exames laboratoriais relacionados ao metabolismo ósseo e não registraram alterações nos valores de cálcio, albumina, fósforo, fosfatase alcalina, PTH e dosagem de vitamina D (HARTMAN *et al.*, 2004).

Carvalho *et al.* também avaliaram 30 crianças e adolescentes celíacos com DIG há 1 ano e não houve alteração de cálcio, fosfatase alcalina e PTH desses pacientes. Resultados semelhantes foram encontrados por Barera *et al.*, 2004, num estudo com 22 crianças e adolescentes também em DIG, as quais apresentavam valores de cálcio, fósforo, magnésio e PTH normais (CARVALHO *et al.*, 2003).

Tau *et al.*, num estudo de acompanhamento de 24 celíacos com diagnóstico recente, verificaram hipocalcemia em 29% dos celíacos e valores de vitamina D e PTH normais ao diagnóstico (TAU *et al.*, 2006).

### 5.3.7 Histórico de fraturas

Ao avaliar o histórico de fraturas, observou-se que não houve diferença significativa entre pacientes e controles quanto ao número de fraturas. Porém, ao comparar a massa óssea de celíacos com histórico de fraturas e o grupo controle, houve diferença significativa no Z-escore de coluna e corpo total, diferença que se mantém na correção para idade óssea, sendo os valores de Z-escore menores nos celíacos com fraturas do que no grupo controle, mostrando que pacientes celíacos têm alteração de massa óssea, o que pode acarretar um aumento no risco de fraturas. Dos 10 celíacos com histórico de fraturas, sete tiveram diagnóstico tardio de DC, cinco apresentavam outras comorbidades, sete não aderiam à DIG, somente dois apresentavam elevação de PTH, seis tinham Z-escore de coluna e corpo total menor do que -1 DP (2 destes com Z-escore de coluna menor que -2 DP e 3 destes com Z-escore de corpo total menor do que -2 DP). Esses dados confirmam a importância do diagnóstico precoce associado à DIG, a ausência de comorbidades como fatores essenciais para uma massa óssea adequada em celíacos, evitando assim possíveis complicações como fraturas. Além de confirmar que mesmo com exames laboratoriais

do metabolismo ósseo dentro da normalidade, os celíacos podem ter baixa DMO com consequentes fraturas.

No presente estudo e também na maioria dos estudos citados, não havia celíacos com sintomas de má absorção intestinal, e mesmo assim os celíacos apresentavam DMO menor quando comparados aos controles. Esse dado reforça que a fisiopatologia das alterações ósseas na DC é multifatorial, incluindo, além da má absorção de cálcio e vitamina D decorrentes de alteração da mucosa intestinal, o possível efeito deletério das citocinas na massa óssea, da redução da calbindina intestinal, do aumento da relação RANKL/OPG que aumenta a reabsorção óssea com consequente perda de massa óssea, além da presença de autoanticorpos contra estruturas ósseas nesses pacientes. Por isso, deve-se investigar a DMO de pacientes com diagnóstico de DC, independente da presença de manifestações gastrointestinais, especialmente em celíacos com diagnóstico tardio, nos que não aderem à DIG, nos pacientes que consomem baixas quantidades de cálcio e naqueles com outras comorbidades que também podem afetar a massa óssea.

## 6 CONCLUSÃO

- Pacientes celíacos apresentaram redução da DMO quando comparados ao grupo controle.
- A adesão a DIG é fator importante, porém não é único fator que determina uma massa óssea adequada em celíacos.
- Celíacos com comorbidades têm maior risco de baixa DMO.
- Não houve correlação entre alteração de marcadores de metabolismo ósseo e DMO.
- O diagnóstico precoce de DC associado à adesão ao tratamento é fundamental para uma DMO adequada em celíacos.
- A maioria dos pacientes celíacos e controles ingere quantidades inadequadas para a faixa etária de cálcio e vitamina D.
- A ingestão adequada de cálcio e vitamina D é fator importante, porém não é fator isolado para uma DMO adequada em celíacos.

## REFERÊNCIAS

ANTUNES, H.; ABREU, I.; NOGUEIRA, A. Primeira determinação de prevalência de doença celíaca numa população portuguesa. **Acta Med Port**, v.19, p.115-20, 2006.

ARAÚJO, H. M. C. **Impacto da doença celíaca na saúde, nas práticas alimentares e na qualidade de vida de celíacos**. 98f. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) - Universidade de Brasília, Brasília, 2008. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10482/1194>>. Acesso em: 12 set. 2010.

BAI, J. C.; GONZALEZ, D.; MAUTALEN, C.; PEDREIRA, S.; VAZQUES, H.; SMECUOL, E.; SICCARDI, A.; CATALDI, M.; NIVELONI, S.; MAURINO, E. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v.11, n.1, p.157-64, 1997.

BAPTISTA, M. L. Doença celíaca: uma visão contemporânea. **Pediatria (São Paulo)**, v.28, n.4, p.262-71, 2006.

BAPTISTA, M. L.; CRUZ, A. S. Aspectos atuais da doença celíaca. **Jornal Paranaense de Pediatria**, v.6, n.2, p.68-75, 2006.

BARERA, G.; BECCIO, S.; PROVÉRPIO, A. C.; MORA, S. Longitudinal changes in bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten-free diet. **Am J Clin Nutr**, v.79, p.148-54, 2004.

BERGE-HENEGOUWEN, G. P.; MULDER, C. J. J. Pioneer in the gluten free diet: Wille-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. **Gut**, v.34, p.1473, 1993.

BLAZINA, S.; BRATANIC, N.; CAMPA, A. S.; BLAGUS, R.; OREL, R. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. **Bone**, v.47, n.3, p.598-603, 2010.

BRANDÃO, C. M. A.; VIEIRA, J. G. H. Fatores envolvidos no pico de massa óssea. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.43, n.6, p.401-8, 1999.

BURROWS, R.; LEIVA, L.; BURGUEÑO, M.; LILLO, R.; PUMARINO, H.; RÍOS, G.; CHÁVEZ, E.; BERGENFIELD, C.; MUZZO, S. Bone mineral density in children with celiac disease: its relation to puberty and calcium intake. **Nutr Res**, v.19, n.4, 493-9, 1999.

BUSHARA, K. O. Neurologic presentation of celiac disease. **Gastroenterology**, v.128, p.S92-S97, 2005.

