




## **Manifestações clínicas, comorbidades e abordagens terapêuticas da doença celíaca na pediatria: Uma revisão sistemática**

 <https://doi.org/10.56238/levv15n39-114>

**Glauca Mangili Lara**

Graduada em Medicina

Universidade Estácio de Sá – Rio de Janeiro

E-mail: glara.m@hotmail.com

**Maria Eugênia Alves Martins de Araújo Tristão**

Médica Pediatra, Pós Graduada em Cuidados Paliativos Pediátricos, UTI pediátrica e neonatal e Nutrição Pediátrica, atuando como docente do curso de Medicina

Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: Maria Eugênia\_059@hotmail.com

**Maria Júlia Faria Forti**

Graduando em Medicina

Universidade de Franca - UNIFRAN

E-mail: mariajfforti@hotmail.com

**Pedro Paulo Frias**

Graduando em Medicina

Universidade de Franca - UNIFRAN

E-mail: pedropaulofrias2019@gmail.com

**Carlos Eduardo Noronha de Paula**

Graduando em Medicina

Universidade de Franca - UNIFRAN

E-mail: cadu\_np@icloud.com

### **RESUMO**

**Objetivo:** O objetivo geral do presente estudo consiste em analisar a produção científica acerca da Doença Celíaca, buscando identificar as principais manifestações clínicas, bem como as principais comorbidades e os principais métodos utilizados no tratamento dessa patologia. **Metodologia:** É uma revisão sistemática focada em entender os aspectos principais da Doença Celíaca. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Quais são as manifestações clínicas, doenças associadas e o manejo da doença celíaca em pacientes pediátricos, com base nas evidências disponíveis na literatura científica?”. Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando três descritores combinados com o termo booleano “AND”. Isso resultou em 268 artigos. Sendo selecionado 17 artigos para compor a coletânea. **Resultados:** A Doença Celíaca (DC) é uma condição imunomediada que afeta o trato gastrointestinal e pode causar diversos sintomas, incluindo manifestações extra intestinais. O diagnóstico envolve testes sorológicos e biópsias, com a remoção do glúten sendo o único tratamento eficaz. A adesão rigorosa à dieta sem glúten é crucial para a recuperação, mas pode variar entre pacientes, impactando a saúde a longo prazo. **Conclusão:** A DC está associada a outras condições



autoimunes e genéticas, exigindo monitoramento regular e suporte contínuo para garantir o bem-estar dos pacientes.

**Palavras-chave:** Doença Celíaca, Pediatria, Manifestações Clínicas.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma enfermidade sistêmica imunomediada desencadeada pela ingestão de glúten e prolaminas em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada pela presença de várias combinações de danos no intestino delgado, presença de anticorpos específicos para doença celíaca, antígeno leucocitário humano (HLA)-DQ2 ou HLA-DQ8, e manifestações clínicas dependentes de glúten. O glúten refere-se a proteínas insolúveis de cereais, incluindo prolaminas encontradas no trigo (gliadinas), centeio (secalinas), cevada (hordeína) e aveia (aveninas). (HOUMICH; ADMOU, 2021) (SAHIN, 2021).

Estima-se que até 40% da população em geral seja portadora dos genes de suscetibilidade, mas a prevalência da doença celíaca é de apenas cerca de 1% da população em geral. A idade média no momento do diagnóstico é a escolar, que varia entre 6 e 9 anos, mas a doença pode ocorrer em qualquer momento, desde a primeira infância até a velhice. A soroprevalência da doença celíaca e a prevalência da doença celíaca comprovada por biópsia no mundo são de 1,4% e 0,7%, respectivamente. Sua prevalência varia dependendo de variações geográficas e étnicas. A prevalência mais elevada está na Europa (0,8%) e Oceania (0,8%), e a prevalência mais baixa está na América do Sul (0,4%). A prevalência da doença celíaca comprovada por biópsia foi 1,5 vezes maior em mulheres do que em homens, e a incidência de doença celíaca é duas vezes maior em crianças em comparação com adultos (SAHIN, 2021) (LUPU et al., 2023). A razão para essa diferença pode ser fatores genéticos [antígeno leucocitário humano (HLA) e genes não-HLA], fatores ambientais como consumo de trigo, idade na ingestão de glúten, infecções gastrointestinais, inibidor da bomba de prótons e uso de antibióticos, e a taxa de cesariana. (SAHIN, 2021) (TORUN et al., 2021).

