

ANA CARLA LINS NEVES GUEIROS

***Doença celíaca como causa de
baixa estatura em crianças e
adolescentes***



**Recife
2005**

ANA CARLA LINS NEVES GUEIROS

Doença celíaca como causa de baixa estatura em crianças e adolescentes

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso de Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento Materno Infantil do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora:

Prof^a Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva



**RECIFE
2005**

Gueiros, Ana Carla Lins Neves

Doença celíaca como causa de baixa estatura em crianças e adolescentes / Ana Carla Lins Neves Gueiros. – Recife: O Autor, 2005.

65 folhas : il., tab., quadro.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do Adolescente, 2006.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Doença celíaca - Infância -.Baixa estatura. I. Título.

616.33

CDU (2.ed.)

UFPE

616.33

CDD (22.ed.)

;

CCS2006-034

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
REITOR**

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Celso Pinto de Melo

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

COORDENADOR DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

COLEGIADO

Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima (Coordenadora)
Profa. Dra. Sônia Bechara Coutinho (Vice-Coordenadora)
Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva
Profa. Dra. Emília Pessoa Perez
Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira
Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes
Profa. Dra. Mônica Maria Osório de Cerqueira
Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho
Profa. Dra. Sílvia Wanick Sarinho
Profa. Dra. Maria Clara Albuquerque
Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann
Profa. Dra. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima
Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz
Profa. Dra. Luciane Soares de Lima
Profa. Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos
Cristiana Maria Macêdo de Brito (Representante discente)

SECRETARIA

Paulo Sergio Oliveira do Nascimento

Título:

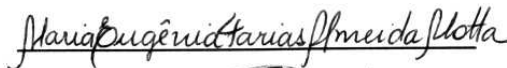
Doença celíaca como causa de baixa estatura em crianças e adolescentes

Nome: Ana Carla Lins Neves Gueiros

Tese aprovada em: 29 / 08 / 05

Membros da Banca Examinadora:

- Maria Eugênia Farias Almeida
- Marcílio Lins Aroucha
- Maria Cynthia Braga





**Recife
2005**

Dedicatória

À minha família, por eu ter crescido num lar repleto de amor.

Em especial à minha mãe, por seu amor, força e dedicação, que até de sua vida profissional abdicou para cuidar de nós.

Ao meu pai que, sempre presente, nos deu exemplo de homem, pai, marido e amigo.

Ao meu marido por seu carinho, compreensão, estímulo e por Eduarda, que ainda se encontra em meu ventre, e é a continuidade do nosso amor.

Agradecimentos

A Deus pelas bênçãos dispensadas, ao longo de toda a minha vida, que me alegraram em momentos felizes e me susteram nos momentos de dor.

À minha família pelo amor, respeito e união, ensinamentos de nossos avós que se perpetua.

A meus pais, Celeste e José, pelo incondicional apoio e substancial colaboração na concretização dos meus sonhos, pois minha felicidade é fruto de seu amor, que experimentarei para sempre em mim.

Ao meu marido, Everardo, pelo amor dedicado, por seu carinho e compreensão em todos os momentos. Por me apoiar e me consolar nos momentos de dor, construimos nossa historia e hoje nosso amor já se perpetua por nossa filha Eduarda.

A Gisélia, minha orientadora, pelos ensinamentos, incentivos, paciência, compreensão e dedicação. O que aprendi levarei para sempre comigo ao longo de minha vida profissional.

A Francisco Montenegro Melo por abrir as portas do seu laboratório e tornar este projeto viável.

A Suely Lira, técnica do laboratório LAPAC, pela sua dedicação, proficiência e disponibilidade.

Aos que fazem o IMIP pela colaboração na coleta dos dados, especialmente aos pediatras do ambulatório de pediatria geral e do adolescente.

A Dra Ivanise e Dra Laura, do Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento do Hospital das Clínicas, que muito me estimularam e contribuíram na seleção para a coleta dos dados da pesquisa.

A todas as crianças, adolescentes e seus familiares por confiarem em meu trabalho participando da pesquisa, me permitindo cuidá-los. Agradeço a oportunidade de aprender com vocês.

Aos amigos do mestrado, pelo companheirismo durante esta jornada, em especial a Jacqueline Araújo, Virgínia Buarque e Thamine Hatem pela amizade que construímos, pelo carinho, pelos muitos momentos de alegria, e principalmente, pelo apoio nos momentos difíceis.

Aos que fazem o mestrado em saúde da criança e do adolescente, pelo apoio, ensinamentos e por terem acreditado, independente dos percalços, que eu era capaz de continuar, em especial, a professora Marília que sempre me acolheu com um sorriso compreensivo. Obrigada pela paciência.

A Paulo, pela presteza, organização, competência e pelo carinho com que trata o mestrado, possibilitando o seu funcionamento.

À Dra Rita de Cássia Moura, pela amizade e pelo meu despertar para a carreira acadêmica.

Ao Dr Emanuel Sarinho, pelo estímulo na realização do mestrado e pela confiança que sempre depositou em mim.

Aos que fazem a clínica Pediatra 24 horas, sua diretoria, pelo apoio e estímulo.

Aos amigos do trabalho que me incentivaram, e me ajudaram em meus plantões, em especial a Mônica Vasconcelos e Verônica Batista.

Aos que fazem a Norclínicas, pelo estímulo e colaboração neste último ano, especialmente às Dras Sandra Tavares, Jaqueline Perez e Sandra Pereira.

Por fim, a todos amigos que ao longo de minha vida me incentivaram, me deram carinho e alegrias, e, que nos momentos difíceis me deram conforto. É bom saber que se é amada, foi com o apoio de vocês que o sonho tornou-se realidade, muito obrigada!

“Há quem diga que todas as noites são de sonhos. Mas há também quem garanta que nem todas, só as de verão. No fundo, isso não tem importância. O que interessa mesmo não é a noite em si, são os sonhos. Sonhos que o homem sonha sempre, em todos os lugares, em todas as épocas do ano, dormindo ou acordado.”

(Shakespeare, Sonhos de Uma Noite de Verão)

Sumário

RESUMO	11
ABSTRACT	12
1 – INTRODUÇÃO	13
Referências bibliográficas	16
2 – ARTIGO DE REVISÃO -	17
Crescimento das crianças celíacas: uma revisão da literatura	
Resumo	18
Abstract	20
Introdução	21
O crescimento	22
Doença celíaca: repercussão no crescimento	24
O eixo endocrinológico do crescimento: aspectos fisiológicos e suas alterações na DC	25
Doença celíaca e anormalidades no metabolismo ósseo	29
Considerações finais	32
Referências bibliográficas	32

3 – ARTIGO ORIGINAL	39
Frequência de soropositividade para doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura atendidos no Sistema Único de Saúde do Recife	
Resumo	40
Abstract	42
Introdução	43
Pacientes e Métodos	45
Resultados	48
Discussão	50
Referências bibliográficas	56
 4– CONSIDERAÇÕES FINAIS	 61
 5 – ANEXOS -	 64

Resumo

Objetivo: Dissertação de mestrado apresentada sob a forma de um artigo de revisão e de um artigo original com o objetivo de conhecer a frequência de positividade dos marcadores sorológicos da doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura.

Métodos: foi feita uma revisão sobre a baixa estatura como apresentação clínica da doença celíaca. O levantamento bibliográfico, através biblioteca virtual em saúde, BIREME, utilizou a base de dados Medline, Lilacs e Scielo entre 1980-2004. Concomitantemente foi realizado um estudo transversal para pesquisar a frequência de soropositividade para a doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura atendidas nos ambulatórios de pediatria geral do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP) e do Hospital das Clínicas (UFPE), utilizando o anticorpo anti-transglutaminase humana.

Resultados: a revisão de literatura mostra as causas do comprometimento do crescimento linear nos portadores da doença celíaca, de modo especial a baixa estatura como única manifestação clínica da doença. No estudo transversal, foram avaliadas 78 crianças e adolescentes com baixa estatura observando-se uma frequência de soropositividade para doença celíaca de 3,8%.

Conclusões: no artigo de revisão observa-se que a baixa estatura sem a presença de sintomas gastrointestinais está estabelecida como forma de apresentação clínica da doença celíaca, em decorrência de modificações no eixo endócrino do crescimento e no metabolismo ósseo. A soropositividade para doença celíaca observada na pesquisa é semelhante à prevalência de outros locais, sendo aconselhável a realização rotineira do anti-transglutaminase humana em todas as crianças e adolescentes com baixa estatura idiopática.

Abstract

CELIAC DISEASE AS CAUSE OF SHORT STATURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Objective: Masters dissertation presented in the form of a review and original article with the objective of knowing the positive frequency of serological markers of the Celiac Disease in children and adolescents with short stature.

Methods: A review of short stature was made as clinical presentation of the celiac disease. A bibliographical survey of literature dated from 1980-2004 was made using a virtual library in health, BIREME, and the databases Medline, Lilacs, and Scielo. Concomitantly, a cross study was carried out to search for the frequency of seropositivity (using human anti-transglutaminase antibody) for Celiac Disease in children and adolescents with short stature monitored by General Pediatrics Clinic of Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP) and Hospital of the Clinics (Univ Fed de Pernambuco).

Results: The literature review, shows the causes of compromised linear growth in the carriers of Celiac Disease, indeed, short stature is the only clinical manifestation of the illness. In a cross study, 78 children and adolescents with short stature were evaluated and found to have a seropositive frequency of 3.8% for Celiac Disease.

Conclusions: In the review article, it is observed that short stature without the presence of gastrointestinal symptoms is a form of clinical presentation of Celiac Disease, the result of modifications in the GH-IGF-1-IGFBPs axis and osteo-metabolism influencing growth and bone mineralization. The observed seropositivity for Celiac Disease in the research is similar to the prevalence in other places. Routine screening for human anti-transglutaminase in all children and adolescents with idiopathic short stature is advised.

1 - INTRODUÇÃO



1 - Introdução

O crescimento é resultante de um complexo processo que envolve fatores genéticos, endócrinos, nutricionais e ambientais. A estatura influencia o desenvolvimento psicossocial do ser humano e interfere na dinâmica social em todas as idades, participando na formação da auto-imagem e do desempenho social. É uma preocupação comum dos pais, da criança e do próprio indivíduo quando adulto.

O crescimento é dinâmico e irregular e a estatura final é explicada dentro de um modelo de multicausalidade. Assim, anormalidades em diferentes etapas do mesmo interferem na estatura final do indivíduo. As doenças sistêmicas impedem a expressão completa do potencial de crescimento ósseo, dentre as gastrointestinais, a doença celíaca tem um espectro amplo de apresentação, variando desde a forma clássica com o quadro de má absorção intestinal até quadros mais brandos e assintomáticos. A baixa estatura isolada pode ser o único sinal desta doença, entretanto muitos pediatras e médicos generalistas não estão alerta para esta forma de apresentação.

Esta doença apresenta distribuição mundial, com elevada prevalência no Nordeste Europeu. Estudos realizados em diversos países têm sugerido que a prevalência da doença tem sido subestimada. A incidência é variável nos diversos países e, em um mesmo país, pode variar de acordo com o período analisado. Existem poucos trabalhos no Brasil e, principalmente, no Nordeste que observem a frequência da doença celíaca.

No Brasil a baixa estatura, o baixo peso e a anemia são queixas freqüentes no ambulatório de pediatria, entretanto a doença celíaca ainda é um diagnóstico pouco lembrado. A baixa estatura na população de baixa renda é muitas vezes atribuída a sua condição de vida e à desnutrição crônica. A triagem para doença celíaca em pacientes com baixa estatura, quando esta é a única apresentação da doença, não faz parte da rotina médica em nosso meio, pois os exames têm custo elevado e não estão disponíveis nos serviços do Sistema Único de Saúde (SUS).

A freqüência da positividade dos marcadores sorológicos para a doença celíaca na população de crianças e adolescentes com baixa estatura na nossa região ainda não é conhecida. Isto, associado ao interesse em revisar as anormalidades no crescimento de pacientes celíacos até o momento conhecidas motivaram a realização desta pesquisa.

