

MARIA EDUARDA NÓBREGA DE FARIA

**ALTERAÇÕES DA MINERALIZAÇÃO
ÓSSEA NA DOENÇA CELÍACA**

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

Orientadora:
Profª Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta



**RECIFE
2007**

Faria, Maria Eduarda Nóbrega de
Alterações da mineralização óssea na doença celíaca /
Maria Eduarda Nóbrega de Faria. – Recife: O Autor, 2007.
67 folhas : il., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do Adolescente,
2007.

UN

IVE

RSI

DA

DE

FE

DE

RA

L

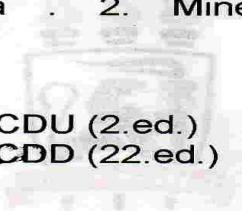
DE

PE

RN

Inclui bibliografia e anexos.

1. Doença celíaca . 2. Mineralização óssea -
Alterações . I. Título.



616.342

616.342 3

CDU (2.ed.)

CDD (22.ed.)

UFPE

CCS2007-154

AMBUCO

REITOR

Prof. Dr Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**DIRETOR**

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

COORDENADOR DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Profa. Dra Gisélia Alves Pontes da Silva

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA****COLEGIADO**

Profa. Dra. Marilia de Carvalho Lima (Coordenadora)

Profa. Dra. Sônia Bechara Coutinho (Vice-Cordenadora)

Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira

Profa. Dra. Mônica Maria Osório de Cerqueira

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Profa. Dra. Silvia Wanick Sarinho

Profa. Dra. Maria Clara Albuquerque

Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann

Profa. Dra. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima

Profa. Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Profa. Dra. Luciane Soares de Lima

Profa. Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos

Profa. Dra. Silvia Regina Jamelli

Paula Andréa de Melo Valença (Representante discente - Doutorado)

Luciano Meireles de Pontes (Representante discente – Mestrado)

SECRETARIA

Paulo Sérgio Oliveira do Nascimento

Título:

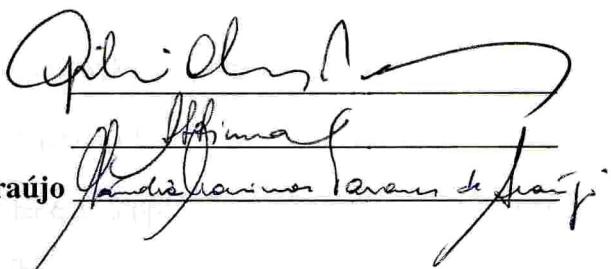
Alterações da mineralização óssea na doença celíaca

Nome: Maria Eduarda Nóbrega de Faria

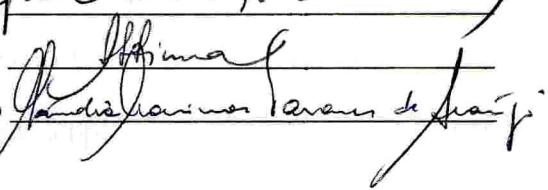
Dissertação aprovada em: 23/08/2007

Membros da Banca Examinadora:

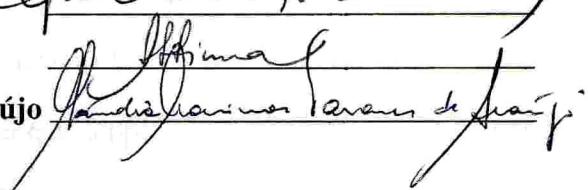
Profa. Gisélia Alves Pontes da Silva



Profa. Luciane Soares de Lima



Profa. Cláudia Marina Tavares de Araújo



**Recife
2007**

AGRADECIMENTOS

A minha família, pelo apoio, compreensão, carinho e “tudo de bom” concedidos durante a toda a minha vida.

A minha orientadora e grande amiga, Prof^a Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta, pelo incentivo, compreensão e dedicação fundamentais para a realização deste trabalho.

A Dra. Gisélia Alves, a quem tenho grande respeito e admiração “pessoal e profissional”.

Ao corpo docente da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPE, pelos ensinamentos durante a realização do mestrado e pela compreensão dos momentos difíceis passados por mim durante esta fase.

A minha turma do mestrado, por ter tido a oportunidade de fazer novas amizades.