A doença celíaca é mais prevalente nos chamados grupos de alto risco, como diabetes tipo 1 (1–12%); doença autoimune da tireoide (2–6%); síndrome de Down (2–6%); hepatite autoimune (3–7%), síndrome de Turner (4–5%); familiares de primeiro grau com doença celíaca (10–20%); indivíduos com anemia ferropriva (3–15%); pacientes com osteoporose (1–3%), e muitas outras condições clínicas. Além disso, a incidência de doença celíaca aumentou significativamente nos últimos 30 anos, de 2–3 para aproximadamente 9–13 novos casos por 100.000 habitantes por ano. Isto provavelmente reflete uma descoberta fortuita de formas não clássicas e assintomáticas. (HOUMICH; ADMOU, 2021)

A doença celíaca geralmente ocorre em indivíduos geneticamente predispostos que respondem a fatores ambientais desconhecidos com uma resposta imunológica que é subsequente desencadeada pela ingestão de glúten. Fatores ambientais, como a duração da exposição ao glúten, desempenham papéis importantes no desenvolvimento da doença celíaca. Os elementos-chave da doença celíaca, uma doença autoimune, são os genótipos genéticos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, fatores ambientais (ingestão de glúten) e autoantígeno para transglutaminase tecidual (tTG), que são conhecidos por desempenhar

um papel importante na patogênese. Além da suscetibilidade genética e da exposição ao glúten, a perda da função da barreira intestinal, a resposta imune inata pró-inflamatória induzida pelo glúten, a resposta imune adaptativa inadequada e o microbioma intestinal desequilibrado parecem ser componentes da autoimunidade da doença celíaca. Mais de 99% dos pacientes celíacos possuem HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 em comparação com 40% na população em geral (SAHIN, 2021) (SUN et al., 2024).

Este artigo de revisão sistemática visa compilar e analisar as evidências científicas sobre as manifestações clínicas e o manejo da Doença Celíaca, bem como suas principais complicações. O objetivo é fornecer uma visão abrangente e atualizada, que sintetize o conhecimento existente e identifique lacunas na pesquisa, orientando futuras investigações e práticas clínicas. A análise aprofundada das evidências pretende ser um recurso útil para profissionais de saúde, pesquisadores e acadêmicos, contribuindo para a melhoria das abordagens diagnósticas e terapêuticas

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos acerca da Doença Celíaca no paciente pediátrico, bem como demonstrar as principais doenças associadas ao quadro. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são as manifestações clínicas, doenças associadas e o manejo da doença celíaca em pacientes pediátricos, com base nas evidências disponíveis na literatura científica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados quatro descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Celiac Disease , Pediatrics, Clinical Diagnosis e Signs and Symptoms. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: (Celiac Disease) AND (Pediatrics); (Celiac Disease) AND (Pediatrics) AND (Clinical Diagnosis) e (Celiac Disease) AND (Pediatrics) AND (Signs and Symptoms) . Desta busca foram encontrados 268 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 268 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 24 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 17 estudos para compor a coletânea.

### 3 DISCUSSÃO

A doença celíaca (DC) é uma enfermidade sistêmica imunomediada, caracterizada por um padrão variável de manifestações clínicas no trato gastrointestinal e extraintestinal, mas é claramente definida pela presença de uma enteropatia atrófica (intestino delgado) dependente de glúten, juntamente com um painel sorológico consistente através da positividade para anticorpo antitransglutaminase tecidual e/ou anticorpo antiendomísio. A DC está envolvida na infecção do trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado. A reação inflamatória persistente é desencadeada pelo consumo de produtos que contêm glúten (como trigo, cevada e centeio) e desaparece quando o glúten é removido da dieta (PODDIGHE; KUSHUGULOVA, 2021) (JAFARI et al., 2024).

O glúten, como já foi mencionado, representa outra condição necessária para a indução da DC. Como uma mistura de proteínas, os principais componentes do glúten são a gliadina e a gluteína. A gliadina é o principal antígeno desencadeador da DC através de seus componentes glutamina e prolina. Quando esses peptídeos ricos em prolina chegam ao intestino delgado, eles apresentam um período de degradação mais longo, aumentando a chance de ativar uma resposta imunológica. Uma vez que as respostas inatas e adaptativas são ativadas, as consequências são a infiltração de células inflamatórias e a promoção de células T CD8 citotóxicas. Dessa forma, surgem atrofia das vilosidades da mucosa, hiperplasia das criptas e disfunção da barreira intestinal. Essas alterações implicam na promoção de bactérias patogênicas, no aumento da capacidade de translocação e na permeabilidade intestinal, características patognomônicas da doença celíaca (LUPU et al., 2023) (LUPU et al., 2024).