Na dissertação foram realizados dois artigos: o primeiro, um artigo de revisão, cujo título, “Crescimento das crianças celíacas: uma revisão da literatura” compreende uma revisão da literatura das causas do comprometimento do crescimento linear nos portadores da doença celíaca, observando o eixo endócrino seus aspectos fisiológicos, suas alterações e anormalidades no metabolismo ósseo. O segundo, um artigo original, sob o título “Doença celíaca como causa de baixa estatura em crianças e adolescentes atendidos na rede pública de Recife”, consiste de um estudo transversal, com o objetivo de avaliar a freqüência da positividade do marcador sorológico para a doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura, utilizando o anticorpo anti-transglutaminase como método de triagem. Com os resultados espera-se alertar o endocrinologista e o pediatra a valorizarem mais a doença celíaca na investigação do paciente com baixa estatura e estimular a realização de estudos multicêntricos sobre esta associação no Brasil.

Referências Bibliográficas

1. Longui, CA. Crescimento. In: Monte, O. et al. Endocrinologia para o Pediatra. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998: 3-10.
2. Marcondes E, Setian N, Carraza FR. Desenvolvimento físico (crescimento) e funcional da criança. In Marcondes E, Vaz FC, Ramos JA, Okay Y. Pediatria Básica 9 ed. São Paulo: Servier, 2002:23-35.
3. Murray, JA. The widening spectrum of celiac disease. Am J Clin Nutr; 69 (3);354-65,1999.
4. Queiroz MS, Nery M, Cançado EL, Gianella-Neto D, Liberman B. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. Braz J Med Biol Res. 2004; 37: 55-60.
5. Stenhammar L, Fällström SP, Jansson G, Jansson U, Lindberg T. Coeliac disease in children of short stature without gastrointestinal symptoms. Eur J Pediatr. 1986; 145(3): 185-186.
6. Cacciari E, Salardi S, Lazzari R, Cicognani A, Collina A. Short stature and celiac disease: a relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. J Pediatr. 1983; 103(5) : 708-711.
7. Tümer L, Hasanoglu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms. Pediatr Int. 2001; 43: 71-73.
8. Groll A, Candy DC, Preece MA, Tanner JM, Harries JT. Short stature as the primary manifestation of celiac disease. Lancet. 1980;2 (8204):1097-1099.
9. Rosenbach Y, Dinari G, Zahavi L, Nitzan M. Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children. Clin Pediatr (Phila). 1986, 25(1): 13-16.
10. Aerts D, Drachler ML, Giugliani ERJ. Determinants of growth retardation in Southern Brazil. Cad Saude Publica. 2004; 20(5): 1182-1190.

2 - Artigo de revisão



2 – Crescimento das crianças celíacas: uma revisão da literatura

RESUMO

Objetivo: revisar as causas do comprometimento do crescimento linear nos portadores da doença celíaca, especialmente quando a baixa estatura é a única manifestação clínica da doença.

Métodos: levantamento bibliográfico foi realizado por meio da biblioteca virtual em saúde, BIREME, utilizando a base de dados Medline, Lilacs e Scielo no período de 1980-2004. Foram selecionados capítulos de livros, relato de caso, artigos originais e de revisão.

Síntese de dados: a baixa estatura, sem queixas intestinais, como manifestação clínica da doença celíaca tem cada vez mais importância. A frequência da doença é variável na dependência do método de investigação utilizado. Pesquisas procuram anormalidades no eixo endócrino do crescimento que levam a alterações dos níveis séricos hormonais. Anormalidades no metabolismo ósseo irão interferir na calcificação e na estatura final do indivíduo, sendo a diminuição da densidade mineral óssea uma das desordens metabólicas mais comuns associadas à doença celíaca.

Conclusão: A baixa estatura sem a presença de sintomas gastrointestinais está estabelecida como forma de apresentação clínica da doença celíaca, decorrente de modificações no eixo endócrino do crescimento e no metabolismo ósseo. O início da dieta isenta de glúten é capaz de normalizar o eixo endocrinológico e elevar os

níveis dos marcadores do metabolismo ósseo na busca da recuperação da estatura. O mecanismo fisiopatológico que desencadeia as alterações permanece obscuro, existindo a hipótese do envolvimento de mecanismos imunológicos, auto-anticorpos e interleucinas na gênese da osteopenia e das modificações endócrinas.

Descritores: baixa estatura, doença celíaca, hormônio de crescimento, crescimento, metabolismo ósseo, citocinas, inflamação e pediatria

ABSTRACT

Growth of Celiac Disease children: a review of the literature

Objective: To review the causes of compromised linear growth in the carriers of celiac disease, especially when short stature is the only clinical manifestation of the illness.

Methods: Bibliographical survey of 1980-2004 was carried out using the virtual library in health, BIREME, and the databases Medline, Lilacs, and Scielo. Book chapters, case histories, original and review articles were selected.

Data synthesis: short stature, without intestinal complaints, as a clinical manifestation of Celiac Disease is growing in importance. The frequency of the illness varies, depending on the method of inquiry used. Research looks at abnormalities in the endocrine axis of growth and alterations of serological levels of IGF1, IGFBPs, and GH-BP. Abnormalities in osteo-metabolism intervene in calcification and final stature of the individual, while reduction of bone mineral density is one of the more common metabolic disorders associated with Celiac Disease.

Conclusion: short stature without the presence of gastrointestinal symptoms is established as form of clinical manifestation of Celiac Disease, following modifications in the GH-IGF-1-IGFBPs axis and osteo-metabolism. A gluten-free diet is capable of normalizing the endocrine axis and to raise the levels of markers of osteo-metabolism in an effort to recover stature. The physiopathological mechanism that triggers the alterations remains obscure, existing hypotheses of involvement of immunological mechanisms, auto-antibodies, and interleukins in the genesis of the osteopenia, and endocrine modifications.

Keywords: short stature, Celiac Disease, growth hormone, growth, osteo-metabolism, cytokines, inflammation, pediatrics

Introdução

A Doença Celíaca (DC) é uma enteropatia induzida pelo glúten, caracterizada por uma reação inflamatória na mucosa do intestino delgado. Ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis, determinando intolerância permanente a esse componente da dieta (glúten)¹⁻³. Esta doença foi descrita pela primeira vez em 1888, por Samuel Gee; durante longo período se acreditou ser bastante rara^{4,5}. A forma clássica da DC se inicia nos primeiros anos de vida, com diarreia crônica, vômitos, irritabilidade, anorexia, déficit no crescimento, distensão abdominal, diminuição do tecido celular subcutâneo e atrofia da musculatura glútea^{1,2}.

Com o avanço das técnicas diagnósticas surgiram testes sorológicos de altas sensibilidade e especificidade, como o anticorpo antiendomísio (AAE) e o antitransglutaminase (tTG), permitindo identificar-se maior número de doentes celíacos e observarem-se as formas não clássicas da doença³⁻⁵. Compara-se a doença a um *iceberg*: o topo é representado pela forma clássica; as formas oligossintomáticas, atípicas e assintomáticas ficam submersas². As formas clássicas tornam-se cada vez mais raras, enquanto as demais são diagnosticadas em maior número.³⁻⁶

A DC está bem estabelecida como causa de baixa estatura (BE), que pode ser o principal (ou único) sinal da doença, não ocorrendo sintomas de má absorção, o que dificulta e adia seu diagnóstico⁷⁻¹². Na DC observam-se alterações características na mucosa do intestino delgado (atrofia vilositária, hiperplasia de criptas e aumento no número de linfócitos intra-epiteliais). Nos celíacos que apresentam como único sintoma a BE, as alterações na mucosa intestinal podem estar presentes, apesar da ausência dos sintomas de má absorção⁷⁻¹². Estas alterações são fundamentais para o diagnóstico, uma vez que a sorologia isoladamente não confirma a doença. Pacientes com sorologia positiva e biópsia intestinal normal são considerados celíacos em potencial, pois as anormalidades da mucosa podem ser sutis, não valorizadas pelo patologista⁶ ou surgirem no decorrer dos anos.²

O mecanismo fisiopatológico que pode explicar a ocorrência da BE em celíacos não está totalmente elucidado. Nos que apresentam síndrome de má absorção intestinal (SMA), as perdas intestinais justificam a BE. Na forma não clássica, entretanto, apresentando a BE monossintomática, a SMA não a justifica. Neste artigo se objetiva revisar as causas do comprometimento do crescimento linear nos portadores da DC, especialmente a BE como única manifestação clínica da doença.

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio da biblioteca virtual em saúde, BIREME, utilizando a base de dados Medline, Lilacs e Scielo no período de 1980-2004. Os unitermos utilizados foram "baixa estatura, doença celíaca, hormônio de crescimento, crescimento, metabolismo ósseo, citocinas, inflamação e pediatria", com descritores em português. Também se revisaram publicações anteriores ao período, em busca de conhecimentos que contribuíssem na construção deste artigo.

O crescimento

Crescimento é fenômeno complexo. Para ocorrer, é necessário que todo o organismo atue em harmonia, porque o crescimento infantil depende de fatores intrínsecos (ou orgânicos) e extrínsecos (ou ambientais)¹³⁻¹⁵. Os intrínsecos envolvem o sistema neuroendócrino e a herança genética. O primeiro interage de maneira complexa, para que ocorram secreções de hormônios e de neurotransmissores. O segundo depende dos genes herdados dos genitores¹³. Os fatores extrínsecos estão representados pela nutrição e o meio ambiente. A nutrição (de forma qualitativa e quantitativa) implica em concentrações ideais de minerais (cálcio, zinco, fósforo e magnésio), de aminoácidos, hemoglobina e oxigênio. O ambiente envolve condições geofísicas, socioeconômicas, urbanização, interação mãe-filho e atividade física^{13,14}.

Assim sendo, a estatura final pode ser explicada num modelo de multicausalidade. A deficiência de crescimento é classificada primária, quando existe anormalidade do potencial de crescimento ósseo como nas doenças genéticas dos

ossos (acondroplasia, displasias epifisárias e metafisárias); nas síndromes gênicas (síndrome de Noonan, de Silver-Russel); nas doenças cromossômicas (síndrome de Turner e de Down); nas doenças de depósito de metabólitos (mucopolissacaridoses) e no retardo do crescimento intra-uterino¹⁴.

Nas causas secundárias, o potencial de crescimento ósseo é normal, embora existam fatores que impeçam sua expressão completa. Nelas se incluem endocrinopatias (deficiência do hormônio do crescimento, diabetes melitos, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, puberdade precoce etc), desnutrição, doenças respiratórias crônicas, gastrintestinais crônicas, renais crônicas, cardíacas congênitas, hematológicas, terapia com glicocorticóide, doenças hepáticas, causas ambientais e psicossociais^{14,6}.

Doenças sistêmicas podem apresentar diminuição da taxa do crescimento antes de surgirem manifestações clínicas associadas à causa básica. Algumas doenças gastrintestinais crônicas - como doenças inflamatórias intestinais e doença celíaca - podem apresentar baixa estatura como única manifestação clínica¹⁶.

O déficit do crescimento associado a queixas gastrointestinais (diarréia, dor, distensão abdominal e outras) é a forma clássica de apresentação da DC. No entanto, baixa estatura como única manifestação clínica, sem queixas intestinais, tem cada vez mais importância para o diagnóstico da DC, principalmente após o surgimento dos testes sorológicos de triagem. Por ser paucissintomática, esta forma de apresentação muitas vezes tem diagnóstico retardado, devido o longo período de investigação das causas endócrinas da BE e apenas quando todos os exames são normais é que se investigam as causas não endócrinas, que a dependerem da idade do diagnóstico poderão modificar o prognóstico da doença⁷⁻¹⁰.