CAMPOS, L. M. A.; LIPHAUS, B. L.; SILVA, C. A. A. Osteoporose na infância e adolescência. **Pediatria** (São Paulo), v.26, n.3, p.137-9, 2004.

CAMPOS, L. M. A.; LIPHAUS, B. L.; SILVA, C. A. A.; PEREIRA, R. M. R. Osteoporose na infância e na adolescência. **J Pediatr** (Rio J), v.79, n.6, 2003.

CARDOSO, A. A. **Densitometria óssea de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Curitiba, 2006. Disponível em: <<http://dSPACE.c35/ufpr.br>>. Acesso em: 03 dez. 2010.

CARVALHO, C. N. M.; SDEPANIAN, V. L.; MORAIS, M. B., FAGUNDES NETO, U. Doença celíaca em tratamento: avaliação da densidade mineral óssea. **J Pediatr** (Rio J.), v.79, n.4, p.303-8, 2003.

CASSOL, C. A.; PELLEGRIN, C. P.; WAHYS, M. L. C.; PIRES, M. M. S.; NASSAR, S. M. Perfil clínico dos membros da associação dos celíacos do Brasil: regional de Santa Catarina (ACELBRA-SC). **Arq Gastroenterol**, v.44, n.3, p.257-65, 2007.

CATASSI, C.; FABIANI, E. Doença celíaca. In: SILVA, R. L. **Urgências clínicas e cirúrgicas em gastroenterologia e hepatologia pediátricas**. 2004. v.1. p.377-383.

CATASSI, C.; FABIANI, E.; RÄTSCH, I. M.; COPPA, G. V.; GIORGI, P. L.; PIERDOMENICO, R.; ALESSANDRINI, S.; IWANEJKO, G.; DOMENICI, R.; MEI, E.; MIANO, A.; MARANI, M.; BOTTARO, G.; SPINA, M.; DOTTI, M.; MONTANELLI, A.; BARBATO, M.; VIOLA, F.; LAZZARI, R.; VALLINI, M.; GUARISO, G.; PLEBANI, M.; CATALDO, F.; TRAVERSO, G.; UGHI, C.; CHIARAVALLOTI, M.; BALDASSARRE, M.; SCARCELLA, P.; BASCIETTO, F.; CEGLIE, L.; VALENTI, A.; PAOLUCCI, P.; CARADONNA, M.; BRAVI, E.; VENTURA, A. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. **Acta Paediatr**, v.85, n.412, p.29, 1996.

CIACCI, C.; MAURELLI, L.; KLAIN, M.; SALVATORE, M.; MAZZACCA, G.; CIRILLO, M. Effects of dietary treatment on bone mineral density in adults with celiac disease: factors predicting response. **Am J Gastroenterol**, v.92, n.6, p.992-6, 1997.

COLSTON, K.W.; MACKAY, A. G.; FINLAYSON, C.; WU, J. C. Y.; MAXWELL, J. D. Localization of vitamin D receptor in normal human duodenum and in patients with coeliac disease. **Gut**, v.35, n.9, p.1219-25, 1994.

CORREA, P. H. S. C. Fisiologia óssea. In: MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E.; KOCHI, C. **Endocrinologia para o pediatra**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p.461-474.

DIETERICH, W.; ESSLINGER, B.; SCHUPPAN, D. Pathomechanisms in celiac disease. **Int Arch Allergy Immunol**, v.132, n.2, p.98-108, 2003.

FARRELL, R. J.; CIARÁN, P.; KELLY, M. D. Celiac Sprue. **N Engl J Med**, v.346, p.180-188, 2002.

FASANO, A.; BERTI, I.; GERARDUZZI, T.; NOT, T.; COLLETTI, R.; DRAGO, S. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. **Arch Intern Med**, v.163, n.3, p.286-92, 2003.

FICKLING, W. E.; McFARLANE, X. A.; BHALLA, A. K.; ROBERTSON, D. A. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. **Postgrad Med J**, v.77, p.33-6, 2001.

FRAIHA, P. M.; BITTENCOURT, P.; CELESTINO, L. R. Estomatite aftosa recorrente. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.68, n.4, p.571-8, 2002.

FRANCA, R.; SANTOS, D. R. D.; MAY, D. S.; SAVAK, T. L.; SILVA, L. R. Alterações hepáticas na doença celíaca. **Rev Ciênc Méd Biol**, Salvador, v.5, n.3, p.275-80, 2006.

FREEMAN H, J. Adult celiac disease and its malignant complications. **Gut Liver**, v.3, n.4, p.237-46, 2009.

FRUSTACI, A.; CUOCO, L.; CHIMENTI, C.; PIERONI, M.; FIORAVANTI, G.; GENTILONI, N.; MASERI, A.; GASBARRINI, G. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. **Circulation**, v.105, p.2611-8, 2002.

GALVÃO, L. C.; BRANDÃO, J. M. M.; FERNANDES, I. M.; CAMPOS, A. D. Apresentação clínica de doença celíaca em crianças durante dois períodos, em serviço universitário especializado. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v.41, n.4, p.234-8, 2004.

GANDOLFI, L.; PRATESI, R.; CORDOBA, J. C.; TAUIL, P. L.; GASPARIN, M.; CATASSI, C. Prevalence of Celiac disease among blood donors in Brazil. **Am J Gastroenterol**, v.95, p.689-92, 2000.

GANDOLFI, L.; BOCCA, A. L.; PRATESI, R. Screening of Celiac Disease in children attending the outpatient clinic of a university hospital. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.31, p.S2121-S213, 2000.

GARSED, K.; SCOTT, B. B. Can oats be taken in a gluten-free diet? A systematic review. **Scand J Gastroenterol**, v.42, n.2, p.171-8, 2007.

GRZENDA, A. Z.; PIATKOWSKA, E.; STRZEPEK, J.; PRZYBYSZEWSKA, K.; KRUSZEWSKA, M. Compliance with gluten free diet, physical development and bone mineral status in patients with celiac disease. **Am J Gastroenterol**, v.92, n.6, p.992-6, 1997.

GUANDALINI, S. A Brief History of Celiac Disease. **A Publication of the University of Chicago Celiac Disease Center**, v.7, n.3, 2007.

GUNCZLER, P.; LANES, R.; PAZ-MARTINEZ, V.; MARTINIS, R.; ESSA, S.; COLMENARES, V. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus followed longitudinally. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.11, p.413-9, 1998.