A DC é uma doença complexa desencadeada por diversos fatores, incluindo elementos genéticos e ambientais. Em pessoas com predisposição genética por exemplo, a presença de genes HLA como HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, quando ocorre a exposição desses indivíduos ao glúten e a elementos ambientais, isso provoca a ativação de suas respostas imunes inatas e adaptativas. A origem genética desempenha um papel crucial na predisposição à DC. O haplótipo HLA-DQ2 (DQA10501-DQB10201) está presente na maioria dos indivíduos afetados pela DC (90%), enquanto o haplótipo HLA-DQ8 (DQA10301-DQB10302) é encontrado em 5% desses casos, que carregam pelo menos um dos dois alelos DQ2, especialmente DQB1\*0201. Ambos os haplótipos estão envolvidos no desenvolvimento da DC e são expressos na superfície das APCs. Essas células apresentam forte afinidade por peptídeos desamidados derivados do glúten, que se ligam e se apresentam às células T CD4 no suburotélito, iniciando a cascata inflamatória, que é uma função da DC. Autoanticorpos contra TG2, especificamente anti-TG2 e anti-EMA, são responsáveis pela desaminação do glúten em pacientes com DC. Contudo, a alteração mais importante é o dano intestinal, muitas vezes caracterizado por atrofia das vilosidades, uma característica científica na maioria dos casos de DC (JAFARI et al., 2024).

Em relação aos fatores que podem precipitar a ocorrência de autoimunidade e doença celíaca, evidencia-se que há um aumento no seu risco proporcional a cada grama de glúten consumido por dia. Outra variável é representada pelo tipo de nascimento, processo fisiológico que pode deixar marcas no rumo futuro da criança, aumentando a incidência de determinadas doenças (infecções do trato respiratório, asma, obesidade, transtornos do espectro autista, déficits de atenção ou atrasos no desenvolvimento neuropsíquico). Esse aspecto é geralmente atribuído a um desenvolvimento incompleto da microbiota infantil em bebês nascidos por cesariana. A isso se somam aspectos particulares dos primeiros anos de vida. No entanto, os dados relativos ao impacto da cesariana, da amamentação ou da idade de introdução do glúten na dieta no aumento do risco de DC são contraditórios (LUPU et al., 2024).

Há evidências crescentes de que as dietas "ocidentais" (ricas em proteína animal e alimentos processados) promovem a inflamação através da modulação direta ou indireta do sistema imunológico, enquanto uma dieta "prudente" ou "mediterrânea" (rica em vegetais e grãos, com baixo consumo de alimentos processados e açúcares adicionados) demonstrou propriedades anti-inflamatórias, que podem se estender a um efeito protetor no desenvolvimento de DC em crianças (CHANG et al., 2022).

Os sintomas geralmente ocorrem em crianças após a ingestão de grãos contendo glúten entre 4 e 24 meses. Pode haver um atraso ou período latente entre a ingestão de glúten e o início dos sintomas. O termo "DC clássica" é utilizado quando sintomas associados à má absorção, como diarreia, distensão abdominal, perda de peso ou falha de crescimento, estão presentes, enquanto "DC não clássica" é empregado para todos os outros sintomas (CHANG et al., 2022). As manifestações extraintestinais comuns são retardo de crescimento, baixa estatura, anemia crônica, osteopenia, osteoporose, puberdade retardada, defeito no esmalte dentário, irritabilidade, fadiga crônica, neuropatia, artrite, artralgia, amenorreia e aumento das enzimas hepáticas (SAHIN, 2021).

Os sintomas geralmente são diferentes em bebês e em crianças mais velhas. A tríade clássica de sintomas da DC, como diarreia, distensão e dor abdominal, é mais frequente em crianças mais novas, enquanto, com o aumento da idade, os sintomas atípicos tornam-se mais comuns. Se o diagnóstico for tardio, podem ser observados atrasos no crescimento, irritabilidade e desnutrição grave. Sintomas gastrointestinais como diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, distensão abdominal, perda de peso e constipação podem ocorrer em crianças mais velhas, dependendo da quantidade de ingestão de glúten. Manifestações gastrointestinais, como diarreia, são observadas em aproximadamente 50% dos pacientes com doença celíaca (SAHIN, 2021) (SCAPATICCI et al., 2023).