Doença celíaca: repercussão no crescimento

A DC como causa de BE vem sendo estudada há alguns anos^{7-12,16-18}. A frequência da doença é variável nas diversas casuísticas que analisam a causa de baixa estatura em crianças e adolescentes, com valores que se situam de 1,7% a 59,1%^{7-12,16-18}. Os resultados dependem dos métodos utilizados na pesquisa, das características e do local das populações estudadas. Quando uma investigação endocrinológica antecede o estudo, observa-se um maior número de pacientes que apresentam baixa estatura como forma atípica da DC. Este número se justifica por ser um grupo mais selecionado, porque havia sido exaustivamente investigado para outras causas^{7,9,11}. Quando o grupo participa da pesquisa onde as causas da BE são investigadas simultaneamente, a ocorrência da doença diminui^{8,10,18}. Todos os estudos convergem para o fato de que a doença celíaca é causa importante de BE, a ser investigada nesses pacientes.

Estudo realizado no Brasil¹⁸ observou prevalência de 4,7% de celíacos e 0,9% com potencialidade para desenvolver doença (sorologia positiva, sem alteração em mucosa intestinal) entre pacientes com BE. Nessa pesquisa se realizaram extensas avaliações endocrinológica e bioquímica para doenças que causam BE¹⁸. Outro estudo brasileiro investigou doenças de má absorção intestinal como causa de BE monossintomática, mas não foram encontrados doentes celíacos. No entanto a amostra foi pequena e utilizou anticorpos antigliadina IgA e IgG para o diagnóstico, de sensibilidade e especificidade mais baixas ao serem comparados ao anticorpo antiendomísio IgA, utilizado na pesquisa antes citada^{16,18}.

A BE isolada como forma de apresentação da DC está bem estabelecida. Alguns estudos^{8,12} têm demonstrado que a doença celíaca é mais freqüente do que a deficiência do hormônio de crescimento (GH) como causa da BE. Porém, os mecanismos envolvidos no comprometimento do crescimento permanecem obscuros.

O eixo endocrinológico do crescimento: aspectos fisiológicos e suas alterações na DC.

A secreção do hormônio do crescimento (GH) é intermitente, apresenta períodos em que é indetectável ou baixa, influenciada pela idade e pelo grau de maturação sexual. Esta característica reflete a secreção pulsátil de dois hormônios hipotalâmicos, o hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) e o hormônio hipotalâmico inibidor da somatotrofina (SRIH), também denominado somatostatina. Neurotransmissores e neuropeptídeos estão envolvidos na regulação dos hormônios hipotalâmicos, embora o mecanismo de regulação não esteja perfeitamente compreendido^{14,15}. Os hormônios andrógenos, estrógenos, tireoideanos, glicocorticóides e condições físicas como estresse, sono, exercício, hipoglicemia, hemorragia e jejum também influenciam a secreção do GH^{14,15}.

O GH tem papel importante no crescimento ósseo e de tecidos moles, com duas prováveis explicações para a ação do GH. A teoria da somatomedina defende que o efeito anabólico é mediado pela produção do fator de crescimento insulina similar 1 (IGF1, insulin-like growth factor 1); o IGF1 é produzido no fígado através do estímulo do GH e atua na placa óssea de crescimento¹⁴⁻¹⁷.

A teoria do efeito duplo defende - que além da ação hepática - o GH atua diretamente no tecido ósseo, estimulando células precursoras, os precondrócitos, a se diferenciarem em condrócitos. Estes irão produzir IGF1, que através de efeito parácrino estimulará a multiplicação e a maturação dos condrócitos na placa epifisária. O GH é transportado no sangue por globulinas carreadoras específicas a GHBP1 e GHBP2, e o IGF1 circula no sangue periférico associado a proteínas de ligação (IGFBPs - IGF1 *bindings proteins*). Até o momento são conhecidas seis diferentes IGFBPs, todavia a principal transportadora do IGF1 é a IGFBP-3. O IGF1 e a IGFBP3 sofrem regulação do GH. A ligação das IGFs às IGFBPs modula sua biodisponibilidade e sua bioatividade¹⁴⁻¹⁷.

As duas formas de IGF (IGF1 e IGF2) recebem tais denominações por apresentarem estruturas semelhantes à molécula de insulina. São produzidas na

maioria dos órgãos e tecidos, principalmente no fígado, e atuam na maioria dos tecidos. O GH é um dos principais promotores da produção de IGF1, também estimulada por hormônios tireoideanos, esteróides sexuais, insulina e sofre influência do estado nutricional e de outros fatores. A concentração da IGF2, apesar de ter níveis três a quatro vezes superiores à IGF1, não sofre influência do GH²⁰.

Os esteróides gonadais, na puberdade, têm importante ação no estirão de crescimento, estimulando a secreção do GH e a produção da IGF1^{14,15}. Os hormônios tireoideanos são importantes para o crescimento, contribuem para a secreção do GH e atuam na cartilagem epifisária, permitindo o funcionamento adequado do eixo GHRH – GH – IGF1¹⁴⁻¹⁵.

O hormônio paratireoideano (PTH) e a 1,25 vitamina D₃ importam para o metabolismo ósseo e atuam na cartilagem epifisária. O PTH regula os níveis séricos do cálcio com ação no osso, no rim e na mucosa intestinal (ação indireta via aumento da produção renal da 1,25 vitamina D₃). A 1,25 vitamina D₃ estimula a cartilagem de crescimento e promove condições ideais para a mineralização óssea, por meio da estimulação da absorção intestinal de cálcio e fosfato²¹.

Anormalidades na secreção do hormônio do crescimento entre os celíacos são estudadas há pelo menos trinta anos. Na década de 70, no século passado, pesquisadores observam diminuição na secreção deste hormônio e na resposta a determinados testes de estímulo^{22,23,24}. Neste mesmo período, Lecornu et al.²⁵ publicam artigo onde relatam a diminuição nos níveis do IGF-1 e recuperação com a dieta isenta de glúten.

A deficiência na secreção do GH nos pacientes celíacos foi descrita como anormalidade temporária superada após a exclusão do glúten da dieta^{11,22}. Existem pacientes celíacos, contudo, que apresentam BE e secreção normal do GH^{8,12,18}. Há relato da ocorrência simultânea da DC e da deficiência do GH, em que a recuperação do crescimento, a despeito da exclusão do glúten, só ocorreu após a reposição do GH²². Alguns celíacos com BE não apresentam boa velocidade de crescimento, mesmo após a exclusão do glúten²⁶, estes precisam ser

exaustivamente investigados para outras anormalidades que envolvam o crescimento.

Têm sido pesquisadas anormalidades no eixo GH-IGF1 que expliquem alterações no crescimento, principalmente em crianças que não apresentam clínica de má absorção intestinal. A secreção do GH pode estar alterada (ou não), conforme está no parágrafo anterior, embora haja anormalidades no eixo endócrino do crescimento que levam a alterações dos níveis séricos de IGF1, IGFBPs e GH-BP^{27,28}.

Weile et al.²⁹ analisaram a secreção do IGF-1 e sua relação com a dieta. Constataram níveis diminuídos, que se elevaram com a dieta isenta de glúten. Com a reintrodução do glúten observaram nova queda dos níveis do IGF-1. Essa pesquisa teve dificuldade metodológica devido à perda de seguimento, que dificultou interpretar os resultados.

Peracchi et al.³⁰ sugerem existir anormalidade no controle hipotalâmico da secreção do GH nos pacientes celíacos, em pesquisa realizada com mulheres adultas. Apresentaram aumento na secreção do GH, após estímulo com o hormônio liberador da tireotrofina (TRH) e ausência de aumento pós-estimulação com L-dopa, ocorrendo exatamente o oposto em mulheres sob tratamento e controles.

Em pesquisa do eixo endócrino do crescimento de pacientes celíacos, Federico et al.²⁷ observaram mudanças nos níveis da GH-BP II, da IGF-1 e da IGFBP-3, que se apresentavam diminuídos, havendo correlação com o índice de massa corpórea (IMC), também reduzido. Os níveis da GH-BP II, da IGF-1 e da IGFBP-3 e o IMC aumentaram com a adesão à dieta sem glúten. Essa relação significativa entre o IMC e os níveis de IGF-1 e GH-BP II demonstra a importância da nutrição no eixo hormonal do crescimento. As IGFBPs 1 e 2 estavam com níveis mais que duas vezes elevados que os dos controles ao diagnóstico e tiveram seus níveis normalizados após o tratamento. Infelizmente, a secreção do GH não foi estudada. Sabe-se ter ação supressiva sobre a IGFBP-2. Os autores sugerem que essa observação pode refletir uma dificuldade na produção ou na secreção do GH, prejuízo na expressão do receptor celular do GH ou ambos. Várias anormalidades

foram observadas no eixo hormonal do crescimento do celíaco, sugerindo uma regulação nutricional deste eixo e envolvendo o receptor do GH. As anormalidades foram restauradas com dieta isenta de glúten.

Na procura de alterações que pudessem explicar a BE em pacientes celíacos, Jansson et al.²⁸ estudaram os marcadores do crescimento, sua relação com fatores de crescimento e a influência da resposta inflamatória intestinal, ganho de peso, idade, sexo e dose de exposição ao glúten; consideraram a fosfatase alcalina (FA) como marcador do crescimento. Segundo os autores, na faixa etária pediátrica a FA é principalmente de origem esquelética, sendo importante marcador do crescimento, melhor que um marcador de formação óssea. O telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo 1 (ICTP) é um marcador da degradação do colágeno tipo 1. Os resultados demonstraram diminuição da atividade da FA total, principalmente às custas da fosfatase alcalina óssea (FAo), tendo correlação com o decréscimo da IGF-1, da IGFBP-3 e da ICTP. Essa diminuição correlaciona-se à perda de peso e ao aumento da inflamação da mucosa intestinal, não havendo correlação com sexo, idade ou dose de exposição ao glúten. A relação entre o grau de inflamação e os fatores de crescimento coloca o processo inflamatório como possível causa do declínio da IGF-1.

A IGF-1 é principalmente produzida no fígado. Existem relatos de hipertransaminasemias secundárias à DC. Estas anormalidades hepáticas poderiam justificar deficiência na produção da IGF-1, mas no estudo acima não se observou prejuízo na função hepática, que justificasse a diminuição dos marcadores e dos fatores de crescimento²⁸.

A lesão hepática reversível é relatada na fase ativa da doença, em crianças e em adultos. Em adultos há referência de 15% dos celíacos apresentarem transaminases elevadas. Na infância, apesar do relato de que tais anormalidades possam ocorrer, há poucos estudos. Os autores levantam a hipótese de que - como a maioria dos pacientes apresentava a DC assintomática - talvez o atraso no diagnóstico colaborasse para a ocorrência dessas lesões hepáticas. O período mais prolongado de exposição ao glúten em adultos também pode ser utilizado como

justificativa. Em ambos os estudos houve normalização dos níveis das transaminases, com a introdução da dieta sem glúten^{31,32}.

Doença celíaca e anormalidades no metabolismo ósseo

Como o crescimento do indivíduo depende do crescimento linear do osso e da calcificação das epífises ósseas, anormalidades no metabolismo ósseo irão interferir na calcificação e na estatura final do indivíduo³³. Estudos observaram anormalidades ósseas nos pacientes celíacos, e a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) é das desordens metabólicas mais comuns associadas à doença celíaca³⁴. É bem documentada a recuperação da massa óssea após a dieta com exclusão do glúten, na dependência da idade do seu início³³⁻⁴³. Os mecanismos envolvidos no desencadeamento da osteopenia, no entanto, não estão totalmente esclarecidos.

Adultos apresentam menor capacidade de recuperação total da massa óssea, dependendo da idade do diagnóstico, do início e da adesão à dieta isenta de glúten.³⁵⁻³⁸ Estudos com pacientes diagnosticados na idade adulta não observaram recuperação de massa óssea^{36,37}. Barera et al.³⁸ analisaram adultos jovens diagnosticados na infância com adesão à dieta por período prolongado tendo estes apresentado DMO semelhante a indivíduos normais. Possível explicação para a osteopenia no adulto seria a diminuição da absorção intestinal do cálcio com queda da calcemia, aumentando o hormônio da paratireóide (PTH). Esse aumento do PTH aumenta a reabsorção óssea para normalização da calcemia, levando a uma desmineralização óssea³⁵⁻³⁷.