Aos coordenadores do Ambulatório de Pediatria do IMIP, do Grupo Saúde, do Hospital das Clínicas e da Emergência Pediátrica da Prontolinda, pela compreensão e pela minha liberação em alguns momentos para realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT	8
1- APRESENTAÇÃO.....	12
Referências bibliográficas.....	14
2- CAPÍTULO DE REVISÃO	15
Desmineralização óssea na doença celíaca	
Resumo.....	16
Abstract	17
Introdução	18
Mineralização óssea.....	20
1. Definição de termos	20
2. Células ósseas.....	22
3. Biologia óssea	23
4. Cálcio, vitamina D, paratormônio e calcitoninas.....	24
Apresentações clínicas da doença celíaca.....	26
Desmineralização óssea na doença celíaca	27
1. Má-absorção intestinal	27
2. Inflamação	28
3. Sistema RANKL/RANK/Osteoprotegerina	30
4. Efeito da dieta isenta de glúten sobre a mineralização óssea.....	30
Considerações finais	32
Referências Bibliográficas	33

3- ARTIGO ORIGINAL	41
Alterações da mineralização óssea em crianças e adolescentes com doença celíaca em tratamento	
Resumo	41
Abstract	43
Introdução.....	44
Casuística e Métodos	45
Resultados	47
Discussão	50
Referências Bibliográficas	54
4- CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
5- ANEXOS	61

RESUMO

Objetivo: A dissertação do mestrado foi dividida em duas partes: o capítulo de revisão teve como objetivo revisar como ocorre a mineralização óssea normal e na doença celíaca, e o artigo original teve como objetivo determinar a freqüência de osteoporose/osteopenia em um grupo de crianças e adolescentes com doença celíaca em tratamento e avaliar a presença dessas alterações de acordo com a idade do paciente no momento do diagnóstico e o tempo de tratamento.

Métodos: O capítulo de revisão da literatura abordou a mineralização óssea normal e os mecanismos que podem contribuir para a sua alteração na doença celíaca. Utilizaram-se as informações de artigos publicados em periódicos indexados nas principais bases de dados. O artigo original constitui-se de uma série de casos de crianças e adolescentes com doença celíaca em tratamento, nos quais foi determinada a freqüência de osteoporose/osteopenia, utilizando-se a densitometria óssea da coluna lombar (DEXA), e sua relação com a idade do paciente ao diagnóstico e o tempo de tratamento.

Resultados: A revisão de literatura aborda como ocorre a mineralização óssea e demonstra que vários mecanismos podem causar alterações do metabolismo ósseo na doença celíaca. Na série de casos, avaliaram-se 31 pacientes com doença celíaca em tratamento, observando-se osteoporose em 9,7% (3/31) e osteopenia em 38,7% (12/31) dos pacientes, totalizando 48,4% (15/31) de pacientes com alterações da mineralização óssea. Entre os

pacientes com densitometria óssea alterada, a maioria – 86,7% (13/15) – tinha idade ao diagnóstico da doença celíaca superior a quatro anos, em comparação a 13,3% (3/15) diagnosticados antes de quatro anos de idade ($p = 0,03$). Da mesma forma, 73,3% (11/15) deles estavam em dieta isenta de glúten a menos de quatro anos, enquanto em apenas 26,7% (4/15), o tempo de dieta superava quatro anos de duração ($p = 0,05$).

Conclusões: A doença celíaca repercute negativamente no metabolismo ósseo, com vários mecanismos sendo implicados, como a deficiência de cálcio e vitamina D decorrentes da má-absorção intestinal e a interação entre citocinas e fatores locais/sistêmicos que influenciam a formação e a reabsorção ósseas. A freqüência de alterações da mineralização óssea nos nossos pacientes foi de 48,4% (15/31), enfatizando a importância do diagnóstico e do tratamento precoces e da adesão ao tratamento.

Palavras-chave: doença celíaca, desmineralização patológica óssea, absorciometria de fóton, criança, adolescente

ABSTRACT

Objective: Master dissertation presented in two parts: the review chapter had as objective to make a revision about normal and in celiac disease mineralization, and original article with the objective to determine the frequency of osteoporosis and osteopenia in children and adolescents with treated celiac disease, and to evaluate the presence of osteoporose/osteopenia agreement with age at diagnosis and the period of treatment.

Methods: The review literature boarded the bone normal mineralization and the mechanisms that can contribute for bone alterations in the celiac disease. Informations used by publicated studies in indexs periodics at principal data bases. The original article was serial cases of children and adolescents with treated celiac disease, where was determined the frequency of osteoporosis and osteopenia, by bone densitometry (DEXA), and the relation between this and the age at diagnosis and the period of treatment.