HARTMAN, C.; HINO, B.; LERNER, A.; ESHACH-ADIV, O.; BERKOWITZ, D.; SHAOUL, R.; PACT, A.; ROZENTHAL, E.; TAMIR, A.; SHAMALY, H.; SHAMIR, R. Bone Quantitative Ultrasound and Bone Mineral Density in Children with Celiac Disease. **J Pediatric Gastroenterol Nutr**, v.39, n.5., p.504-10, 2004.

HEYMAN, R.; GUGGENBUHL, P.; CORBEL, A.; BRIDOUX-HENNO, L.; TOURTELIER, Y.; BALENÇON-MORIVAL, M.; Kerdanet, M.; DABADIE, A. Effect of a gluten-free diet on bone mineral density in children with celiac disease. **Gastroenterol Clin Biol**, v.33, n.2, p.109-14, 2009.

HILL, I. D.; BHATNAGAR, S.; CAMERON, D. J.; DE ROSA, S.; MAKI, M.; RUSSELL, G. J.; TRONCONE, R. Celiac Disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.35, p.S78-S88, 2002.

HILL, I. D.; DIRKS, M. H.; LIPTAK, G. S.; COLLETTI, R. B.; FASANO, A.; GUANDALINI, S.; HOFFENBERG, E. J.; HORVATH, K.; MURRAY, J. A.; PIVOR, M.; SEIDMAN, E. G.; NORTH AMERICAN SOCIETY FOR PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY AND NUTRITION. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.40, n.1, p.1-19, 2005.

HORVATH, K.; FASANO, A. Management of Refractory Celiac Disease. **MedGenMed**, v.3, n.4, 2001.

IOM - INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes**: the essential guide to nutrient requirements. Washington DC: National Academy Press, 2006.

JATLA, M.; ZEMEL, B. S.; BIERLY, P.; VERMA, R. Bone Mineral Content Deficits of the spine and Whole Body in children at Time of Diagnosis With Celiac Disease. **J Ped Gastroenterol Nutr**, v.48, n.2, p.175-80, 2009.

KAGNOFF, M. F.; PATERSON, Y. J.; KUMAR, P. J. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. **Gut**, v.28, p.995, 1987.

KALAYCI, A. G.; 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**, v.108, p.E89, 2001.

KARAKAN, T.; TASKIRAN, O.; GUNENDI, Z.; ATALAY, F.; TUNCER, C. Prevalence of Ig endomysial antibody in a patient cohort with idiopathic low bone mineral density. **World Gastroenterol**, v.13, n.21, p.2978-82, 2007.

KAVAK, U. S.; YÜCE, A.; KOÇAK, N.; DEMIR, H.; SALTIK, I. N.; GÜRAKAN, F.; OZEN, H. Bone Mineral Density in Children With Untreated and Treated Celiac Disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.37, n.4, p.434-6, 2003.

KOTZE, L. M. S. Doença celíaca auto-anticorpos- testes sorológicos. **J Bras Gastroenterol**, v.2, n.3, p.141-5, 2002.

\_\_\_\_\_. Doença celíaca. **J Bras Gastroenterol**, v.6, n.1, p.23-34, 2006.

KOTZE, L. M. S.; BARBIERI, D. Doença celíaca. In: \_\_\_\_\_. **Afeções gastrointestinais da criança e do adolescente**. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p.189-208.

KOTZE, L. M. S.; UTIYAMA, S. R. R.; NISHIHARA, R. M.; MOCELIN, V.; CARVALHO, R. F. A.; ZENI, M. P. B.; AMARANTE, H. M. S. Comparação dos anticorpos anti-reticulina e antiendomíseo classe IgA para diagnóstico e controle da dieta na doença celíaca. **Arq Gastroenterol**, v.36, n.4, p.177-89, 1999.

KOUTROUTSOS, K.; TSIACHRIS, D.; PAPTAEODORIDIS, G. V.; TINIAKOS, D. G.; ZAFIROPOULOU, R.; ARCHIMANDRITIS, A. J. Simultaneous diagnosis of ulcerative jejunoileitis and coeliac disease in an elderly man. **Digestion**, v.73, n.1, p.20-4, 2006.

LAKATOS, P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone?. **Calcif Tissue Int**, v.73, p.205-9, 2003.

LEBENTHAL, E.; SHTEYER, E.; BRANSKI, D. The changing clinical Presentation of Celiac disease. **Pediatr Adolesc Med Basel**, Karger, v.12, p.18-22, 2008.

LEITE, N.; RADOMINSKI, R. B.; LOPES, W. A.; CARVALHO, S. L. P; MILANO, G.E.; MENDES, R. A.; BENITIS, M.; BISCOUTO, T.; REZENDE, B. Perfil nutricional de escolares em Curitiba. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.9, Supl. 1, p.S61, 2003.

LERNER, A. New Therapeutic Strategies for Celiac Disease. **Autoimmun Ver**, v.9, n.3, p.144-7, 2010.

LOSOWSKY, M. S. A history of coliac disease. **Dig Dis**, v.26, n.2, p.112-20, 2008.

MARTINS, C. L. S.; GANDOLFI, L. Doença celíaca e infertilidade feminina: associação freqüentemente negligenciada. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.28, n.10, 2006.

McGOWAN, K. E.; CASTIGLIONE, D. A.; BUTZNER, J. D. The Changing Face of Childhood Celiac Disease in North America: Impact of Serological tests. **Pediatrics**, v.124, p.1572-8, 2009.

MENEZES FILHO, H. C.; SETIAN, N.; DAMIANI, D. Raquitismos e metabolismo ósseo. **Pediatria (São Paulo)**, v.30, n.1, p.41-55, 2008.

MEYER, D.; STAVROPOULOS, S.; DIAMOND, B.; SHANE, E.; GREEN, P. H. R. Osteoporosis in a North American Adult Population with Celiac Disease. **Am J Gastroenterol**, v.96, p.112-119, 2001.

MIHELLER, P.; LAKATOS, P. L.; TÓTH, M. Bone Homeostasis in Intestinal Disorders. **Clinic Rev Bone Miner Metab**, 2010.

MORA, S. Celiac disease in children: Impact on bone health. **Rev Endocr Metab Disord**, v.9, p.123-130, 2008.

MORA, S.; BARERA, G. Pathogenesis of Bone Mineral and Bone Metabolism Alterations in Pediatric Gastrointestinal Disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.39, n.2, p.129-140, 2004.

MORA, S.; BARERA, G.; RICOTTA, A.; WEBER, G.; BIANCHI, C.; CHIMELLO, G. Resersal of low bone density with a gluten-free diet en children and adolescents with celiac disease. **Am J Clin Nutr**, v.67, p. 477-81, 1998.