A recuperação da DMO em crianças celíacas inicia-se no primeiro ano de adesão à dieta, com importante aumento da massa óssea^{33,38-43}. Na análise bioquímica os resultados são discordantes. Kavak et al.⁴¹ observaram que nessa faixa etária o nível sérico do cálcio encontra-se 17,6% diminuído; e o PTH está aumentado em 29,4% dos pacientes não tratados. Nos que se encontram em

tratamento há cerca de um ano observa-se hipocalcemia leve em 3,6%, com aumento do PTH em 14,3%, enquanto a fosfatase alcalina encontra-se normal. Kalyci et al.⁴⁰ encontraram anormalidades muito discretas no cálcio e no PTH. Em outros estudos, os níveis séricos do cálcio e do PTH foram normais^{33,41,43}.

A análise do metabolismo ósseo em crianças, quando realizada pela mensuração da fosfatase alcalina óssea (FAo) como marcador de formação óssea, e do telopeptídeo N-terminal do colágeno tipo 1 urinário (NTx) como índice de reabsorção óssea, constata que ao diagnóstico a FAo está diminuída e o NTx elevado, comparando-se com indivíduos normais^{33,42}. Ocorre aumento da FAo durante o primeiro ano de tratamento, sem diferença estatisticamente significativa a partir do sexto mês, em relação aos controles. O NTx não sofre mudança significativa em seus níveis no primeiro ano de tratamento, permanecendo elevado⁴². Após período prolongado de dieta isenta de glúten (mais de quatro anos) os níveis de FAo e NTx apresentam-se mais elevados que em indivíduos normais³³.

A diminuição da formação óssea, com aumento da reabsorção óssea, pode ser a causa da osteopenia na infância. Talvez os níveis elevados da FAo e do NTx durante o tratamento evidenciem a manutenção da recuperação do crescimento, mesmo após longo período de tratamento⁴². A dieta isenta de glúten foi capaz de aumentar a mineralização óssea e de modificar o tamanho do osso³³.

Os resultados das pesquisas realizadas em crianças diferem dos adultos. Nestes a FA encontra-se elevada ao diagnóstico e tende a normalizar-se. Esse aumento da FA é atribuído ao estado de hiperparatireoidismo corrigido no tratamento^{36,37,42}. São dados que refletem diferenças conforme a faixa etária, uma vez que durante a infância ocorre o crescimento do osso e seu modelamento, cujo pico dá-se no estirão puberal. Na idade adulta o osso é importante na manutenção da calcemia e tem queda no seu metabolismo, porque sofre apenas o remodelamento, de acordo com as necessidades do esqueleto^{30,42}.

A importância do eixo GH-IGF-1 no crescimento longitudinal é bem conhecida, embora seja provável que influencie o metabolismo ósseo. O GH parece atuar nas células precursoras que originam osteoblastos e osteoclastos, enquanto o

IGF-1 tem ação direta nos osteoblastos maduros⁴⁴. Esta revisão não traz estudos que relacionem o eixo endócrino do crescimento à mineralização óssea em crianças celíacas.

O envolvimento de mecanismos imunológicos, auto-anticorpos e interleucinas na gênese da osteopenia e das modificações endócrinas nos celíacos é uma hipótese^{28,33,34,45}. Jansson et al.²⁸ aventam ser possível o processo inflamatório diminuir os níveis de IGF-1. Constataram que quanto maior o grau de inflamação da mucosa intestinal, menores os níveis de IGF-1 e IGFBP-3. Mora et al.³³ relataram que celíacos em tratamento com tTG positivo apresentaram níveis de FAo e de NTx urinários mais baixos do que os tTG negativos, sugerindo que o metabolismo ósseo sofre influência de alterações imunológicas.

Estudando as citocinas pró-inflamatórias, Fornari et al.³⁴ observaram que - em pacientes não tratados - os níveis das interleucinas (IL) 1 β e IL-6 estavam elevados, enquanto os da IL-1-RA encontravam-se normais ou ligeiramente altos. A dieta sem glúten diminuiu as IL-1 β e IL-6 e aumentou a IL-1-RA. A IL-6 provavelmente atua no processo de reabsorção óssea, pois seus níveis correlacionam-se à DMO. A IL-1-RA parece ter efeito protetor, porque está mais elevada naqueles com menor grau de desmineralização óssea.

Sugai et al.⁴⁵ analisaram o mecanismo imunológico e a lesão óssea. Dos celíacos, 51,5% apresentaram anticorpos contra estruturas ósseas, e a existência da tTG óssea pode significar um auto-antígeno envolvido na imunoreatividade. Quanto mais alto título de anticorpo, maior o grau de desmineralização óssea, caindo tais níveis com o tratamento, o que sugere relação dos anticorpos com as desordens ósseas nos pacientes celíacos.

Considerações finais

A BE sem a presença de sintomas gastrointestinais está estabelecida como forma de apresentação clínica da DC, decorrente de modificações no eixo GH-IGF-1-IGFBPs e no metabolismo ósseo, influenciando no crescimento e na mineralização óssea. O início da dieta isenta de glúten é capaz de normalizar o eixo endocrinológico e elevar os níveis dos marcadores do metabolismo ósseo, marcadores do crescimento na infância, na busca da recuperação da estatura, o *catch-up* do crescimento. O mecanismo fisiopatológico que desencadeia as alterações permanece obscuro, existindo alguns estudos que procuram justificativas em alterações imunológicas.

O diagnóstico precoce é relevante. Evita a diminuição da estatura final e sobretudo previne a osteopenia e reduz riscos de fraturas na idade adulta. A recuperação do crescimento e da massa óssea depende da idade ao diagnóstico, do início e da adesão ao tratamento, alerta para pediatras que têm ação importante na prevenção das doenças que se iniciam na infância e provocam seqüelas na idade adulta.

Referências bibliográficas

1. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. **Am J Clin Nutr.** 1999; 69 (3);354-65.
2. Brandt KG. Soroprevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes atendidos no Instituto Materno Infantil de Pernambuco – IMIP. **Dissertação de Mestrado.** UFPE, Recife. 2000
3. Catassi C, Fasano A. New developments in childhood celiac Disease. **Curr Gastroenterol Rep.** 2002; 4: 238-43.

4. Bottaro G, Cataldo N, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. **Am J Gastroenterol**. 1999; 94 (3): 691-96.
5. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. **BMJ**.1999; 318: 164-7.
6. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potencial. **Gut** 1993; 34: 150-1.
7. Groll A, Preece MA, Candy DCA, Tanner JM, Harries JT. Short stature as the primary manifestation of celiac disease. **Lancet** 1980; 2 (8204): 1097-9.
8. Cacciari E, Salardi S, Lazzari R, Cicognani A, Collina A, Pirazzoli P, et al. Short stature and celiac disease: a relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. **J Pediatr**. 1983; 103 (5): 708-11.
9. Rosenbach Y, Dinari G, Zahavi I, Nitzan M. Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children. **Clin Pediatr (Phila)**. 1986; 25 (1): 13-6.
10. Stenhammar L, Fällström SP, Jansson U, Jansson G, Lindberg T. et al. Coeliac disease in children of short stature without gastrointestinal symptoms. **Eur J Pediatr**. 1986; 145 (3): 185-6.
11. Bonamico M, Mariani GSP, Pasquino AM, Triglione P, Scaccia S, Ballatk G, et al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 1992; 14 (1): 12-6.
12. Cacciari E, Salardi S, Volta U, Biasco G, Lazzari R, Corazza GR, et al. Can antigliadin antibody detect symptomless coeliac disease in children with short stature? **Lancet**. 1985; 1 (8444): 1469-71.

13. Marcondes E, Setian N, Carraza FR. Desenvolvimento físico (crescimento) e funcional da criança. In Marcondes E, Vaz FC, Ramos JA, Okay Y. *Pediatria Básica* 9 ed. São Paulo: Servier, 2002:23-35.
14. Longui, CA. Crescimento. In: Monte, O. et al. *Endocrinologia para o Pediatra*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.3-10.
15. Reiter, EO; Rosenfeld, RG. Normal and aberrant growth. In: Larsen, PR. et al. *Williams textbook of endocrinology*. 10. ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p 1003-1114.
16. Oliveira MCLA, Reis FJC, Chagas AJ, Brasileiro Filho G, Bahia M, Silva LD, et al. Estudo de doenças de má absorção intestinal como causa de baixa estatura monossintomática. **J Pediatr (Rio J)**. 1998; 74(3): 213-16.
17. Rossi TM, Albini CH, Kumar V. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin – dependent diabetes mellitus. **J Pediatr**. 1993; 123 (2): 262-4.
18. Queiroz MS, Nery M, Cançado EL, Gianella-Neto D, Liberman B. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. **Braz J Med Biol Res**. 2004; 37 (1): 55-60.
19. Boguszewski CL. Genética molecular do eixo GH-IGF1. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2001; 45(1): 5-14.
20. Martinelli Jr C, Oliveira CRP, Brito AVO, Costa FO, Silva PRC, Serpa MG, et al. Diagnóstico da deficiência de hormônio de crescimento, a rigor de IGF-1. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2002; 46 (1): 27-33.

21. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. **Endocr Rev.** 2001; 22 (4): 477-501.
22. Verkasalo M, Kuitunen P, Leisti S, Perheentupa J. Growth failure from symptomless celiac disease. **Helv Paediatr. Acta.** 1978; 33: 489-95.
23. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Wolter R, Molla A, Eggermont E, Eeckels R. Plasma growth hormone in coeliac disease. **Helv Paediatr. Acta.** 1973; 28 (4): 349-57.
24. Day G, Evans K, Wharton B. Abnormalities of insulin and growth hormone secretion in children with coeliac disease. **Arch Dis Child.** 1973; 48 (1): 41-6.
25. Lecornu M, David L, François R. Low serum somatomedin activity in celiac disease. **Helv Paediatr. Acta.** 1978; 33 (6): 509-16.
26. Gillis D, Shteyer E, Landau H, Granot E. Celiac disease and short stature – not always cause and effect. **J Pediatr Endocrinol Metab.** 2001; 14 (1): 71-74.
27. Federico G, Favilli T, Cinquanta L, Ughi C, Saggese G. Effect of celiac disease and gluten-free diet on growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor-binding proteins. **Horm Res.** 1997; 48 (3): 108-14.
28. Jansson UHG, Kritiansson B, Margnsson P, Larsson L, Albertsson-Wikland K, Bjarnason R. The decrease of IGF-I, IGF-binding protein-3 and bone alkaline phosphatase isoforms during gluten challenge correlates with small intestinal inflammation in children with coeliac disease. **Eur J Endocrinol.** 2001; 144 (4): 417-23.

29. Weile B, Krasilnikoff PA, Giwerzman A, Skakkebaek NE. Insulin-like growth factor-1 in celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 1994; 19 (4): 391-93.
30. Peracchi M, Molteni N, Cantalamessa L, Bardella MT, Peracchi G, Orsatti A, et al. Abnormal growth hormone responsiveness to stimuli in women with active celiac sprue. **Am J Gastroenterol.** 1992; 87 (5): 580-3.
31. Dickey W, McMillan SA, Collins JS, Watson RG, McLoughlin JC, Love AH. Liver abnormalities associated with celiac sprue. How common are they, what is their significance, and what do we do about them? **J Clin Gastroenterol.** 1995; 20(4): 290-2.
32. Vajro P, Fontanella A, Mayer M, De Vincenzo A, Terracciano LM, D'Armiento M, et al. Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten-sensitive enteropathy. **J Pediatr.** 1993. 122 (3): 416-9.
33. Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, et al. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. **J Pediatr.** 2001; 139(4): 516-21.
34. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S, Gonzáles D, Diez RA, Vázquez H, et al. Pré- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1 β , IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? **Am J Gastroenterol.** 1998; 93 (3): 413-18.
35. Holmes GKT. et al. Non-malignant complications of celiac disease. **Acta Paediatr Suppl.** 1996; 412: 68-75.
36. González D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. **Bone.** 1995; 16 (2); 231-4.