Results: The review article shows as to happen the bone normal mineralization and the mechanisms various can to cause bone alterations in celiac disease. In the serial cases, were studied 31 patients with treated celiac disease, observed osteoporosis in 9,7% (3/31) and osteopenia in 38,7% (12/31) of patients, totalizing 48,4% of bone alterations by DEXA of lumbar spine. Among patients with anormal DEXA, the majority – 86,7% (13/15) - were more four years old at diagnosis, in comparison as 13,3% (3/15) diagnosed before four

years old ($p=0,03$). As like as, 73,3% (11/15) was on gluten-free diet had less four years, and only 26,7% (4/15) had period of treatment higher than four years ($p=0,05$).

Conclusions: The celiac disease to cause injury on bone metabolism by a lot of mechanisms, as the deficiency of calcium and vitamin D caused by intestinal malabsorption and interaction between cytokines and local/systemics factors that influence in bone formation and reabsorption. The frequency of bone alterations in our patients was 48,4% (15/31), emphasizing the importance of precocious diagnosis and treatment and the adherence of gluten-free diet.

Key words: celiac disease; bone demineralization, pathologic; absorptiometry, photon; child; adolescent

1 – APRESENTAÇÃO

1- APRESENTAÇÃO

O osso é um tecido metabolicamente ativo envolvido no suporte estrutural e na homeostase do cálcio, que sofre constantes remodelações.¹ A formação óssea pelos osteoblastos e a reabsorção pelos osteoclastos estão balanceadas a fim de manter a massa óssea constante.¹ A perda da massa óssea pode ser decorrente de diminuição da formação, aumento da reabsorção ou uma combinação de ambos os mecanismos.¹ Alteração no metabolismo ósseo pode resultar em osteoporose, uma redução na massa óssea por unidade de volume, sem mudanças na relação fase mineral/fase orgânica. Osteopenia é usualmente definida como um grau menor de perda óssea do que o que ocorre na osteoporose.¹

Na doença celíaca, a má-absorção de cálcio e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, ativando os osteoclastos, representam os principais mecanismos responsáveis pelas complicações ósseas da doença.¹ A massa óssea é fator importante relacionado ao crescimento esquelético e ao risco de fraturas.² A densitometria óssea, através do método *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA), é a técnica padrão-ouro para avaliação da massa óssea, sendo a coluna lombar o compartimento mais sensível a mudanças metabólicas; por isso, é uma das primeiras áreas a ser atingida pela desmineralização óssea e, nos celíacos, parece estar particularmente afetada.^{2,3}

Mudanças na densidade mineral óssea parecem ser reversíveis após o tratamento com dieta isenta de glúten, quando iniciado na infância, mas a recuperação requer adesão

total à dieta sem glúten por longos períodos, e, em adultos, isso pode não acontecer, devido ao atraso no diagnóstico e na instituição do tratamento, perpetuando os mecanismos de perda óssea.⁴⁻⁸

A freqüência das alterações da mineralização óssea na doença celíaca na nossa região ainda não é conhecida. Isso, associado ao interesse em entender as anormalidades da mineralização óssea na doença celíaca, motivaram a realização deste estudo.

A dissertação tem dois capítulos: o primeiro, de revisão, intitulado: “Desmineralização óssea na doença celíaca”, consiste em uma revisão de literatura sobre a mineralização óssea e os mecanismos fisiopatológicos que modificam o metabolismo ósseo na doença celíaca. O segundo, um artigo original, sob o título: “Alterações da mineralização óssea em crianças e adolescentes com doença celíaca em tratamento”, compreende um estudo do tipo série de casos, com o objetivo de avaliar a freqüência de osteoporose/osteopenia em crianças e adolescentes com doença celíaca em tratamento, utilizando a densitometria óssea, através do método *Dual-energy X-ray absorptiometry*, e determinar se a presença dessas alterações estão relacionadas com a idade do paciente ao diagnóstico e com o tempo de tratamento. Com esses dados, espera-se alertar os profissionais de saúde, principalmente pediatras, e gestores do Sistema Único de Saúde sobre a importância do diagnóstico e do tratamento precoces da doença celíaca, a fim de diminuir sua morbidade.