MOREIRA A. I. D.; MENEZES, N.; VARELA, P.; TENTE, D.; FERREIRA, E.; GIESTEIRA, M.; PESTANA, J.; BAPTISTA, A.; COUCEIRO, A. Linfoma cutâneo primário de células t periférico e doença celíaca. **Rev Assoc Med Bras**, v.55, n.3, p.253-6, 2009.

MOTTA, M. E. F. A.; FARIA, M. E. N.; SILVA, G. A. P. Prevalence of low bone mineral density in children and adolescents with celiac disease under treatment. **São Paulo Med J**, v.127, n.5, p.278-82, 2009.

MULLIN, G. E.; DOBS, A. Vitamina D and its role in cancer and immunity: a prescription for sunlight. **Nutr Clin Pract**, v.22, n.3, p.305-22, 2007.

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON CELIAC DISEASE. **NIH Consens State Sci Statements**, v.21, n.1, p.1-23, 2004.

PAZIANAS, M.; BUTCHER, G. P.; SUBHANI, J. M.; FINCH, P. J.; ANG, L.; COLLINS, C. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. **Osteoporos Int**, v.16, p.56-63, 2005.

PEREIRA, C. C.; CORREA, P. H. S.; HALPERN, A. Relato de caso: doença celíaca recém-diagnosticada como fator agravante de osteoporose em mulher idosa. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.50, n.6, 2006.

PESSOA, J. H. L.; LEWIN, S.; LONGUI, C. A.; MENDONÇA, B. B.; BIANCO, A. C. Densidade mineral óssea: correlação com peso corporal, estatura, idade óssea e fator de crescimento símile à insulina. **J Ped**, v.73, n.4, 1997.

PETER, H. R.; GREEN, M. D.; CHRISTOPHE, C. Celiac Disease. **NEJM**, v.357, n.17, p.1731-43, 2007.

PHILIPPI, S. T. Evaluation of food intake of Brazilian children. **Pediatr Nutr**, v.3, n.4, p.18-23, 2002.

PINTO NETO, A. M.; SOARES, A.; URBANETZ, A. A.; SOUZA, A. C. A.; FERRARI, A. E. M.; AMARAL, B. *et al.* Consenso brasileiro de osteoporose 2002. **Rev Bras Reumatol**, v.42, p.343-54, 2002.

PRATESI, R.; GANDOLFI, L. Doença celíaca: a afecção com múltiplas faces. **J Pediatr** (RJ), v.81, p.357-8, 2005.

PRATESI, R.; GANDOLFI, L.; GARCIA, S. G.; MODELLI, I. C.; LOPES DE ALMEIDA, P. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. **Scand J Gastroenterol**, v.38, p.747-50, 2003.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS NA DOENÇA CELÍACA. 2010. Disponível em: <[http://www.doencaceliaca.com.br/protocolo\\_clinico\\_SUS.htm](http://www.doencaceliaca.com.br/protocolo_clinico_SUS.htm)>. Acesso em: 20 out. 2010.

QUEIROZ, M. S.; NERY, M.; CANÇADO, E. L.; GIANELLA-NETO, D.; LIBERMAN, B. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. **Braz J Med Biol Res**, v.37, p.55-60, 2004.

RAUEN, M. S.; BACK, J. C. V.; MOREIRA, E. A. M. Doença celíaca: sua relação com a saúde bucal. **Rev Nutr**, v.18, n.2, 2005.

RAYMUNDI, S. D. Manifestações articulares em pacientes com doenças gastroenterológicas. **Temas de Reumatologia Clínica**, v.8, n.3, 2007.

REUNALA, T. Dermatitis herpetiformis: coeliac disease of the skin. **Ann Med**, v.30, n.5, p.416-8, 1998.

RODRIGO, L. Celiac disease. **World J Gastroenterol**, v.12, p.6585-93, 2006.

ROSE, C.; BRÖCKER, E. B.; ZILLIKENS, D. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Duhring. **J Dtsch Dermatol Ges**, v.8, n.4, p.265-70, 265-71, 2010. Epub 2009 Oct 28.

RYAN, B. M.; KELLEHER, D. Refractory celiac disease. **Gastroenterology**, v.119, n.1, p.243-51, 2000.

SANTIAGO, R. A.; SILVA, C. A. A.; CAPARBO, V. F.; SALLUN, A. M.; PEREIRA, R. M. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass na glucocorticoid use. **Scand J Rheumatol**, v.37, p.40-7, 2008.

SANTOS, C. H. S.; ALMEIDA, I. L. B.; GOMES, M. D. C.; SERAFIM, A.; PEREIRA, M. M.; MUSZKAT, M. Calcificação intracraniana occipital bilateral, epilepsia e doença celíaca. **Arq Neuro-Psiquiatr**, v.60, n.3B, 2002.

SANTOS, J. A.; FRANCESCHINNI, S. C.; PRIORE, S. E. Curvas de crescimento para crianças com Síndrome de Down. **Rev Bras Nutr Clin**, v.21, n.2, p.144-8, 2006.

SBDENS – SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA. **Posições oficiais 2008**. Disponível em: <<http://www.sbdens.org.br/arquivos//abem-pos-of-2009.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2010.

SCHUPAN, D.; DIETERICH, W.; RIECKEN, E. O. Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. **Nat Med**, v.4, p.666-7, 1998.

SCHUPPAN, D.; JUNKER, Y. Turning Swords into Plowshares: transglutaminase to detoxify gluten. **Gastroenterology**, v.133, p.1025-38, 2007.

SCOTT, E. M. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. **Gut**, v.46, p.11-18, 2000.

SDEPANIAN, V. L.; MORAIS, M. B.; NETO-FAGUNDES, U. Doença celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais. **Arq Gastroenterol**, v.36, n.4, 1999.

\_\_\_\_\_. Doença celíaca: avaliação da obediência à dieta isenta de glúten e do conhecimento da doença pelos pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil (ACELBRA). **Arq Gastroenterol**, v.38, n.4, p.232-9, 2001a.

\_\_\_\_\_. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. **J Pediatr (Rio J)**, v.77, n.2, 2001b.

SOOD, A.; MIDHA, V.; SOOD, N.; AVASTHI, G.; SEHGAL, A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. **J Gastroenterol Hepatol**, v.21, n.10, p.1622-5, 2006.