As manifestações clínicas podem ser leves ou ausentes (com apenas uma leve elevação das transaminases) ou podem ser caracterizadas por um envolvimento extra-intestinal de qualquer parte do corpo (alopecia, dermatite herpetiforme), incluindo o sistema nervoso. Achados extra-intestinais são observados em até 60% dos pacientes celíacos pediátricos. A baixa estatura é o achado mais comum

em crianças. Foi relatado que 10%-47,5% dos pacientes pediátricos celíacos apresentam baixa estatura no momento do diagnóstico. 19% a 59% das causas não endocrinológicas de baixa estatura são relatadas como doença celíaca. Iniciar uma dieta sem glúten no período inicial provoca rápido crescimento e recuperação de peso, especialmente nos primeiros 6 meses. A altura alvo geralmente é alcançada dentro de 3 anos após o diagnóstico. Se a altura alvo não for atingida apesar de uma dieta rigorosa sem glúten, uma avaliação endocrinológica deve ser feita para descartar deficiência de hormônio do crescimento (SAHIN, 2021) (SABINO et al., 2020).

O hipogonadismo em meninas e a puberdade tardia em meninos devido à resistência androgênica são achados comuns em pacientes celíacos pediátricos não diagnosticados ou não tratados. A puberdade tardia é observada em 10%-20% dos pacientes celíacos. Geralmente, o desenvolvimento da puberdade ocorre dentro de 6 a 8 meses após o início de uma dieta sem glúten. Se a puberdade tardia persistir, o paciente deve ser encaminhado à endocrinologia pediátrica para avaliação adicional de outros distúrbios do sistema reprodutivo (SAHIN, 2021).

A dermatite herpetiforme (DH) é uma afecção cutânea crônica, pruriginosa e provocada pelo glúten, caracterizada por depósitos granulares subepidérmicos de IgA, levando principalmente a lesões papulovesiculares. Ligações entre DC e DH surgiram nas últimas décadas: o desaparecimento da erupção cutânea em uma dieta isenta de glúten (DIG), a ocorrência de ambas as condições dentro das famílias e a sobreposição do antígeno leucocitário humano (HLA). Aproximadamente 85% dos pacientes com DH de origem caucasiana são portadores de HLA-DQ2, enquanto a maioria dos outros é portadora de HLA-DQ8. Embora a DH não seja incomum entre adolescentes, raramente é observada antes da puberdade, sendo a maioria das crianças diagnosticada entre as idades de 2 e 7 anos. O quadro clínico da DH é caracterizado por lesões papulovesiculares e placas urticariformes, que coçam intensamente e são distribuídas simetricamente, afetando tipicamente as superfícies extensoras (cotovelos, joelhos e nádegas). Como as lesões são fortemente pruriginosas, as vesículas típicas raramente são aparentes, pois se transformam em escoriação. A DH apresenta-se de forma semelhante em crianças e adultos; no entanto, as crianças podem apresentar achados cutâneos incomuns, como envolvimento solitário, lesões hemorrágicas nas palmas das mãos e plantas dos pés, bem como pápulas/nódulos dérmicos profundos e lesões faciais. Púrpura acral e petéquias são um achado comum entre pacientes com DH e podem até indicar uma doença em estágio inicial: essas lesões cutâneas hemorrágicas afetam principalmente os dedos das mãos e dos pés e são chamadas de púrpura digital (PERSECHINO et al., 2021).

O processo de absorção de ferro se desenvolve principalmente no duodeno proximal. Esta porção do intestino é normalmente destruída na doença celíaca (DC), resultando em uma redução na absorção de ferro e subsequente anemia por deficiência de ferro (ADF). De fato, a manifestação extra-intestinal (MEI) mais frequente da DC é a ADF, com uma prevalência entre 12 e 82% em pacientes

com novo diagnóstico de DC. Foi relatado que 84% dos pacientes pediátricos celíacos apresentam recuperação completa da anemia por deficiência de ferro com uma dieta rigorosa sem glúten e terapia de suplementação de ferro dentro de 12-24 meses (FREEMAN, 2015) (SAHIN, 2021).