Referências bibliográficas

1. Sylvester F. Bone abnormalities in gastrointestinal and hepatic disease (Gastroenterology and Nutrition). *Curr Opin Pediatr* 1999;11:402-8.
2. De Shepper J, Derde MP, Van den Broeck M, Piepsz A, Jonckheer MH. Normative data for spine bone mineral content in children: influence of age, height, weight, and pubertal stage. *J Nucl Med* 1991;32:216-20.
3. Kemppainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma V-M, Pikkarainen P *et al.* Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999;24:249-55.
4. Rea F, Polito C, Iovene A, Pluvio R, Rea L, Piscitelli A *et al.* Effect of gluten-free diet on bone mineral metabolism of celiac children. *Nutr Res* 1998;18:1661-6.
5. Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber C, Bianchi C *et al.* Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:398-403.
6. Walters JRF, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual-energy x-ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut* 1995;37:220-4.
7. 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 mineral density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001;139:516-21.
8. Mc Farlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DAF. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut* 1995;36:710-4.

2 – CAPÍTULO DE REVISÃO

2 – DESMINERALIZAÇÃO ÓSSEA NA DOENÇA CELÍACA

RESUMO

Objetivo: revisar os mecanismos envolvidos na mineralização óssea normal e na desmineralização óssea na doença celíaca.

Métodos: levantamento bibliográfico foi realizado em periódicos das principais bases de dados (Medline, Lilacs e sciELO), no período de 1989 a 2007, através dos descritores: *coeliac disease, bone, interleukin, malabsorption e calcium*. Outros artigos relevantes, encontrados a partir dos artigos selecionados, foram inseridos na revisão.

Síntese de dados: Osteoporose e osteopenia são complicações bem conhecidas da doença celíaca, com patogenia ainda não muito esclarecida. A má-absorção intestinal do cálcio tem um importante papel na indução de uma complexa cadeia de eventos que causam desmineralização óssea, porém, a produção de citocinas pró-inflamatórias, responsáveis pela ativação dos osteoclastos, é um ponto relevante para o mecanismo local.

Conclusão: A patogênese da perda óssea na doença celíaca depende de fatores sistêmicos e locais. Mais estudos são necessários para caracterizar a relação entre esses fatores e para identificar a participação dos auto-antígenos na patogenia da desmineralização óssea relacionada à doença celíaca. No entanto, a importância do diagnóstico precoce, com instituição imediata do tratamento, enfatizando a adesão à dieta sem glúten, consiste em um consenso na literatura.

Palavras-chave: doença celíaca, desmineralização patológica óssea

ABSTRACT

Objective: To make a revision about the mechanisms of bone normal mineralization and bone demineralization in celiac disease.

Methods: Bibliographical survey of 1989-2007 was carried out using the principal databases Medline, Lilacs e sciELO by keywords celiac disease, bone, interleukin, malabsorption and calcium.

Data synthesis: Osteoporosis and osteopenia are well-know complications in celiac disease patients with still obscure pathogenesis. Calcium malabsorption has a key role to induce a complex network of events leading to bone demineralization, because patients with malabsorption show more severe bone mass degenerament than patients with subclinical disease, however the production of proinflamatory cytokines, responsible for osteocalst activation, is the important point for a local acting mechanism.

Conclusion: The pathogenesis of bone loss depends on both systemic and local factors. More studies are necessary to know the relation between the factors and to identify the implication of self-antigens in the pathogenesis role on bone demineralization associated with celiac disease. However, the importance of early diagnosis and treatment, emphasizing the adherence to gluten-free diet its a counsensus in the literature.

Key words: celiac disease; bone demineralization, pathologic

Introdução

A doença celíaca é uma enteropatia imune-mediada, desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos, que se caracteriza por uma resposta inflamatória descontrolada, conduzida pelas células T, ocasionando alterações da integridade estrutural e funcional da mucosa do intestino delgado.^{1,2} Embora a doença celíaca possa se apresentar em qualquer faixa etária, incluindo a terceira idade, casos clássicos sempre se manifestam na infância.

A doença celíaca é uma das causas mais freqüentes de osteopatia metabólica. Alterações no metabolismo mineral e na massa óssea decorrentes da má-absorção intestinal e as osteopatias metabólicas na doença celíaca foram reconhecidas na literatura científica há quase 70 anos.³

Muitas alterações associadas à doença celíaca, descritas, principalmente, em adultos, podem ser observadas em crianças e adolescentes.⁴ Osteoporose é uma das complicações bem conhecidas da doença celíaca não tratada.¹ Após o momento do diagnóstico da doença celíaca, a prevalência de osteoporose, na densitometria óssea de coluna lombar é, aproximadamente, 28%.⁵ Estudos clínicos e epidemiológicos têm sido publicados sobre a associação entre doença celíaca e osteoporose, embora nenhum dado conclusivo sobre a patogênese do acometimento ósseo na doença celíaca esteja disponível.^{1,3} As alterações ósseas derivam da deficiência de cálcio e vitamina D secundária à má-absorção intestinal, mas, outras causas de redução do metabolismo ósseo têm sido

mostradas, incluindo a interação entre citocinas e fatores locais/sistêmicos influenciando a formação e a reabsorção ósseas.¹