SOUBERBIELLE, J. C.; BODY, J. J.; LAPPE, J. M.; PLEBANI, M.; SHOENFELD, Y.; WANG, T. J.; HEIKE, A.; CAVALIER, E.; PETER, R. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. **Autoimmun Rev**, v.9, n.11, p.709-15, 2010.

STAZI, A. V.; TRECCA, A.; TRINTI, B. Osteoporosis in celiac disease and endocrine and reproductive disorders. **World J Gastroenterol**, v.14, n.4, p.498-505, 2008.

STROUD, M. Vitamin D- A Review. **Aust Fam Physician**, v.37, n.12, p.1002-5, 2008.

SZODORAY, P.; NAKKEN, B.; GAAL, J.; JONSSON, R.; SZEGEDI, A.; ZOLD, E.; SZEGEDI, G.; BRUN, J. G.; GESZTELYI, R.; ZEHER, M.; BODOLAY, E. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. **Scand J Immunol**, v.68, n.3, p.261-9, 2008.

TAU, C.; MAUTALEN, C.; DE ROSA, S.; ROCA, A.; VALENZUELA, X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a gluten-free diet. **Eur J Clin Nutr**, v.60, p.358-363, 2006.

TRONCONE, R.; KOSOVA, R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. **Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.51, Suppl 3:S137-8, 2010.

UTIYAMA, S. R. R.; REASON, I. J. T; M.; KOTZE, L. M. S. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. **Arq Gastroenterol**, v.41, n.2, p.121-128, 2004.

VALDIMARSSON, T.; LOFMAN, O.; TOSS, G.; STROM, M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. **Gut**, v.38, n.3, p.322-7, 1996.

VALDIMARSSON, T.; TOSS, G.; LOFMAN, O.; STROM, M. Three years follow-up of bone density in adult celiac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. **Scand J Gastroenterol**, v.35, p.274-80, 2000.

VENKATASUBRAMANI, N.; TELEGA, G.; WERLIN, S. L. Obesity in Pediatric Celiac Disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.51, n.3, p.295-7, 2010.

VIEIRA, J. G. H. Considerações sobre marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo em sua utilidade prática. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.43, n.6, p.415-22, 1999.

WGO - WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION. **Practice Guidelines: doença celíaca**. 2005. Disponível em: <[www.worldgastroenterology.org/assets/.../guidelines/ceeliac\\_disease\\_pt.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/.../guidelines/ceeliac_disease_pt.pdf)>. Acesso em: 12 set. 2010.

WHO STUDY GROUP. **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis**. Switzerland: World Health Organization; 1994.

**Sites consultados:**

NHS. Disponível em: <<http://www.nhs.uk/Conditions/Coeliac-disease>>. Acesso em: 03 jun. 2010.

OMS. 2007. Disponível em: <[http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php/conteudo=curvas\\_cresc\\_oms](http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php/conteudo=curvas_cresc_oms)>. Acesso em: 11 set. 2010.

TACO. 2006 Disponível em: <<http://www.fomezero.gov.br/noticias/nova-versao-da-tabela-taco-registra-composicao-de-454-alimentos>>. Acesso em: 11 set. 2010.

<http://gastropedinutri.blogspot.com/2009>

[www.medicinageriatrica.com.br/tag/doenca-celíaca](http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/doenca-celíaca)

## APÊNDICES

**APÊNDICE 1**  
**TESE DE MESTRADO – DOENÇA CELÍACA E METABOLISMO ÓSSEO**  
**REVISAO DE PRONTUÁRIO**

1. NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_
2. REGISTRO: \_\_\_\_\_
3. ENDEREÇO: \_\_\_\_\_
4. TELEFONE: \_\_\_\_\_
5. SEXO  
 masculino  
 feminino
6. COR: \_\_\_\_\_
7. DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_
8. IDADE ATUAL: \_\_\_\_\_
9. IDADE NO DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_
10. SINAIS E SINTOMAS NA ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO:  

<input type="checkbox"/> forma clássica	<input type="checkbox"/> hipotrofia muscular
<input type="checkbox"/> diarreia	<input type="checkbox"/> anemia
<input type="checkbox"/> vômitos	<input type="checkbox"/> baixa estatura
<input type="checkbox"/> distensão abdominal	<input type="checkbox"/> osteoporose
<input type="checkbox"/> dor abdominal	<input type="checkbox"/> irritabilidade
<input type="checkbox"/> constipação intestinal	<input type="checkbox"/> edema de mmii
<input type="checkbox"/> esteatorreia	<input type="checkbox"/> hipoglicemia
<input type="checkbox"/> alteração dentária	<input type="checkbox"/> hipocalcemia
<input type="checkbox"/> anorexia	<input type="checkbox"/> hipomagnesemia
<input type="checkbox"/> emagrecimento	<input type="checkbox"/> hipofosfatemia

## 11. DOENÇAS ASSOCIADAS:

- deficiência de IgA
- Síndrome de Down
- hipotireoidismo
- diabete melito
- hepatite auto imune
- outras: \_\_\_\_\_

## 12. HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA AUTOIMUNE:

- não
- sim qual? \_\_\_\_\_

## 13. PESO NO DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

## 14. ESTATURA NO DIGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

## 15. PESO ATUAL: \_\_\_\_\_

## 16. ESTATURA ATUAL: \_\_\_\_\_

## 17. ESTÁGIO DE TUNNER NO DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

## 18. ESTÁGIO DE TUNNER ATUAL: \_\_\_\_\_

## 19. SOROLOGIA:

- Antiendomisio
- Antigliadina IgA
- Antigliadina IgG
- Antitransglutaminase

## 20. EDA MACRO

- normal
- anormal \_\_\_\_\_

## 21 NÚMERO DE BIÓPSIAS:

- 1
- 3

## 22. BIÓPSIA:

- ( ) I = Aumento de linfócitos intraepiteliais  
 ( ) II = Aumento de linfócitos intraepiteliais + hiperplasia de criptas  
 ( ) III = Aumento de linfócitos intraepiteliais + hiperplasia de criptas + atrofia leve de vilos  
 ( ) IV = Atrofia total de vilos

OBS: OUTROS LAUDOS (QDO FORAM REALIZADOS 3 BIÓPSIAS):

---



---



---

## 23. EXAMES LABORATORIAIS

	NO DIAGNÓSTICO	CONSULTA ATUAL
CA		
CA ++		
P		
Mg		
FA		
Hemograma		
Albumina		
IgA		
PTH		
PTH		
ANTIENDOMISIO		
RX IO		