37. Mazure R, Vazquez H, Gonzales D, Mautalen C, Pedreira S, Boerr L, et al. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. **Am J Gastroenterol**. 1994; 89(12): 2130-4.
38. Barera G, Mora S, Brambilla P, Ricotti A, Menni L, Beccio S, et al. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. **Am J Clin Nutr**. 2000; 72: 71-5.
39. Rea F, Polito C, Marotta A, Di Toro A, Iovene A, Collini R, et al. Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 1996; 23 (4): 408-12.
40. Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. **Pediatrics**. 2001; 108 (5): e89.
41. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Hülya D, Saltik IN, Gürakan F, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 2003; 37 (4): 434-6.
42. Barera G, Beccio S, Proverbio MC, 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**. 2004; 79: 148-54.
43. Carvalho CNM, Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes Neto U. Doença celíaca em tratamento: avaliação da densidade mineral óssea. **J Pediatr (Rio J)**. 2003; 79 (4): 303-8.
44. Borba VZC; Kulak CAM; Lazaretti-Castro M. Controle neuroendócrino da massa óssea: mito ou verdade? **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2003; 47 (4): 453-57.

-
45. Sugai E, Chernavsky A, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, Niveloni S, et al. Bone-specific antibodies in sera from patients with celiac disease: characterization and implications in osteoporosis. **J Clin Immunol.** 2002; 22 (6): 353-62.

*3 - ARTIGO
ORIGINAL*



3 – Frequência de soropositividade para doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura atendidos no Sistema Único de Saúde de Recife

RESUMO

Objetivo: avaliar a frequência da positividade do marcador sorológico para a doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura, atendidos em serviços conveniados ao SUS na cidade do Recife, utilizando o anticorpo antitransglutaminase humana como teste de triagem.

Métodos: Estudo descritivo, exploratório, com amostra obtida por conveniência. Foi realizado no período de abril a setembro de 2004, no Ambulatório Geral de Pediatria do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP) e no Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento do Hospital das Clínicas / UFPE. Foi pesquisado o anticorpo antitransglutaminase humana, e nos positivos o antiendomísio IgA.

Resultados: foram avaliados 78 pacientes, 41 (52,6%) do sexo feminino e 37 (47,4%) do sexo masculino. O antitransglutaminase foi positivo em 6/78 (7,7%) dos pacientes ao considerar o ponto de corte do fabricante. No entanto, destes pacientes apenas 3/78 (3,8%) apresentavam concentração acima de 20 U/mL. Nos seis pacientes foi realizado o antiendomísio e apenas 1/6 (16,6%) foi positivo, este foi o que havia apresentado concentração mais elevada do antitransglutaminase. Ao

considerar antitransglutaminase e antiendomísio positivos a frequência de soropositividade foi de 1,28%.

Conclusões: Os pacientes pesquisados não apresentavam queixas gastrointestinais e não havia diferença importante entre os que foram soronegativos e os positivos. De maneira que a doença celíaca pode ser causa de baixa estatura, inclusive na população mais carente, devendo sempre fazer parte da investigação diagnóstica.

Descritores: baixa estatura, doença celíaca, e pediatria.

Abstract

Frequency of seropositivity for Celiac Disease in children and adolescents with short stature in the SUS (Sistema Único de Saúde) located in Recife.

Objective: Evaluate the frequency of the seropositivity of Celiac Disease in children and adolescents with short stature, taking care of the health services of the beneficiaries, SUS, in Recife, using the human anti-transglutaminase antibody as a selection test.

Methods: Descriptive, exploratory study, with sample gotten by convenience. The study was conducted from April to September 2004 in the General Clinic of Pediatrics of the Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP) and in the Clinic of Growth and Development of the Hospital of Clinics/UFPE. Screening for human anti-transglutaminase antibodies, and in the positive patients for the IgA anti-endomysial antibody, was carried out.

Results: Seventy-eight patients, 41 (52.6%) female and 37 (47.4%) male, were evaluated. Anti-transglutaminase was positive in 6/78 (7.7%) of the patients when considering the manufacturer's cut off values. However, of these patients only 3/78 (3.8%) had concentrations above 20 U/mL. In six patients the anti-endomysial antibody was performed and it was found that only 1/6 (16.6%) were positive, this is what was presented a highly raised concentration of anti-transglutaminase. When considering positive anti-transglutaminase and anti-endomysial antibody, the seropositivity frequency was 1.28%.

Conclusions: The researched patients did not have any gastrointestinal complaints, it also showed that the differences in between patients with seronegative and seropositive were inexistent. The considering facts that we need to be aware of, is to watch destitute children of short stature, knowing that Celiac Disease may cause failure to thrive.

Keywords: short stature, celiac disease, pediatrics

Introdução

A pediatria tem como um de seus objetivos fundamentais o acompanhamento do crescimento, de modo que a sua avaliação, o diagnóstico de doenças que o prejudiquem e o tratamento para evitar danos à estatura final do indivíduo devem ser prioridade no atendimento pediátrico. A altura final do filho é uma preocupação habitual dos pais, sendo a dificuldade para crescer e a baixa estatura (BE) motivos comuns de consulta¹.

Para se avaliar o crescimento faz-se necessário seu acompanhamento, importante na avaliação da condição da saúde e nutrição do indivíduo. A avaliação antropométrica deve fazer parte dos cuidados pediátricos de rotina, apresentando as vantagens de ser um método sensível, universalmente aplicável, rápido, barato e não invasivo^{2,3}.

Os critérios utilizados para definir um portador de BE são: estatura dois desvios padrões abaixo da média populacional ou abaixo do percentil 3; velocidade de crescimento abaixo do percentil 25 por mais de seis meses; estatura um desvio padrão abaixo do percentil da estatura alvo esperada, utilizando como referência gráficos populacionais de acordo com o sexo e idade^{4,5}.

Na maioria dos casos explica-se a BE por um modelo de multicausalidade, uma vez que é dependente da interação de múltiplos fatores que atuam de maneira complexa. Estando na dependência não apenas da herança genética e de fatores endócrinos, mas principalmente da influência ambiental. Compreendendo-se por ambiente não apenas o físico, mas também o psico-social, o econômico e o nutricional^{1,6}.

Acesso precário a alimentos, a água tratada, a condições sanitárias, a serviços de saúde e a qualidade das práticas e de cuidados maternos com os filhos podem repercutir na estatura das crianças e serem responsáveis pela BE⁷. Nos países em desenvolvimento, deficiência alimentar e infecções - geralmente combinados - constituem as causas primordiais do crescimento inadequado^{7,8}.

As causas da BE são ditas primárias quando existe uma anormalidade do potencial de crescimento ósseo, como em doenças ósseas, síndromes genéticas e doenças cromossômicas¹. Nas causas secundárias o potencial de crescimento ósseo não está alterado, mas existem fatores que impedem sua expressão, incluindo-se desnutrição e doenças sistêmicas, dentre elas as endócrinas, cardíacas, respiratórias, hepáticas, renais, hematológicas e gastrointestinais¹.

As doenças de caráter recente atingem inicialmente o peso. Ao persistirem e tornarem-se crônicas há desaceleração do crescimento e conseqüente BE, caso o quadro não seja resolvido². As doenças sistêmicas podem apresentar diminuição da taxa do crescimento antes de surgirem manifestações clínicas associadas à causa básica⁹.

A doença celíaca (DC) é uma doença gastroenterológica em que há intolerância permanente ao glúten, em indivíduos geneticamente susceptíveis. O glúten promove reação inflamatória que agride as vilosidades intestinais do intestino delgado, resultando em má-absorção dos nutrientes. O espectro de apresentação da doença é variado. ocorre da forma clássica - diarreia crônica, dor e distensão abdominal, perda de peso, déficit de crescimento e sinais de desnutrição - às formas atípicas e silenciosas, sem sintomas gastrointestinais¹⁰.

A BE sem sintomas gastrointestinais, como forma de apresentação atípica da DC, vem sendo amplamente investigada. Pesquisas mostram prevalência variada (de 1,7% a 59,1%) de acordo com o local do estudo e o método empregado¹¹⁻¹⁸. Estudo em São Paulo detectou prevalência de 4,7%¹²; em Minas Gerais, outro trabalho não encontrou casos de DC em crianças com BE⁹. Os testes sorológicos foram diferentes.

O avanço tecnológico possibilitou o surgimento de testes sorológicos como o anticorpo antiendomísio (AAE) e o antitransglutaminase tecidual humana (anti-tTG), que têm altas sensibilidade e especificidade, possibilitando diagnosticar maior número de pacientes com formas atípicas da DC¹⁹.

A BE na população de baixa renda é muitas vezes atribuída à sua condição de vida e à desnutrição crônica. A triagem para DC em pacientes com baixa estatura, quando é esta a apresentação isolada da doença, não faz parte da rotina médica em nosso meio, dado que os exames têm custo elevado e não estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Há contudo a preocupação e recomendação da Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição para se realizar teste de triagem anti-tTG nesses pacientes²⁰.

Esta pesquisa objetiva avaliar a frequência da positividade do marcador sorológico para DC em crianças e adolescentes com BE, atendidos em serviços conveniados ao SUS na cidade do Recife, utilizando o anti-tTG humana como teste de triagem.

Pacientes e Métodos

Estudo descritivo do tipo exploratório - com amostra obtida por conveniência - realizou-se entre abril e setembro de 2004 no Ambulatório Geral de Pediatria do Instituto Materno-Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP) e no Ambulatório de Crescimento e Desenvolvimento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Incluíram-se crianças e adolescentes com BE e idade entre 2 e 20 anos.

Foram considerados portadores de BE os que apresentaram estatura abaixo do percentil 3 para idade e sexo, utilizando como referência o gráfico de altura/idade do *National Center for Health Statistics* (NCHS) - 2000²¹. Foram excluídos menores de dois anos; pacientes com diagnóstico de doenças do metabolismo ósseo e displasia óssea; retardo do crescimento intra-uterino; síndromes dismórficas; doenças cromossômicas; doenças de depósito de metabólitos; distúrbios endócrinos (hipopituitarismo, hipotireoidismo, Diabetes Mellitus, doença de Cushing; hipogonadismo) e insuficiência renal crônica; pacientes que usassem glicocorticóide oral, venoso ou intramuscular por período superior a oito dias, anfetaminas ou metilfenidato.

Foram convidados a participar da pesquisa pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Após o esclarecimento e concordância do responsável era assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Houve apenas uma recusa, devido à não - aceitação do menor em coletar sangue. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do IMIP.

A coleta das informações foi feita em três etapas pelo pesquisador responsável. No primeiro momento foram tomados os dados antropométricos. O peso e a estatura foram aferidos com a criança desnuda, sem sapatos ou meias, utilizando balança digital com precisão de 0,1 Kg; e um estadiômetro de parede com precisão de 0,1 cm.

Em seguida aplicou -se um questionário estruturado que abordava questões sócio-econômico-demográficas e queixas relacionadas à DC (anormalidades do ritmo intestinal, dor abdominal, flatulência, aftas de repetição, dificuldade de ganho de peso e estatura, irritabilidade, história de anemia, casos de doença celíaca na família).

O questionário foi composto de três grupos de variáveis: (a) sócio-econômico-demográficas: procedência; rendimento mensal; escolaridade materna; tipo de parede do domicílio; abastecimento de água; esgoto; destino do lixo; luz elétrica; bens de consumo (rádio, televisão, geladeira e fogão). (b) variáveis individuais: sexo; idade; peso; índice de massa corpórea (IMC). (c) variáveis laboratoriais: marcadores sorológicos da doença celíaca, anti - tTG; AAE.

Por último coletou - se sangue por punção venosa, em tubos sem anticoagulante posteriormente centrifugados para separação do soro. As amostras foram aliquotadas e congeladas a – 20° C, até a realização dos testes laboratoriais.

Foram realizados testes sorológicos para doença celíaca, anti – tTG humana. Nos pacientes com anti - tTG positivo efetuou - se o anticorpo antiendomíseo IgA (AAE).