A doença concomitante mais comum é o DM tipo 1, uma vez que possui fatores genéticos e mecanismos patogênicos comuns com a doença celíaca. O HLA-DQ2 está presente em aproximadamente 90%-95% dos pacientes celíacos e em 50% dos pacientes com DM tipo 1, mas o HLA-DQ8 é detectado em aproximadamente 10% dos pacientes celíacos e em aproximadamente 70% dos pacientes com DM tipo 1. Numa revisão sistemática, a prevalência da doença celíaca em pacientes com DM tipo 1 foi relatada como sendo aproximadamente seis vezes maior do que na população em geral. A prevalência da doença celíaca foi relatada como sendo de 2,4% a 16,4% em crianças com DM tipo 1. Há consenso sobre o rastreio inicial da doença celíaca em pacientes com DM recém-diagnosticados, mas não está claro quando e com que frequência fazer o rastreio da doença celíaca e iniciar uma dieta isenta de glúten em pacientes assintomáticos. Tem sido recomendado que o teste de rastreio para DC seja realizado no momento do diagnóstico de DM tipo 1 e depois a cada 2 anos. Numa outra revisão, foi recomendado que as crianças diagnosticadas com DM tipo 1 deveriam ser rastreadas para doença celíaca uma vez por ano durante os primeiros 5 anos. Em outros estudos, foi recomendado que os testes sorológicos de triagem para doença celíaca sejam realizados nos primeiros 2 anos quando o diagnóstico é feito, depois 5 anos após o diagnóstico e se houver algum sintoma sugestivo de DC. Como 58%-85% dos pacientes com DM tipo 1 diagnosticados com DC são assintomáticos, o diagnóstico precoce da DC é muito importante para prevenir complicações a longo prazo, como retardo de crescimento, osteopenia, infertilidade e malignidade (SAHIN, 2021).

Há boas evidências de que as doenças autoimunes da tireoide estão associadas à doença celíaca. A prevalência da doença celíaca em pacientes com tireoide autoimune é encontrada em 3,0%-4,8%. Existe uma estreita relação entre a síndrome de Down e a doença celíaca. A prevalência da doença celíaca em pacientes com diagnóstico de síndrome de Down é relatada como sendo de 5% a 12%. A Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição e a Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) recomendam testes de triagem para doença celíaca em crianças com síndrome de Down devido ao risco aumentado de desenvolver doença celíaca. Num estudo realizado em 2020, envolvendo 1.317 pacientes pediátricos com síndrome de Down com 3 anos ou mais, a prevalência da doença celíaca foi de 9,8% em crianças com síndrome de Down. Se o teste de rastreio da doença celíaca não for realizado, o diagnóstico da doença celíaca é negligenciado ou tardio em 82% dos pacientes com síndrome de Down, causando assim um aumento da morbidade (SAHIN, 2021).

No que diz respeito à Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), >2,5% dos pacientes com AIJ foram diagnosticados com DC; no entanto, a prevalência de DC em pacientes com AIJ pode ser ainda maior



(>3–3,5%) devido a diversas limitações do estudo que poderiam ter subestimado o diagnóstico de DC em uma extensão variável. Portanto, a triagem sorológica para DC em crianças afetadas por AIJ poderia ser recomendada devido ao aumento da prevalência de DC nesses pacientes (em comparação com a população pediátrica em geral) e porque esses pacientes com AIJ diagnosticados com DC eram em sua maioria assintomáticos. No entanto, mais pesquisas são necessárias para estabelecer uma abordagem custo-efetiva em termos de frequência e modalidades de triagem de DC durante o acompanhamento de pacientes com AIJ. Por outro lado, no momento, não há evidências que apoiem uma triagem periódica da DC em crianças afetadas por outras doenças reumáticas (incluindo lúpus eritematoso sistêmico pediátrico, dermatomiosite juvenil e esclerose sistêmica) (PODDIGHE et al., 2022).

Nos últimos 40 anos, a sorologia tornou-se cada vez mais relevante para o diagnóstico da doença celíaca (DC). Antes de meados da década de 1980, a DC só podia ser diagnosticada por suspeita clínica e biópsia duodenal. Embora a biópsia intestinal mostrando o quadro típico de mucosa plana ainda seja considerada o “padrão ouro” para o diagnóstico de DC, os marcadores de anticorpos mudaram radicalmente o mundo celíaco (VOLTA et al., 2023).