## 24. ADERÊNCIA AO TRATAMENTO (ANAMNESE) – ATUAL

Opinião Médica:

- ( ) boa aderência  
 ( ) não aderência  
 ( ) transgressão eventual

25. INGESTA ADEQUADA DE NECESSIDADES DIÁRIAS BÁSICAS DE CÁLCIO:

( ) adequada

( ) não adequada

26. INGESTA ADEQUADA DE NECESSIDADES DIÁRIAS BÁSICAS DE VITAMINA D:

( ) adequada

( ) não adequada

**APÊNDICE 2**  
**FREQUÊNCIA HABITUAL DE CONSUMO**

ALIMENTO	TIPOS/ EXEMPLOS	NÃO COME	DIÁRIO (n.º de vezes)	SEMANAL (n.º de vezes)	EVENTUAL	PORÇÃO MÉDIA USUAL
Leite						
Iogurte						
Cereais e/ou aveia (com leite)						
Granola (com leite)						
Frutas (com leite)						
Queijo magro						
Queijo amarelo (Na)						
Carne vermelha						
Carne branca						
Ovos						
Embutidos (PTN e Na)						
Café						
Café com leite (qtde?)						
Chá (com leite)						
Sal (média mensal/ pessoas da família)						
Refrigerante a base de cola						
Farinha láctea						
Achocolatado com leite						
Chocolate						
Verduras verde escuras						
Pão (tipo)						

**APÊNDICE 3**  
**TABELAS REFERENTES À COMPARAÇÃO DOS DADOS**  
**DE IDADE, GÊNERO, IMC E VARIÁVEIS DE DMO**

TABELA A.3.1 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS E CONTROLES

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes (n=40)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	13,1 ± 3,9	11,4 ± 4,1	0,134
Gênero (Feminino: Masculino)	1:1	2:1	0,281
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	19,3 ± 2,8	19,2 ± 4,7	0,975

TABELA A.3.2 - COMPARAÇÃO DA DMO ENTRE OS SEXOS NO GRUPO CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO CONTROLE	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
DMO Coluna (g/cm <sup>2</sup> )	Masculino	7	0,794	0,806	0,204	0,617
	Feminino	14	0,842	0,756	0,206	
DMO-A (g/cm <sup>3</sup> ) coluna	Masculino	7	0,127	0,129	0,016	0,131
	Feminino	14	0,141	0,135	0,019	
Z escore coluna	Masculino	7	-0,557	-0,800	0,940	0,137
	Feminino	13	0,062	0,100	0,798	
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> )	Masculino	7	0,935	0,940	0,114	0,794
	Feminino	14	0,922	0,890	0,108	
DMO-A corpo total (g/cm <sup>3</sup> )	Masculino	7	0,024	0,023	0,002	0,523
	Feminino	14	0,024	0,024	0,002	
Z escore corpo total	Masculino	7	-0,186	-0,100	1,107	0,761
	Feminino	13	-0,054	0,100	0,794	
DMO Coluna (g/cm <sup>2</sup> ) IO	Masculino	7	0,794	0,806	0,204	0,617
	Feminino	14	0,842	0,756	0,206	
DMO-A (g/cm <sup>3</sup> ) coluna IO	Masculino	7	0,127	0,129	0,016	0,131
	Feminino	14	0,141	0,135	0,019	
Z escore coluna IO	Masculino	7	-0,614	-1,200	0,949	0,196
	Feminino	13	-0,108	-0,200	0,722	
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> ) IO	Masculino	7	0,935	0,940	0,114	0,794
	Feminino	14	0,922	0,890	0,108	
DMO-A corpo total (g/cm <sup>3</sup> ) IO	Masculino	7	0,024	0,023	0,002	0,523
	Feminino	14	0,024	0,024	0,002	
Z escore corpo total IO	Masculino	7	-0,143	-0,100	1,037	0,910
	Feminino	13	-0,185	0,000	0,611	

TABELA A.3.3 - COMPARAÇÃO DA DMO ENTRE OS SEXOS NO GRUPO DOS CELÍACOS

VARIÁVEL	GRUPO CELÍACOS	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
DMO Coluna (g/cm <sup>2</sup> )	Feminino	20	0,853	0,908	0,167	0,615
	Masculino	19	0,824	0,752	0,197	
DMO-A (g/cm <sup>3</sup> ) coluna	Feminino	20	0,137	0,138	0,015	0,735
	Masculino	19	0,136	0,137	0,016	
Z escore coluna	Feminino	19	-1,021	-1,100	0,847	0,408
	Masculino	18	-0,806	-0,700	0,706	
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> )	Feminino	19	0,919	0,953	0,106	0,466
	Masculino	20	0,946	0,930	0,118	
DMO-A corpo total (g/cm <sup>3</sup> )	Feminino	19	0,024	0,023	0,002	0,368
	Masculino	20	0,024	0,024	0,002	
Z escore corpo total	Feminino	18	-0,939	-1,300	1,063	0,435
	Masculino	19	-0,668	-0,500	1,022	
DMO Coluna (g/cm <sup>2</sup> ) IO	Feminino	20	0,853	0,908	0,167	0,623
	Masculino	19	0,825	0,752	0,196	
DMO-A (g/cm <sup>3</sup> ) coluna IO	Feminino	20	0,137	0,138	0,015	0,758
	Masculino	19	0,136	0,137	0,016	
Z escore coluna IO	Feminino	19	-0,905	-0,900	0,802	0,642
	Masculino	16	-0,781	-0,650	0,752	
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> ) IO	Feminino	19	0,919	0,953	0,106	0,430
	Masculino	20	0,948	0,930	0,115	
DMO-A corpo total (g/cm <sup>3</sup> ) IO	Feminino	19	0,024	0,023	0,002	0,357
	Masculino	20	0,024	0,024	0,002	
Z escore corpo total IO	Feminino	18	-0,883	-1,300	1,015	0,475
	Masculino	17	-0,629	-0,400	1,063	

TABELA A.3.4 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM EMA POSITIVO E CELÍACOS COM EMA NEGATIVO

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes EMA positivo (n=16)	Controle EMA negativo (n=24)	
Idade atual (média anos)	12,4 ± 4,4	13,5 ± 3,4	0,368
Gênero (Feminino: Masculino)	1,6:1	0,7:1	0,333
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	18,8 ± 2,4	19,4 ± 3,0	0,454