O anti-tTG humana IgA foi feito por meio da técnica de enzimoimunoensaio (Biosystems, Espanha) por prova na microplaca, onde anticorpos presentes no soro se ligam aos antígenos adsorvidos na superfície dos poços de microplacas de polietileno. Amostras com concentrações superiores a 20 U/ml foram consideradas positivas²². A orientação do fabricante é que valores superiores a 12 U/ml são positivos. Logo, pacientes acima desse valor realizaram o AAE.

Para a pesquisa do AAE foi utilizada a imunofluorescência indireta, tendo como substrato cortes histológicos da porção distal de esôfago de macaco fixados em lâminas de microscópio (Biosystems, Espanha). O AAE do soro liga-se ao substrato e é revelado por anticorpos anti-IgA marcados com isotiocianato de fluoresceína. Um técnico experiente em imunofluorescência fez as leituras em microscópio LEITZ provido com lâmpada de mercúrio (Alemanha). Foram considerados positivos os indivíduos com presença de fluorescência uniforme na diluição de 1/5 do soro.

Os resultados das sorologias foram descritos nos prontuários dos pacientes. Aqueles com sorologia anti-tTG positiva foram encaminhados ao ambulatório de gastroenterologia, para se prosseguir na investigação para DC.

Os dados foram armazenados em um arquivo do Epi-Info 6.0. Utilizou - se o programa *Check* para a verificação automática de erros ocorridos durante a entrada dos dados. Após a dupla entrada dos dados utilizou - se o programa *Validate*, para identificar falhas na digitação dos dados. Calculou - se a soroprevalência pela proporção dos indivíduos com sorologia anti - tTG humana positivo na população do estudo.

Resultados

De abril a setembro de 2004 foram avaliados 78 pacientes, 41 (52,6%) do sexo feminino e 37 (47,4%) do sexo masculino. A mediana da idade foi de nove anos ($p_{25} = 5$ anos, $p_{75} = 12$ anos). Dos participantes do estudo, 45/78 (57,7%) procediam do Recife e região metropolitana, enquanto 33/78 (42,3%) viviam no interior de Pernambuco.

Nas mães destes pacientes a mediana da idade correspondeu a 34 anos ($p_{25} = 29$ anos e $p_{75} = 38$ anos), observou-se ainda um baixo grau de escolaridade, com 49/78 (62,8%) analfabetas ou de primeiro grau incompleto. As famílias tinham renda mensal baixa 56/78 (71,8%), menos que dois salários mínimos. Ao observar as condições ambientais, 73/78 (93,6%) dos pesquisados viviam em casa de alvenaria; 64/78 (82,1%) dos domicílios recebiam água tratada; 49/78 (62,8%) tinham esgoto ligado à rede coletora; 67/78 (85,9%) lixo coletado e 100% luz elétrica. Ao se analisar o acesso aos bens de consumo constatou-se que 74/78 (94,9%) dos domicílios tinham fogão a gás; 71/78 (91%) televisão e rádio e 62/78 (79,5%) geladeira.

Um número significativo de pacientes apresentava situação nutricional de risco, 42/78 (53,9%) tinham peso baixo para a idade, por estarem aquém do percentil 3 no gráfico de peso/idade do NCHS; e 26/78 (33,3%) demonstraram risco para baixo peso pois encontravam-se entre o percentil 3 e o 10 do NCHS. Ao analisar o IMC/idade 17/78 (21,8%) apresentavam-se com peso baixo, por estarem abaixo do percentil 5 do padrão de referência.

Na tabela 1 estão os dados antropométricos dos pacientes participantes do estudo.

Quanto às queixas, 58/78 (74,4%) das mães referiam dificuldade da criança para ganhar peso; 67/78 (85,9%) apresentavam deficiência no crescimento; 47/78 (60,3%) tinham história anterior de anemia.

Tabela 1 - Peso/altura e IMC das crianças com baixa estatura participantes da pesquisa. Recife, 2005.

Variáveis	N = 78	%
Peso / idade (percentil)		
< 3	42	53,9
3 - 9,9	26	33,3
≥ 10	10	12,8
IMC / Idade (percentil)		
< 5	17	21,8
≥ 5	61	78,2

O anti-tTG foi positivo em 6/78 (7,7%) dos pacientes, considerando o ponto de corte do fabricante. Deles, apenas 3/78 (3,8%) apresentaram concentração acima de 20 U/mL. Nos seis pacientes foi realizado o AAE, e apenas 1/6 (16,6%) foi positivo, este foi o que apresentou concentração mais elevada de anti-tTG. Ao se considerar anti-tTG e AAE positivos, a frequência de soropositividade foi de 1,28%.

No quadro 1 estão relacionadas as características físicas, laboratoriais, sinais e sintomas apresentados pelos pacientes anti-tTG positivo.

Quadro 1 Características físicas, laboratoriais e sinais e sintomas dos pacientes com baixa estatura e anti-tTG positivo.

Quest	Sexo	Idade	IMC	tTG	AAE	Sinais e Sintomas
013	Fem	7a 1m	Entre P5 e 10	12,193	Não reagente	Aftas de repetição, dificuldade para ganhar peso e altura, irritabilidade. História anterior de anemia.
007	Fem	13a	Entre P50 e 75	14,211	Não reagente	Queixa de fezes secas e endurecidas com dor para evacuar, dificuldade para ganhar peso e altura. Caso de doença celíaca na família.
002	Fem	13a 8m	Entre P25 e 50	15,439	Não reagente	Aftas de repetição, irritabilidade, história anterior de anemia.
077	Fem	7a 9m	Entre 10 e 25.	44,167	Não reagente	Queixas de dores abdominais ocasionais, dificuldade para ganhar peso e altura. História anterior de anemia.
067	Fem	12a 10m	Abaixo do P5	55,065	Não reagente	Dificuldade para ganhar peso e altura. História anterior de anemia.
016	Fem	11a 8m	Entre P10 e 25.	152,007	Positivo	Queixas de dores abdominais frequentes, dificuldade para ganhar peso e altura. História anterior de anemia.

Discussão

O estudo foi realizado em hospitais-escola conveniados à rede SUS do Recife, sendo o IMIP um hospital filantrópico e o HC pertencente à Universidade Federal de Pernambuco. Ambos atendem, sobretudo, à população carente. Os dados sócioeconômicos demonstram que muitos vivem em condições precárias, com elevado número de domicílios sem esgoto ligado à rede coletora, nem água tratada.

Todas as crianças pesquisadas estão abaixo do percentil 3 para a altura, o que não diagnostica problema no crescimento, mas pode-se afirmar que a criança tem baixa estatura. Sabe-se que para identificar deficiência de crescimento é necessário o seu acompanhamento por um período. Como o estudo foi transversal, a velocidade do crescimento não pode ser aferida, uma vez que cada paciente teve um único contato com o pesquisador. Apesar da utilização de um único parâmetro não ser ideal, como o tempo para acompanhamento era curto e os recursos restritos, usou - se ponto de corte mais baixo, com intuito de delinear o problema nessa população. A avaliação dos dados antropométricos foi feita em um único momento, destacando - se que elevado número de crianças, além da BE, apresenta peso baixo para idade ou está sob risco nutricional.

Na pesquisa se observa que a soropositividade para anti-tTG varia na dependência do ponto de corte utilizado. Ao modificá - lo de 20 U/ml para 12 U/ml, a frequência de positividade duplica, sobe de 3,8% para 7,7%. Outro aspecto é que o AAE é positivo apenas no paciente que apresenta concentração mais elevada de anti-tTG.

É importante salientar que o diagnóstico da DC, até o momento, depende da observação das alterações histológicas, mas a biópsia é um método invasivo e de custo elevado, tornando-o inadequado como método de investigação inicial²⁰. Além disso, o amplo espectro da DC e as manifestações clínicas não específicas dificultam a identificação dos pacientes que necessitam ser submetidos à mesma²⁰. Nos últimos anos têm - se buscado outros métodos de diagnóstico com boa sensibilidade e especificidade, para triagem e diagnóstico de celíacos.

O anti-tTG surgiu como uma grande esperança na triagem para DC, por ser teste de fácil execução, com custo relativamente baixo e possível de ser realizado em massa, com resultados semelhantes ao AAE, considerado o melhor teste sorológico para DC^{20,22-24}. O AAE consome mais tempo, é mais caro, e sua interpretação é operador dependente, o que pode favorecer erros^{19,20,23,25}. Baseado nas evidências disponíveis e em considerações práticas o anti-tTG é recomendado como teste de triagem^{19,20}. Em recente publicação a Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição²⁰ recomendou o anti-tTG humana como

teste para a triagem inicial em grupos de risco para a DC, seguido da biópsia intestinal. Se as alterações histológicas não forem consistentes com a DC, recomenda rever a biópsia por um patologista experiente e considerar a realização do AAE, a determinação do HLA ou repetir a biópsia.

O AAE e o anti-tTG são aceitos como testes sorológicos mais sensíveis e específicos na identificação de indivíduos que necessitam ser submetidos a uma biópsia intestinal, para diagnosticar DC^{19,20,25,26}. Em revisão de literatura, comparações entre AAE e anti-tTG mostram terem eles sensibilidade e especificidade semelhantes²⁷. Em crianças o AAE apresenta sensibilidade entre 88%-100% e especificidade entre 90%-100%; já o anti-tTG tem sensibilidade entre 90%-100% e especificidade entre 94%-100%²⁷. Em pacientes com pouca sintomatologia ou assintomáticos, ambos os testes apresentam um valor preditivo positivo (VPP) de 75%-80%, enquanto em sintomáticos se aproxima de 100%^{20,27,28}.

Alguns estudos^{20,25,27,29-31} demonstram que a acurácia dos testes sorológicos na prática clínica pode não ser tão boa quanto reportam as pesquisas. Alguns relacionam a positividade do AAE com o grau de atrofia vilositária - não com a sintomatologia clínica - o que pode diminuir o diagnóstico da DC, principalmente naqueles com atrofia vilositária menos grave^{20,31,32}. A DC soronegativa ocorre, e os pacientes têm uma apresentação clínica com sintomas e resposta à dieta isenta de glúten, semelhante aos soropositivos³¹. Algumas doenças podem porém provocar lesões na mucosa intestinal assemelhadas às observadas na DC, como infecções (enterite por rotavírus e giardíase), hipersensibilidade à proteína alimentar (proteína do leite da vaca, da soja, ovo) e outras causas inflamatórias duodenais (duodenite)^{30,33}. Para prevenir o erro diagnóstico, a recomendação atual, sobretudo para países subdesenvolvidos, é continuar a seguir os critérios da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição²⁰.

Alguns autores^{25,28} orientam a realização de dois testes sorológicos para se indicar a biópsia, o anti-tTG e, quando positivo, a confirmação com o AAE. Os títulos de anti-tTG têm boa correlação com os do AAE, mas o anti-tTG identifica um maior número de pacientes²⁸. Existe alguma evidência de que na triagem de crianças os títulos de anti-tTG são flutuantes, que quando obtidos no mesmo período

que a biópsia há correlação com o grau de lesão da mucosa. Em artigo recente, Barker et al³⁴ sugerem utilizar - se o anti-tTG como teste de triagem. Observam que crianças com níveis acima de 20 U e menores que 100U necessitam realizar biópsia, porque esses níveis têm menor precisão para diagnosticar DC. Níveis acima de 100U relacionam-se a alterações histológicas da DC, e os autores entendem que esses pacientes não necessitam de biópsia, o que reduz custos. Embora seja uma sugestão importante, particularmente para locais de recursos escassos, o estudo requer ampliação e comprovação de sua reprodutibilidade.

Na prática clínica é possível que o desempenho dos testes seja pior do que nas pesquisas por estas razões: a definição de positivo é variável, podendo afetar a sensibilidade e especificidade deles; pode haver diferenças entre a população selecionada para pesquisa da prática clínica, capaz de provocar resultados não representativos; utiliza-se a biópsia para diagnosticar a DC, mas a gravidade das lesões histológicas e a experiência do patologista têm impacto no diagnóstico correto; o número, tamanho e local da biópsia e a interpretação da histologia podem diferir²⁰.