O diagnóstico da DC inicia-se gradativamente, do não invasivo ao invasivo, sendo a escolha do método feita de acordo com o risco individual de cada paciente. Biologicamente, a sorologia inclui ensaios de anticorpos endomísios (EMA), transglutaminase tecidual (tTG) e peptídeo de gliadina desamidado (DGP), testes de alta sensibilidade e especificidade (LUPU et al., 2024). Na prática diária, quando há suspeita de DC, sintomática ou não, ou em indivíduos de alto risco, a primeira linha de rastreio baseia-se na detecção de IgA anti-TG2, seguida, se positiva, de EMA, um marcador altamente específico, que melhora o valor preditivo positivo (VPP) dos testes sorológicos. Na verdade, a positividade simultânea de vários testes torna o diagnóstico de DC muito provável. Além disso, uma combinação de IgA anti-TG2 com IgG anti-TG2 permite a exclusão de DC potencialmente ocultada pela deficiência de IgA. Além disso, o VPP desses testes em populações de baixo risco para DC depende dos títulos de anticorpos. Títulos baixos (menos de três vezes o limite) em pacientes assintomáticos devem ser testados novamente após 3 a 6 meses sob dieta rica em glúten antes de considerar a endoscopia e biópsias (HOUMICH; ADMOU, 2021).

O diagnóstico patológico é estabelecido ou confirmado de acordo com as classificações modificadas de Marsh-Oberhuber e Corazza-Villanacci, com diferentes escalas baseadas no número de linfócitos intraepiteliais, hiperplasia de criptas e atrofia de vilosidades. Para avaliar adequadamente as anormalidades histológicas da DC de acordo com os critérios comumente utilizados, recomenda-se orientar corretamente a amostragem endoscópica (quatro a seis biópsias estadiadas do bulbo e/ou do segundo duodeno) e repetir os níveis das seções da biópsia. Na verdade, uma amostra orientada de maneira imperfeita pode levar a diagnósticos errôneos de 5% a 10%. Em crianças pequenas, a

endoscopia pode mostrar um padrão diferente, com uma prevalência mais baixa de atrofia, e há necessidade de mais biópsias para estabelecer o diagnóstico com certeza (FREEMAN, 2015). A introdução dos testes sorológicos associados a métodos não invasivos de avaliação da mucosa intestinal e a possibilidade de novas estratégias não invasivas são muito promissoras para a triagem e o diagnóstico da DC (HOUMICH; ADMOU, 2021).

Os principais critérios histológicos da DC incluem atrofia das vilosidades (AV) de graus variados com número aumentado de linfócitos intraepiteliais (IEL). Esses dois sinais, embora inespecíficos, sugerem fortemente DC e estão associados à hiperplasia das criptas e ao aumento da densidade das células coriônicas. No entanto, a AV e o aumento do IEL podem estar associados a diversas patologias. Além disso, pacientes com aumento isolado do IEL com testes sorológicos positivos são considerados potenciais candidatos à DC como forma latente assintomática, enquanto na maioria dos casos, a presença de linfocitose intraepitelial solitária não corresponde ao CD. Por outro lado, quase todas as AV associadas a IEL, hiperplasia compensatória de cripta, hiperplasia de células coriônicas (aumento da densidade de células inflamatórias e plasmócitos IgA) e testes sorológicos positivos, correspondem a formas silenciosas de CD (HOUMICH; ADMOU, 2021).

Em crianças com suspeita de DC, a tendência atual é o uso não sistemático de biópsia intestinal. Notavelmente, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição propôs uma abordagem sem biópsia em crianças sintomáticas que atendem aos quatro critérios a seguir: sinais clínicos típicos, anti-TG2 10 vezes ou mais o limite superior do normal (LSN), EMA positivo e HLA DQ2 positivo e/ou DQ8. Mais recentemente, um grupo de especialistas assumiu que mesmo crianças assintomáticas podem ser diagnosticadas com precisão com DC sem biópsia, mas apenas com base em títulos elevados de IgA anti-TG2 (10 vezes ou mais o LSN), testes EMA positivos em 2 amostras de sangue (HOUMICH; ADMOU, 2021).

A resposta imune às vacinações em pacientes celíacos é de crescente interesse científico. No entanto, alguns aspectos da relação entre a doença celíaca (DC) e as vacinas ainda não são claros. Até o momento, não há evidências que demonstrem qualquer associação causal entre vacinas e desenvolvimento de DC. Portanto, as vacinas poderão ser administradas de acordo com as modalidades e horários do Calendário Nacional de Imunização de cada país. A vacina contra o rotavírus é atualmente recomendada para a população em geral e, segundo alguns dados, parece reduzir o risco de desenvolvimento de autoimunidade contra a DC nos primeiros anos de vida. Em relação ao vírus da hepatite B, muitas vezes é necessária uma dose de reforço da vacina devido à baixa ou perdida taxa de resposta imunológica na DC. Além disso, a determinação dos títulos de anticorpos contra hepatite B pode ser útil em indivíduos com DC recém-diagnosticados, independentemente da idade no momento do diagnóstico (PASSANISI et al., 2020).