TABELA A.3.5 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM EMA POSITIVO E O GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes EMA positivo (n=16)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	12,4 ± 4,4	11,4 ± 4,0	0,516
Gênero (Feminino: Masculino)	1,6:1	2:1	1
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	18,8 ± 2,4	19,2 ± 4,7	0,680

TABELA A.3.6 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM EMA NEGATIVO E O GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes EMA negativo (n=24)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	13,1 ± 3,4	11,4 ± 4,0	0,072
Gênero (Feminino: Masculino)	0,7:1	2:1	0,136
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	19,4 ± 3,0	19,2 ± 4,7	0,880

TABELA A.3.7 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE OS CELÍACOS CONFORME A ADESÃO A DIETA

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes dieta isenta (n=18)	Pacientes consomem glúten (n=22)	
Idade atual (média anos)	13 ± 3,7	13,1 ± 4	0,971
Gênero (Feminino: Masculino)	0,5:1	1,75:1	0,111
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	20,1 ± 3,1	18,4 ± 2,4	0,05

TABELA A.3.8 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS QUE CONSOMEM GLÚTEN E O GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes consomem glúten (n=22)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	13,1 ± 4	11,4 ± 4,0	0,196
Gênero (Feminino: Masculino)	1,75:1	2:1	0,545
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	18,4 ± 2,4	19,2 ± 4,7	0,459

TABELA A.3.9 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS QUE ADEREM À DIETA ISENTA DE GLÚTEN E O GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes dieta isenta (n=18)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	13,0 ± 3,7	11,4 ± 4,0	0,217
Gênero (Feminino: Masculino)	0,5:1	2:1	0,056
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	20,1 ± 3,0	19,2 ± 4,7	0,515

TABELA A.3.10 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM COMORBIDADES E CELÍACOS SEM COMORBIDADES

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes com comorbidades (n=16)	Pacientes sem comorbidades (n=24)	
Idade atual (média anos)	15,8 ± 2,9	11,2 ± 3,3	<b>&lt;0,001</b>
Gênero (Feminino: Masculino)	1,1:1	0,7:1	0,748
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	20,9 ± 2,8	18,1 ± 2,2	<b>0,001</b>

TABELA A.3.11 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM COMORBIDADES E O GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes com comorbidades (n=16)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	15,8 ± 2,9	11,4 ± 4	0,001
Gênero (Feminino: Masculino)	1,1:1	2:1	0,148
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	20,9 ± 2,8	19,2 ± 4,7	0,215

TABELA A.3.12 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS SEM COMORBIDADES E O GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes sem comorbidades (n=24)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	11,2 ± 3,3	11,4 ± 4	0,837
Gênero (Feminino: Masculino)	0,7:1	2:1	0,543
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	18,1 ± 2,2	19,2 ± 4,7	0,296

TABELA A.3.13 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO TARDIO E CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO PRECOCE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes diagnóstico tardio (n=25)	Pacientes diagnóstico precoce (n=15)	
Idade atual (média anos)	13,7 ± 4,1	11,9 ± 3,1	0,484
Gênero (Feminino: Masculino)	0,7:1	1,5:1	0,514
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	19,4 ± 3,1	18,8 ± 2,3	0,155

TABELA A.3.14 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO TARDIO E O GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes diagnóstico tardio (n=25)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	13,7 ± 4,1	11,4 ± 3,1	0,067
Gênero (Feminino: Masculino)	1,5:1	1: 0,7	0,148
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	19,4 ± 3,0	19,2 ± 4,7	0,900

TABELA A.3.15 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM DIAGNÓSTICO PRECOCE E O GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes diagnóstico precoce (n=15)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	11,9 ± 4,1	11,4 ± 3,1	0,703
Gênero (Feminino: Masculino)	1,5:1	2:1	0,736
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	18,7 ± 2,3	19,2 ± 4,7	0,682

TABELA A.3.16 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM E SEM ALTERAÇÃO DE PTH

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes com PTH elevado (n=9)	Pacientes com PTH normal (n=31)	
Idade atual (média anos)	12,8 ± 2,8	13,1 ± 4,1	0,825
Gênero (Feminino: Masculino)	2:1	0,8:1	0,451
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	18,3 ± 2,5	19,4 ± 2,9	0,286

TABELA A.3.17 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM ALTERAÇÃO DE PTH E CELÍACOS SEM ALTERAÇÃO DE PTH

VARIÁVEL	ALTERAÇÃO DE PTH	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Não	29	-0,962	-0,900	0,656	0,634
	Sim	8	-0,750	-0,800	1,164	
Z escore corpo total	Não	28	-0,729	-0,600	0,918	0,468
	Sim	9	-1,022	-1,400	1,385	
Z escore coluna IO	Não	27	-0,922	-0,700	0,686	0,306
	Sim	8	-0,600	-0,550	1,024	
Z escore corpo total IO	Não	26	-0,696	-0,450	0,932	0,542
	Sim	9	-0,944	-1,400	1,326	

TABELA A.3.18 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE GRUPO COM ALTERAÇÃO DE PTH E GRUPO SEM ALTERAÇÃO DE PTH, INCLUINDO CELÍACOS E CONTROLES

VARIÁVEL	ALT PTH	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Não	44	-0,648	-0,600	0,843	0,809
	Sim	14	-0,714	-0,900	1,043	
Z escore corpo total	Não	43	-0,563	-0,300	1,067	0,551
	Sim	15	-0,767	-1,000	1,313	
Z escore coluna IO	Não	42	-0,686	-0,600	0,795	0,679
	Sim	14	-0,579	-0,600	0,951	
Z escore corpo total IO	Não	41	-0,600	-0,300	1,020	0,920
	Sim	15	-0,633	-1,000	1,262	

TABELA A.3.19 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM E ALTERAÇÃO DE PTH E GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes com PTH elevado (n=9)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	12,8 ± 2,8	11,4 ± 4,1	0,376
Gênero (Feminino: Masculino)	2:1	2:1	1
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	18,3 ± 2,5	19,3 ± 4,8	0,568

TABELA A.3.20 - COMPARAÇÃO DOS DADOS DE DENSITOMETRIA ÓSSEA ENTRE CELÍACOS COM ALTERAÇÃO DE PTH E CONTROLES

VARIÁVEL	GRUPO	n	MÉDIA	MEDIANA	DESVIO PADRÃO	VALOR DE p
Z escore coluna	Controle	20	-0,16	-0,15	0,88	0,193
	PC com alteração PTH	9	-0,67	-0,60	1,12	
Z escore corpo total	Controle	20	-0,10	-0,05	0,89	<b>0,039</b>
	PC com alteração PTH	9	-1,02	-1,40	1,38	
Z escore coluna IO	Controle	20	-0,29	-0,25	0,82	0,484
	PC com alteração PTH	9	-0,53	-0,50	0,98	
Z escore corpo total IO	Controle	20	-0,17	-0,05	0,76	0,132
	PC com alteração PTH	9	-0,94	-1,40	1,33	

NOTA: PC: pacientes celíacos.