Para que o uso dos testes sorológicos seja racional, precisa-se compreender sua sensibilidade e sua especificidade. Não há standardização de testes sorológicos em laboratórios comerciais, e a definição de positivo é variável, o que lhes afeta a sensibilidade e especificidade. Como teste de triagem, procura-se identificar todo caso potencial por meio da redução dos valores dos pontos de corte, otimizando a sensibilidade³⁴. Quando eles são elevados, a especificidade e o VPP são aumentados. Wong et al²² sugerem que o ponto de corte do fabricante seja revalidado pelo laboratório, utilizando amostras de sangue da população estudada, modificação que interfere nos resultados, melhora a especificidade e o VPP.

Devem ser consideradas algumas possibilidades em crianças que apresentam anti-tTG positivo sem alterações histológicas características de DC: ocorrência de um falso positivo; não observação das alterações histológicas pelo patologista; amostra biopsiada de má qualidade; anti-tTG positivo com biópsia verdadeiramente normal representando estágio inicial da doença (latente), com apenas soropositividade, antes da lesão da mucosa²⁰.

A DC era considerada rara no Brasil, havendo carência de estudos de sua prevalência. BE como apresentação clínica da doença começou a ser pensada nos últimos anos^{9,12,35,36}. Na população de baixa renda, a BE é muitas vezes atribuída a sua condição de vida e à desnutrição crônica. O ambiente tem sua influência no crescimento bem estabelecida^{2,7,37-40}. Sabe-se que condições precárias de vida e desnutrição crônica são estímulos negativos, a desnutrição determinada pela pobreza tem no retardo do crescimento o seu reflexo mais evidente^{7,37,40}.

Em população de Porto Alegre⁷ foi observada maior prevalência de retardo do crescimento em famílias que apresentam menor escolaridade materna, *renda per capita* menor que 0,8 salário mínimo, inadequadas condições de moradia, crianças com menor peso ao nascer, hospitalizações no primeiro ano de vida e filhos de mães com idade inferior a 20 anos. Na Paraíba³⁷, pesquisa observou déficit de crescimento bastante acentuado, ao se comparar peso e estatura de crianças às curvas de referências nacional e internacional, justificado pela má nutrição crônica secundária a fatores socioeconômicos. O prejuízo da desnutrição não se restringe à estatura final do indivíduo determinada pela pobreza. Ao persistir por longos períodos na infância pode alterar comportamentos, afetar desenvolvimento, e diminuir a capacidade de trabalho na vida adulta^{39,40}.

A doença celíaca atinge também esses pacientes e pode agravar a desnutrição. Em pesquisa anteriormente realizada no IMIP a soroprevalência da DC foi de 1,9%, considerando anticorpos anti-tTG e AAE positivos⁴¹. Os números são elevados quando comparados com pesquisas realizadas em outros países, em que a frequência estimada da DC na população variou de 0,3 - 2%²⁸. Fez-se a coleta num hospital pediátrico de referência no Estado de Pernambuco, fato que pode favorecer um viés de prevalência, pois nesses serviços existem pessoas sem diagnóstico, sob investigação de quadros clínicos atribuíveis à DC (anemia, baixa estatura e dor abdominal)⁴¹.

Na presente pesquisa a soropositividade para o anti-tTG foi 3,8%, caindo a 1,28% ao se considerar o anti-tTG e o AAE. Não foi possível realizar as biópsias desses pacientes, importantes para serem observados os níveis do anti-tTG e sua relação com as alterações histológicas. Existe uma moderada evidência que a

DC é mais prevalente em crianças com BE²⁰. Nelas, testes sorológicos identificaram entre 8-10% de doentes celíacos. No entanto, comparar a literatura existente é dificultoso devido aos diferentes métodos utilizados. No Brasil, Queiroz et al¹² encontraram prevalência de 4,7% com o AAE seguido de biópsia endoscópica, enquanto Oliveira et al⁹ não observaram celíacos ao dosar anticorpos anti-gliadina (IgA e IgG) e biópsia jejunal perioral. Na literatura mundial ^{11,13-18} a prevalência varia (1,7%-59,1%) dependendo de como a pesquisa é realizada. Nos estudos que constataram prevalências mais elevadas, crianças foram inicialmente pesquisadas em causas endócrinas de BE, antes de realizar a sorologia para DC, que tornou a amostra mais selecionada¹⁶⁻¹⁸.

Os pacientes pesquisados neste estudo não apresentavam queixas gastrointestinais e não havia diferença importante entre os soronegativos e os positivos. As maiores queixas entre os pacientes foram dificuldade de ganhar peso e altura e uma história anterior de anemia, inespecíficas e poderiam ser justificadas pela má-nutrição. Os resultados das biópsias colaborarão para se avaliar o desempenho do anti-tTG como teste de triagem nesses pacientes.

A doença celíaca deve ser lembrada como causa de BE, inclusive na população mais carente, e sempre deve fazer parte da investigação diagnóstica. Importante salientar que os testes sorológicos não são realizados na rede SUS de Pernambuco, causando prejuízo ao diagnóstico.

Sendo assim, concluímos que o presente estudo não esgota o tema proposto, dado que a amostra é oriunda da rede pública de saúde, cuja grande maioria de pessoas tem baixa condição socioeconômica, dificultando extrapolar os dados para outras populações.

Referências bibliográficas

1. Longui, CA. Crescimento. In: Monte, O. et al. **Endocrinologia para o Pediatra**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998: 3-10.
2. Zeferino AMB, Barros AA, Bettiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do Crescimento. **J Pediatr (Rio J)**. 2003; 79 (Supl.1): S23-S32.
3. Motta MEFA, Silva GAP. Desnutrição e obesidade em crianças: delineamento do perfil de uma comunidade de baixa renda. **J Pediatr (Rio J)**. 2001; 77(4): 288-293.
4. Setian, N. Crescimento. In: Damiani, D. (Coord.); Marcondes, E et al. (Editor). **Manual de Endocrinologia Pediátrica**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 1996: 15-29.
5. Rosembloom, AL.; Vilar, L. Investigação da Criança com Baixa Estatura. In: Vilar, L. et al. **Endocrinologia Clínica**. 2. ed. Recife: Medsi, 2001: 143-163.
6. Marcondes E, Setian N, Carraza FR. Desenvolvimento físico (crescimento) e funcional da criança. In Marcondes E, Vaz FC, Ramos JA, Okay Y. **Pediatria Básica** 9 ed. São Paulo: Servier, 2002:23-35.
7. Aerts D, Drachler ML, Giugliani ERJ. Determinants of growth retardation in Southern Brazil. **Cad Saude Publica**.2004; 20(5): 1182-1190.
8. Monte CMG. Desnutrição: um desafio secular à nutrição infantil. **J Pediatr (Rio J)**. 2000; 76 (Supl.3): S285-S297.
9. Oliveira MCLA, Reis FJC, Chagas AJ, Brasileiro G, Bahia M, Silva LD, et al. Estudo de doenças de má absorção intestinal como causa de baixa estatura monossintomática. **J Pediatr (Rio J)**. 1998; 74 (3): 213-216.

10. Murray, JA. The widening spectrum of celiac disease. **Am J Clin Nutr**; 69 (3);354-65,1999.
11. Rossi TM, Albin CH, Kumar V. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. **J Pediatr**. 1993, 123(2): 262-264.
12. Queiroz MS, Nery M, Cançado EL, Gianella-Neto D, Liberman B. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. **Braz J Med Biol Res**. 2004; 37: 55-60.
13. Stenhammar L, Fällström SP, Jansson G, Jansson U, Lindberg T. Coeliac disease in children of short stature without gastrointestinal symptoms. **Eur J Pediatr**. 1986; 145(3): 185-186.
14. Cacciari E, Salardi S, Lazzari R, Cicognani A, Collina A. Short stature and celiac disease: a relationship to consider even in patients with no gastrointestinal tract symptoms. **J Pediatr**. 1983; 103(5) : 708-711.
15. Tümer L, Hasanoglu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-stature children with no gastrointestinal symptoms. **Pediatr Int**. 2001; 43: 71-73.
16. Groll A, Candy DC, Preece MA, Tanner JM, Harries JT. Short stature as the primary manifestation of celiac disease. **Lancet**. 1980;2 (8204):1097-1099.
17. Rosenbach Y, Dinari G, Zahavi L, Nitzan M. Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children. **Clin Pediatr (Phila)**. 1986, 25(1): 13-16.

18. Bonamico M, Sciré G, Mariani P, Pasquino AM, Triglione P, Scaccia S, et al. Short Stature as the Primary Manifestation of Monosymptomatic Celiac Disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 1992; 14: 12-16.
19. Lebenthal E, Branski D. Serum Anti-Endomysial and Anti-Tissue Transglutaminase for Screening of Celiac Disease. **Isr Med Assoc J.** 2002; 4: 627-628.
20. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A. 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.** 2005; 40(1): 1-19.
21. Centers for Disease Control and Prevention. CDC growth charts: United States. Disponível em:< <http://www.cdc.gov/growthcharts>> Acesso em: 10 maio 2003.
22. Wong RCW, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody Elisa kits. **J Clin Pathol.** 2002; 55:488-494.
23. Baudon JJ, Johanet C, Absalon BY, Morgant G, Cabrol S, Mougenot JF. Diagnosing Celiac Disease. **Arch Pediatr Adolesc Med.** 2004; 158: 584-588.
24. Carroccio A, Vitale G, Prima LD, Chifari N, Napoli S, Russa CL, et al. Comparison of Anti- Transglutaminase ELISAs and an Anti-Endomysial Antibody Assay in the Diagnosis of Celiac Disease: A Prospective Study. **Clin Chem.** 2002; 48(9): 1546-1550.
25. Murdock AM, Johnston SD. Diagnostic Criteria for celiac disease: time for change? **Eur J Gastroenterol Hepatol.** 2005; 17: 41-43.

26. Chan A, Butzner D, McKenna R, Fritzler MJ. Tissue Transglutaminase Enzyme-Linked Immunosorbent Assay as a Screening Test for Celiac Disease in Pediatric Patients. **Pediatrics**. 2001; 107 (1): E8.
27. Hill ID. What Are the Sensitivity and Specificity of Serologic Tests for Celiac Disease? Do Sensitivity and Specificity Vary in Different Populations? **Gastroenterology**. 2005; 128: S25-S32.
28. Hoffenberg EJ. Should All Children Be Screened for Celiac Disease? **Gastroenterology**. 2005; 128: S98-S103.
29. Murray JA, Herlein J, Mitros F, Goeken JA. Serologic Testing for Celiac Disease in the United States: Results of a Multilaboratory Comparison Study. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.** 2000; 7(4): 584-587.
30. Kwiecien J, Karczewska K, Lukasik M, Kasner J, Dyduch A, Zabka A, et al. Negative results of antiendomysial antibodies: long term follow up. **Arch Dis Child**. 2005; 90: 41-42.
31. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative Celiac Disease: Increased Prevalence with Lesser Degrees of Villous Atrophy. **Dig Dis Sci**. 2004; 49(4): 546-550.
32. Ozgenc F, Aksu G, Aydogdu s, Akman S, Genel F, Kutukculer N, et al. Association Between Anti-endomysial Antibody and Total Intestinal Villous Atrophy in Children with Coeliac Disease. **J Postgrad Med**. 2003; 49(1): 21-24.
33. Tursi A, Brandimarte G, Giogetti GM. Prevalence of Antitissue Transglutaminase Antibodies in Different Degrees of Intestinal Damage in Celiac Disease. **J Clin Gastroenterol**. 2003; 36(3): 219-221.

34. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? **Pediatrics**. 2005; 115 (5): 1341-1346.
35. Guandalini S. Celiac Disease in the New World. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 2000; 31: 381-386.
36. Mandal A, Mayberry J. How Common Is Celiac Disease in South America? **AM J Gastroenterol**. 2000; 95 (3): 579-580.
37. Benigna MJC, Dricot J, d'Ans CD. Crescimento e Estado Nutricional de Crianças de 0-11 Anos, Estado da Paraíba (Nordeste Brasileiro). **Rev. Saude Publica**. 1987; 21(6) : 480-489.
38. Vieira MFA, Solymos GMB, Souza MHN, Ferrari AA, Unegbu H, Sawaya AL. Avaliação do padrão de recuperação nutricional de crianças desnutridas atendidas no centro de recuperação e educação nutricional. **Rev Assoc Med Bras**. 1998; 44(4) : 294-300.
39. Anjos L A. Índices Antropométricos e Estado Nutricional de Escolares de Baixa Renda de um Município do Estado do Rio de Janeiro (Brasil): um Estudo Piloto. **Rev. Saude Publica**. 1989; 23: 221-229.
40. Lei DLM, Chaves SP, Lerner BR, Stefanini MLR. Retardo do Crescimento Físico e Aproveitamento Escolar em Crianças do Município de Osasco, São Paulo, **Brasil. Cad. Saude Publ**. 1995;11(2) : 238-245.
41. Trevisiol C, Brandt KG, Silva GAP, Crovella S, Ventura A. High Prevalence of Unrecognized Celiac Disease in an Unselected Hospital Population in North-Eastern Brasil (Recife, Pernambuco). **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 2004; 39(2): 214-215.

4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS



4 – Considerações finais

A baixa estatura sem sintomas gastrointestinais é uma forma de apresentação clínica da doença celíaca, ocorrendo anormalidades no eixo endocrinológico do crescimento e no metabolismo ósseo. Sabe-se que o diagnóstico precoce e o início da dieta isenta de glúten é capaz de normalizar este eixo endocrinológico e recuperar a massa óssea, favorecendo o *catch up* do crescimento. O mecanismo fisiopatológico que desencadeia as alterações permanece obscuro, existe a hipótese de que ocorra envolvimento de mecanismos imunológicos, auto-anticorpos e interleucinas na gênese da osteopenia e das modificações endócrinas. No entanto, é necessário maior número de estudos nessa área.

A baixa estatura deve ser explicada dentro de um modelo de multicausalidade, sendo importante analisar a criança não apenas sob o ponto de vista orgânico, mas também ambiental. Apesar do ambiente ter sua influência no crescimento bem estabelecida, na população de baixa renda a baixa estatura não deve ser atribuída apenas a sua condição de vida e à desnutrição crônica. O paciente deve ser avaliado em todos os aspectos e a doença celíaca deve ser pensada como causa de baixa estatura, inclusive nesta população, devendo sempre fazer parte da investigação diagnóstica.

No estudo exploratório foi observado que a soropositividade para doença celíaca nas crianças e adolescentes com baixa estatura da rede pública de saúde de Pernambuco é semelhante à de outros locais. No entanto, estudos mais

amplos são necessários para definir a prevalência da doença celíaca nesta população.

Fica o alerta para os pediatras e endocrinologistas que a baixa estatura pode ser a única manifestação da doença celíaca, sem queixas gastrointestinais, inclusive na população mais carente. Sendo importante salientar que, infelizmente até o momento, os testes sorológicos não são realizados na rede SUS de Pernambuco o que prejudica o diagnóstico.

5 - ANEXOS



5 – Anexos

ANEXO I – Protocolo de investigação

ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**ANEXO III – Parecer de aprovação do Comitê de Ética do Instituto
Materno Infantil Prof. Fernando Figueira**

ANEXO I - Protocolo de investigação

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO

SOROPREVALÊNCIA DOS MARCADORES DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BAIXA ESTATURA ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DE PEDIATRIA GERAL DO INSTITUTO MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO

Nºquestionário: _____ Número do SAME _____ Nome: _____ Endereço: _____ Fone _____ Cidade _____ Estado _____ Data Nascimento: ____/____/____ 1.Sexo: fem 1 ☐ masc 2 ☐ 2.Idade: _____ anos (meses)	Nquest _____ Sex ____ Id ____
CONDIÇÕES SÓCIO-ECONÔMICAS 3.Idade materna: _____ anos 4.Escolaridade materna: ☐ 1.primeiro grau completo ☐ 2.primeiro grau incompleto ☐ 3.segundo grau completo ☐ 4. segundo grau incompleto ☐ 5.terceiro grau completo ☐ 6.terceiro grau incompleto ☐ 7.analfabeto 5.Renda familiar: _____ ☐ 1.Até 2 SM ☐ 2.mais de 2 à 3 SM ☐ Não sabe informar ☐ 3.mais de 3 à 5 SM ☐ 4.mais de 5 à 6 SM ☐ 5.mais de 6 SM 6.Nº de habitantes: _____ 7.Paredes: ☐ 1.alvenaria/tijolo ☐ 2.taipa c/reboco ☐ 3.taipa s/reboco ☐ 4.tijolo+taipa ☐ 5.madeira ☐ 6.outro _____ 8.Abastecimento de água: Com canalização interna Sem canalização interna ☐ 1.rede geral ☐ 5.rede geral ☐ 2.poço ou nascente ☐ 6.poço ou nascente	Idmae _____ Escmae _____ Renda ____ Nhab ____ Pared ____ Abastec _____

☐ 3.chafariz	☐ 7.chafariz	
☐ 4.outro_____	☐ 8.outro_____	
9.Esgotamento sanitário:		Esgoto_____
☐ 1.sanitário ligado à rede ☐ 2.sanitário ligado à fossa c/ tampa		
☐ 3.sanitário ligado à fossa rudimentar ☐ 4.outro_____		
10.Destino do lixo:		Lixo_____
☐ 1.coletado ☐ 2.enterrado ☐ 3.queimado		
☐ 4.colocado em terreno baldio ☐ 5.outro_____		
11.Cômodos:		Cômodo_____
Total_____ Servindo de dormitório:_____		Dorm_____
12.Iluminação elétrica: ☐ 1.tem ☐ 2.não tem		Luz_____
13.Rádio: ☐ 1.tem ☐ 2.não tem		Rádio_____
14. Televisão: ☐ 1.tem ☐ 2.não tem		TV_____
15.Geladeira: ☐ 1.tem ☐ 2.não tem		Gelad_____
16.Fogão a gás: ☐ 1.tem ☐ 2.não tem		Fogão_____

SINTOMATOLOGIA	
17. Na sua opinião as fezes do seu filho são normais? ☐ 1. sim ☐ 2. não Se sim, passe para a pergunta 26	Fezes____
18. Se ele tem fezes amolecidas, na sua opinião, isto acontece há muito tempo (crônico)? ☐ 1. sim ☐ 2. não ☐ 3. não sabe informar ☐ 4. não se aplica	Diarréia____
19. Seu filho apresenta fezes secas? ☐ 1. sim, às vezes ☐ 2. sim, com frequência ☐ 3. não ☐ 4. não sabe informar ☐ 5. não se aplica	Fezes seca____
20. Seu filho apresenta fezes endurecidas? ☐ 1. sim, às vezes ☐ 2. sim, com frequência ☐ 3. não ☐ 4. não sabe informar ☐ 5. não se aplica	Fezes duras____
21. Seu filho apresenta dor ou dificuldade para evacuar? ☐ 1. sim, às vezes ☐ 2. sim, com frequência ☐ 3. não ☐ 4. não sabe informar ☐ 5. não se aplica	Dor evac____
22. Na sua opinião seu filho se queixa de dores na barriga? ☐ 1. sim, às vezes ☐ 2. sim, com frequência ☐ 3. não ☐ 4. não sabe informar ☐ 5. não se aplica	Dor abd____
23. Seu filho apresenta a barriga inchada, distendida e com muitos gases? ☐ 1. sim, às vezes ☐ 2. sim, com frequência ☐ 3. não ☐ 4. não sabe informar ☐ 5. não se aplica	Dist abd____
24. Seu filho apresenta muitas aftas na boca? ☐ 1. sim, às vezes ☐ 2. sim, com frequência ☐ 3. não ☐ 4. não sabe informar ☐ 5. não se aplica	Aftas____
25. Na sua opinião seu filho tem dificuldade para ganhar peso? ☐ 1. sim ☐ 2. não ☐ 3. não sabe informar	Def peso____

26. Seu filho tem dificuldade para crescer? ☐ 1.sim ☐ 2.não ☐ 3.não sabe informar 27.A senhora acha que seu filho é muito irritado, chora com facilidade, sendo difícil de consolar? ☐ 1.sim, às vezes ☐ 2.sim, com frequência ☐ 3.não ☐ 4.não sabe informar ☐ 5.não se aplica 28.Seu filho já teve anemia? ☐ 1.sim ☐ 2.não ☐ 3.não sabe informar 29.Se sim, esta anemia foi de difícil tratamento tendo necessitado repetir a medicação? ☐ 1.sim ☐ 2.não ☐ 3.não sabe informar ☐ 4.não se aplica 30.Tem alguém na família com doença celíaca? ☐ 1.sim ☐ 2.não ☐ 3.não sabe informar	Defcresc_____ Irritab_____ Anem_____ Anemcro____ Dçafam_____
EXAME FÍSICO Classificar os itens 31, 32 e 33 em cruzes (de uma à cinco) conforme o exame físico: 31.Palidez: _____ 32.Sinais de desnutrição: Cabelos _____ Tecido celular subcutâneo _____ Atrofia de musculatura glútea: _____ 33.Distensão abdominal: _____ 34.Peso= _____ 35.Estatura= _____ 36.IMC: _____ 37.Sorologia para doença celíaca: _____	Palidez_____ Desnut_____ Distabd_____ Peso_____ Altura_____ IMC_____ Sorologia_____

Anexo II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

SOROPREVALÊNCIA DOS MARCADORES DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BAIXA ESTATURA ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DE PEDIATRIA DO INSTITUTO MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO

Responsável pelo projeto: Dra Ana Carla Gueiros

Estamos realizando uma pesquisa sobre a presença de baixa estatura devido à doença celíaca em crianças e adolescentes. Esta pesquisa foi avaliada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP. A doença celíaca é uma doença onde há alergia ao glúten. O glúten está presente nos alimentos mais comuns, como no pão, no arroz, na aveia. Hoje se sabe que a doença celíaca muitas vezes acontece só apresentando dificuldade para crescer.

Com sua autorização, gostaríamos de utilizar 5 ml do sangue coletado de seu filho e realizar um exame para Doença Celíaca.

Se seu filho tiver o exame positivo para doença celíaca ele será encaminhado ao Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP para continuar a investigação e orientação quanto ao tratamento e à alimentação sem glúten.

O nome de seu (sua) filho (a) não será revelado em nenhum momento da pesquisa.

Se não desejar que seu (sua) filho (a) participe da pesquisa ele (a) continuará a receber o mesmo atendimento que sempre recebeu no ambulatório de pediatria do IMIP.

Eu li, compreendi e autorizo que seja realizado o exame de sangue para Doença Celíaca na amostra de sangue colhida do meu (minha) filho

(a) _____

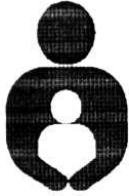
Concordo que os dados obtidos sejam utilizados para pesquisa.

Recife, __ / __ / __ .

(Assinatura do responsável)

Testemunha (em caso de responsável analfabeto)

ANEXO III - Aprovação de aprovação do Comitê de Ética do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira



INSTITUTO MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO

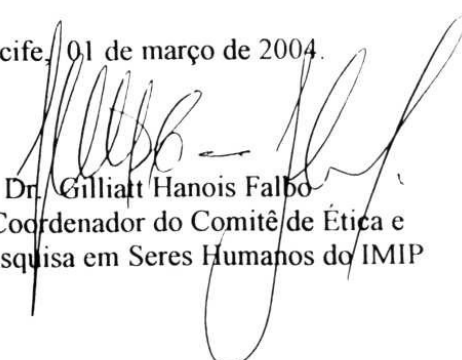
DEPARTAMENTO DE PESQUISA

COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS

DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa de **Ana Carla Lins Neves Gueiros** intitulado: **“Soroprevalência dos marcadores sorológicos da doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura atendida no ambulatório geral de pediatria do Instituto Materno Infantil de Pernambuco”** foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, em sua reunião em 01 de março de 2004.

Recife, 01 de março de 2004.


Dr. Gilliat Hanois Falbo
Coordenador do Comitê de Ética e
Pesquisa em Seres Humanos do IMIP