O tratamento atual para a DC é uma dieta isenta de glúten (DIG) rigorosa durante toda a vida, que atinge a remissão dos sintomas em poucos dias ou semanas e a restauração das vilosidades intestinais e da homeostase imunológica em poucos meses (MARTÍN-MASOT et al., 2023). A melhora rápida dos sintomas clínicos é observada dentro de 2 a 4 semanas em crianças. As respostas sorológicas e histológicas são mais lentas em comparação com os sintomas clínicos. Embora a resposta histológica em crianças seja observada dentro de 2 anos por uma taxa de 95%, esta taxa é de 60% em adultos (SAHIN, 2021).

A quantidade de glúten tolerável varia de paciente para paciente. Apenas 50 mg de glúten, presentes em algumas quantidades de migalhas de pão ou num pequeno pedaço de bolo ou vestígios de contaminação, podem causar sintomas e/ou enteropatia em pacientes assintomáticos. É improvável que uma ingestão de glúten inferior a 10 mg/dia cause anormalidades histológicas significativas. A adesão à dieta isenta de glúten apresenta algumas desvantagens; impacto negativo na qualidade de vida, problemas psicológicos, contaminação involuntária por glúten, possíveis deficiências de vitaminas e minerais, síndrome metabólica, aumento do risco cardiovascular e constipação grave. A adesão à dieta sem glúten é melhor em crianças diagnosticadas com DC em idade precoce e naquelas que continuam a fazer acompanhamento regular. É menor em adolescentes em comparação com adultos (SAHIN, 2021).

Após 18 meses de um acompanhamento rigoroso da DIG, o celíaco apresenta a maioria dos parâmetros equivalentes aos de uma criança saudável. Este é um dado importante, mas, mesmo assim, o habitual atraso no diagnóstico (pela sua dificuldade), aliado ao tempo de estabilização da doença, é demasiado longo, podendo neste período desenvolver complicações que resultarão em sequelas que variam de leves (por exemplo, baixa estatura permanente, falha do esmalte dentário e problemas psiquiátricos) a graves, como tumores, em longo prazo. O fato é que a DIG parece desempenhar um papel importante na patogênese do desenvolvimento tumoral, uma vez que alguns estudos têm descrito um maior desenvolvimento de tumores quanto mais tardio é feito o diagnóstico e em pacientes que não seguiram a DIG. Assim, a DC não tratada está associada sobretudo ao linfoma de células T (EATL) e ao adenocarcinoma do intestino delgado, embora também tenha sido descrita uma maior incidência de linfoma não-Hodgkin e câncer colorretal (MARTÍN-MASOT et al., 2023).

Pacientes com doença celíaca devem ser acompanhados 6 meses após o diagnóstico e a cada 6 meses em termos de melhora dos sintomas, adesão à dieta sem glúten, qualidade de vida e normalização progressiva dos anticorpos associados à doença celíaca. Testes de triagem devem ser feitos em termos de doença autoimune da tireoide. Uma biópsia duodenal de controle não é necessária após uma dieta sem glúten. No entanto, se houver uma resposta parcial ou nenhuma resposta à dieta isenta de glúten, deve ser feito um exame cuidadoso para detectar contaminação involuntária por glúten

ou má adesão à dieta isenta de glúten. Se a resposta a uma dieta rigorosa sem glúten for fraca, a biópsia duodenal pode ser realizada (SAHIN, 2021).

O melhor marcador de acompanhamento e manejo adequados é o declínio nos níveis de anticorpos e o retorno dos níveis de anticorpos ao normal no acompanhamento. A presença de anticorpos positivos persistentes geralmente indica dano intestinal contínuo e exposição ao glúten. O acompanhamento sorológico deve ser feito dentro de 6 meses e 12 meses após o diagnóstico e depois uma vez por ano. O teste tTG-IgA é relatado como o melhor teste no acompanhamento. Foi demonstrado que o tempo médio para retornar aos níveis normais do teste tTG em pacientes com adesão estrita à dieta sem glúten é de 1 ano (SAHIN, 2021).