TABELA A.3.21 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS EM RELAÇÃO AO HISTÓRICO DE FRATURAS

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes com fraturas (n=10)	Pacientes sem fraturas (n=30)	
Idade atual (média anos)	15,2 ± 3,1	12,4 ± 3,9	<b>0,043</b>
Gênero (Feminino: Masculino)	1:1	1:1	1
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	20,0 ± 3,2	18,9 ± 2,7	0,276

TABELA A.3.22 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM FRATURAS E CONTROLES

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes com fraturas (n=10)	Controle (n=21)	
Idade atual (média anos)	15,2 ± 3,1	11,4 ± 4,1	<b>0,017</b>
Gênero (Feminino: Masculino)	1:1	2:1	0,447
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	20,0 ± 3,2	19,3 ± 4,8	0,655

TABELA A.3.23 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS PRÉ-PÚBERES E CONTROLES PRÉ-PÚBERES

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes pré-púberes (n=18)	Controle pré-púberes (n=12)	
Idade atual (média anos)	9,8 ± 2,8	8,9 ± 2,1	0,322
Gênero (Feminino: Masculino)	2:1	0,4:1	0,061
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	18,0 ± 2,2	16,5 ± 1,0	0,023

TABELA A.3.24 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS PÚBERES E CONTROLES PÚBERES

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes púberes (n=18)	Controle púberes (n=12)	
Idade atual (média anos)	15,7 ± 2,4	14,8 ± 3,7	0,447
Gênero (Feminino: Masculino)	2,1:1	2:1	1
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	20,1 ± 2,9	22,8 ± 5,5	0,187

TABELA A.3.25 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE CÁLCIO E CELÍACOS COM CONSUMO ADEQUADO DE CÁLCIO

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes com consumo adequado de cálcio (n=10)	Pacientes com baixo consumo de cálcio (n=30)	
Idade atual (média anos)	10,4 ± 4,8	14,0 ± 3,1	<b>0,009</b>
Gênero (Feminino: Masculino)	1:1	1:1	1
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	18,4 ± 3,5	19,4 ± 2,5	0,347

TABELA A.3.26 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE CÁLCIO E GRUPO CONTROLE COM BAIXO CONSUMO DE CÁLCIO

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Controles com baixo consumo de cálcio (n=15)	Pacientes com baixo consumo de cálcio (n=30)	
Idade atual (média anos)	12,2 ± 3,8	14,0 ± 3,1	0,106
Gênero (Feminino: Masculino)	2,7:1	1:1	0,203
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	19,6 ± 5,2	19,4 ± 2,5	0,876

TABELA A.3.27 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE VITAMINA D E CELÍACOS COM CONSUMO ADEQUADO DE VITAMINA D

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes com baixo consumo de vitamina D (n=21)	Pacientes com consumo adequado de vitamina D (n=19)	
Idade atual (média anos)	13,8 ± 4,1	12,2 ± 3,5	0,177
Gênero (Feminino: Masculino)	0,9:1	1,1:1	1
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	19,5 ± 3,0	18,8 ± 2,6	0,423

TABELA A.3.28 - COMPARAÇÃO DE IDADE, GÊNERO E IMC ENTRE CELÍACOS COM BAIXO CONSUMO DE VITAMINA D E CONTROLES COM BAIXO CONSUMO DE VITAMINA D

CARACTERÍSTICAS	GRUPO		VALOR DE p
	Pacientes com baixo consumo de vitamina D (n=21)	Controles com baixo consumo de vitamina D (n=15)	
Idade atual (média anos)	13,8 ± 4,1	12,3 ± 3,9	0,267
Gênero (Feminino: Masculino)	1,5:1	1,1:1	0,741
IMC (média - kg/m <sup>2</sup> )	19,5 ± 3,0	18,9 ± 4,4	0,607

**ANEXOS**

**ANEXO 1**

**TERMO DE APROVAÇÃO DA PRESENTE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**



Curitiba, 11 de julho de 2008.

Ilmo (a) Sr. (a)  
**Gislaine Strapasson Blum**  
Neste

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "DOENÇA CELIACA E METABOLISMO ÓSSEO", foi analisado **COM PENDÊNCIA** pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 27 de maio de 2008. Após, analisadas as respostas das pendências encaminhadas pelo pesquisador, este CEP/HC, aprova o projeto de pesquisa em 11 de julho de 2008. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

**CAAE: 0101.0.208.000-08**  
**Registro CEP: 1669.086/2008-05**

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

**Data para entrega do primeiro relatório: 11 de janeiro de 2009.**

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do Projeto: "DOENÇA CELÍACA E METABOLISMO ÓSSEO"**

**Investigador: DRA GISLAINE STRAPASSON BLUM**

**Local da Pesquisa: AMBULATÓRIO DE GASTROPEDIATRIA – HC UFPR**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

#### **INTRODUÇÃO e PROPÓSITO DA PESQUISA**

Esse estudo tem como objetivo investigar se pacientes com doença Celíaca apresentam alterações no osso, que no futuro possam levar a falta de cálcio no osso podendo ter fraturas.

#### **PROCEDIMENTOS**

Para participar dessa pesquisa, o paciente deverá realizar uma coleta de sangue (nessa coleta não haverá anestesia local), um RX para ver a idade óssea, e um exame chamado densitometria óssea. Exceto a coleta de sangue, nenhum dos outros exames será doloroso. Também terá uma consulta com nutricionista.

#### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Se você decidir não continuar no estudo pode retirar sua participação sem nenhum problema. Você não terá nenhum custo para realização dos exames. Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação.

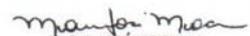
#### **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE**

Eu li e discuti com o pesquisador detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO RESPONSÁVEL	ASSINATURA	DATA
NOME DO INVESTIGADO	ASSINATURA	DATA

  
**MARIA JOSÉ MOCELIN**  
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa  
 em Seres Humanos do HC/UFPR  
 Matrícula 7462