A má-absorção intestinal pode estar associada à perda de massa óssea mas, mesmo nos pacientes com doença celíaca subclínica ou assintomáticos (diagnosticados devido ao parentesco de primeiro grau com paciente sabidamente celíaco), a densidade mineral óssea é significativamente menor do que a de voluntários saudáveis.³

Evidências confirmam que a dieta sem glúten realizada por um longo período é a forma mais efetiva de restaurar o metabolismo ósseo até a normalidade.^{1,6,7} A recuperação completa da densidade mineral óssea, com manutenção da normalidade após o tratamento adequado por tempo prolongado, foi observada em crianças e adolescentes.^{8,9}

Ao contrário dos casos pediátricos, adultos afetados pela osteoporose secundária à doença celíaca não recuperam a massa óssea, e não há dados conclusivos sobre a eficácia do tratamento para osteoporose na redução do risco de fratura nesses indivíduos.^{6,10} Essa condição mostra a importância do diagnóstico precoce na prevenção das complicações da doença celíaca.¹

O estudo dos mecanismos envolvidos na desmineralização óssea é importante para a realização de estratégias diagnósticas e terapêuticas, a fim de otimizar a saúde óssea na doença celíaca.

Mineralização óssea

O osso é um tecido vivo e metabolicamente ativo durante toda a vida. Durante o período de crescimento (primeiras duas décadas de vida), mais osso é formado que reabsorvido, resultando no aumento da massa óssea. Pico de massa óssea, significa a quantidade máxima de matriz óssea que o indivíduo obteve, e que é atingido na adolescência. Durante as próximas décadas, o esqueleto é mantido pela remoção e neo-formação a cada ano. Diferentes tipos de ossos têm velocidades de remodelação diferentes.¹¹

1. Definição de termos

Para melhor entender o processo de mineralização óssea, é importante entender a sua terminologia.

Remodelação óssea: é uma série de eventos coordenados, que ocorrem normalmente, que consiste em um equilíbrio entre a ação dos osteoblastos e dos osteoclastos, a fim de manter uma massa óssea constante¹¹

Reabsorção óssea: é uma ação realizada por osteoclastos. Essas células secretam enzimas proteolíticas e ácido que reabsorvem a matriz óssea, formando pequenos túneis e liberando, para a corrente sanguínea, cálcio e outros minerais. Ao final dessa fase, os osteoclastos desaparecem e os túneis são invadidos pelos osteoblastos.¹¹

Formação óssea: é uma ação realizada por osteoblastos, que ocorre quando os osteoclastos saem das áreas dissolvidas e aparecem os osteoblastos, cerca de 100 a 150 para cada osteoclasto, para a formação do novo osso, que permanecem agindo por vários meses. Essa ação cessa quando os ossos começam a ser invadidos pelos vasos sanguíneos que suprem a região.¹¹

O processo de remodelação óssea refere-se ao crescimento no tamanho e as mudanças na forma, particularmente antes da maturidade esquelética ser atingida. O osso permanece em constante remodelação, através de ciclos de formação e reabsorção, sendo necessário um ambiente alcalino para esse processo.¹²

Existem dois tipos de ossos morfológicamente distintos, o osso cortical, que constitui 85% do osso total do corpo e o osso trabecular, correspondente aos 15% restantes. O centro de cada osso consiste do córtex, uma camada compacta que forma o corpo do osso, e é responsável pela função mecânica e de proteção. O osso trabecular é uma estrutura esponjosa encontrada dentro do córtex e é responsável pela função metabólica do osso.¹¹

O osso cortical, como, por exemplo, o das diáfises dos ossos longos, cresce por deposição periosteal e reabsorção endosteal para produzir uma forte estrutura tubular na qual o comprimento é dependente do diâmetro e do conteúdo ósseo.¹² Ossos trabeculares, como os dos corpos vertebrais, consistem de estrutura semelhante a favo-de-mel, de placas interconectadas.¹² Depois que o crescimento ósseo está completo, a remodelação dos ossos corticais e trabeculares continua.¹² Essa remodelação requer ações coordenadas de osteoclastos para remover o osso (reabsorção óssea), e dos osteoblastos para reposicioná-lo (formação óssea).¹²