#### **4 CONCLUSÃO**

A Doença Celíaca (DC) é uma condição complexa e multifacetada, com uma base imunomediada que afeta o trato gastrointestinal e pode se manifestar em uma ampla gama de sintomas extraintestinais. A identificação da DC envolve uma combinação de fatores genéticos, exposição ao glúten e respostas imunológicas que resultam em atrofia das vilosidades intestinais e alterações na barreira intestinal. O diagnóstico é baseado em uma combinação de testes sorológicos e biópsias, sendo os anticorpos anti-transglutaminase tecidual e anti-endomísio os principais marcadores na triagem.

A relação entre a dieta e a DC é crucial, com a remoção do glúten sendo a única forma efetiva de tratamento. O seguimento rigoroso da dieta isenta de glúten é fundamental para a remissão dos sintomas e recuperação da função intestinal. No entanto, o impacto da dieta e a adesão a ela podem variar entre os pacientes, com potenciais consequências a longo prazo em caso de diagnóstico tardio ou má adesão. É essencial que os pacientes com DC sejam monitorados regularmente para garantir a adesão à dieta, avaliar a evolução dos sintomas e prevenir complicações associadas à doença não tratada, como o aumento do risco de câncer.

Além disso, a DC está frequentemente associada a outras condições autoimunes e genéticas, e a triagem para essas condições deve ser considerada no acompanhamento de pacientes celíacos. A contínua evolução das estratégias de diagnóstico e tratamento, aliada à educação e suporte ao paciente, são vitais para a gestão eficaz da DC e a melhoria da qualidade de vida dos afetados.



## REFERÊNCIAS

- BEN HOUMICH, Taoufik; ADMOU, Brahim. Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. *International journal of immunopathology and pharmacology*, v. 35, p. 20587384211008709, 2021.
- CHANG, Denis et al. Review article: becoming and being coeliac—special considerations for childhood, adolescence and beyond. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 56, supl. 1, p. S73-S85, 2022.
- FREEMAN, Hugh James. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 21, n. 31, p. 9233, 2015.
- JAFARI, Erfaneh et al. Celiac Disease: A Review from Genetic to Treatment. *Iranian biomedical journal*, v. 28, n. 1, p. 8, 2024.
- LUPU, Vasile Valeriu et al. Advances in understanding the human gut microbiota and its implication in pediatric celiac disease—a narrative review. *Nutrients*, v. 15, n. 11, p. 2499, 2023.
- LUPU, Vasile Valeriu et al. Celiac disease—a pluripathological model in pediatric practice. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1390755, 2024.
- MARTÍN-MASOT, Rafael et al. Metabolomic Profiling in Children with Celiac Disease: Beyond the Gluten-Free Diet. *Nutrients*, v. 15, n. 13, p. 2871, 2023.
- PASSANISI, Stefano; DIPASQUALE, Valeria; ROMANO, Claudio. Vaccinations and immune response in celiac disease. *Vaccines*, v. 8, n. 2, p. 278, 2020.
- PERSECHINO, Flavia et al. Skin manifestations and coeliac disease in paediatric population. *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 3611, 2021.
- PODDIGHE, Dimitri et al. Celiac disease in juvenile idiopathic arthritis and other pediatric rheumatic disorders. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 4, p. 1089, 2022.
- PODDIGHE, Dimitri; KUSHUGULOVA, Almagul. Salivary microbiome in pediatric and adult celiac disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 11, p. 625162, 2021.
- SABINO, Luca et al. Celiac disease and headache in children: a narrative state of the art. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, v. 91, n. 3, p. e2020056, 2020.
- SAHIN, Yasin. Celiac disease in children: A review of the literature. *World journal of clinical pediatrics*, v. 10, n. 4, p. 53, 2021.
- SCAPATICCI, Serena et al. MAFLD and celiac disease in children. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 2, p. 1764, 2023.
- SUN, Yanhong et al. Relationship between vitamin D levels and pediatric celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC pediatrics*, v. 24, n. 1, p. 185, 2024.
- TORUN, Anna et al. Intestinal microbiota in common chronic inflammatory disorders affecting children. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 642166, 2021.



VOLTA, Umberto; BAI, Julio Cesar; DE GIORGIO, Roberto. The role of serology in the diagnosis of coeliac disease. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, v. 16, n. 2, p. 118, 2023.