2. Células ósseas

Os três principais componentes dos ossos são as células osteogênicas, a matriz orgânica e os minerais.¹¹ As células osteogênicas incluem os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos.¹¹ A matriz orgânica consiste, predominantemente, de colágeno e proteinoglicanos e representam, aproximadamente, um terço da massa óssea.¹¹ Os minerais correspondem a cerca de dois terços do osso e são compostos de depósitos de cristais de fosfato de cálcio, como a hidroxiapatita, que são depositados no osteóide, transformando-se em matriz óssea dura.¹¹

Osteoblastos diferenciam-se a partir de células precursoras mesenquimais e produzem uma complexa matriz extracelular que, posteriormente, mineraliza.¹² A formação óssea é estimulada por genes que são reguladores de transcrição óssea, como o runx 2, e por fatores de crescimento, como as proteínas morfogenéticas, que correspondem a um grupo de fatores de crescimento e citocinas conhecido por sua habilidade em induzir a formação de osso e cartilagens.¹² A fosfatase alcalina, que é produzida por osteoblastos, parece estar envolvida no início do processo de mineralização, sendo um de seus objetivos manter o ambiente alcalino para a formação do osso.¹¹

Osteócitos são derivados dos osteoblastos e estão envolvidos na mineralização da matriz óssea, agindo no início da remodelação em sítios específicos dentro do osso.¹¹ Uma recente descoberta tem sido que essas células produzem uma proteína chamada esclerostina, que é antagonista das proteínas morfogenéticas.^{12,13}

Osteoclastos são células da linhagem dos macrófagos, responsáveis pela reabsorção óssea, que atuam através de uma forte união com a superfície óssea, usando podossomos

ricos em actina, utilizados para formar áreas mais aderentes a extensões circulares de seu citoplasma com a matriz óssea subjacente.¹⁴ Dentro dessas áreas, os osteoclastos formam membrana em franja que aumentam a superfície de área da membrana celular para secreção de ácido clorídrico e de enzimas proteolíticas, como a catepsina K, na superfície óssea, que simultaneamente dissolvem o mineral e degradam a matriz óssea, enquanto protegem as células vizinhas da intensidade desse mecanismo de vedação.¹⁴ Os osteoclastos trabalham em grupo dentro de unidades de remodelação sob o controle de células da linhagem dos osteoblastos como o fator estimulante da colônia dos macrófagos (M-CFS) e RANKL.¹⁴

3. Biologia óssea

O sistema RANKL/RANK/osteoprotegerina (OPG) é um dos mais importantes da biologia óssea.¹⁴ Ele é decisivo para a saúde óssea e seu desequilíbrio leva a numerosas causas de doenças ósseas.¹⁴

RANKL é uma proteína transmembrana tipo II, cuja atuação é estimulada nas células estromais/osteoblastos por um grande número de fatores que são conhecidos por induzir a formação e a atividade osteoclásticas.¹⁵ RANKL atua largamente nos linfonodos, timo, pulmão e, em níveis menores, numa variedade de outros tecidos, incluindo baço e medula óssea. RANK é uma proteína transmembrana tipo I, cuja atuação foi inicialmente detectada sobre os precursores dos osteoclastos e os osteoclastos maduros.^{14,16,17}

Osteoprotegerina (OPG) atua desconectada dos osteoblastos em muitos tecidos, incluindo coração, rim, fígado, baço e medula óssea.¹⁵ Em geral, níveis elevados de RANKL estão associados a níveis baixos ou muito baixos da osteoprotegerina, ou seja, esses componentes se regulam em busca de um equilíbrio.¹⁵ Essa relação RANKL elevado/OPG reduzida trabalha a favor da formação de novos osteoclastos.¹⁵ A relação

RANKL/OPG é um importante determinante da massa óssea e da integridade do esqueleto.¹⁴

A ação da osteoprotegerina é regulada pelo Wnt/ β -catenina, determinada pelos osteoblastos, a mesma via que regula a formação osteoblástica do osso.¹⁸ Logo, a massa óssea é determinada pela combinação dos efeitos dos osteoblastos e dos osteoclastos, e é regulada nos osteoblastos por duas vias: RANK/RANKL e Wnt/ β -catenina.¹⁴

No entanto, várias questões importantes permanecem não esclarecidas. Por exemplo, como este sistema é ativado e inativado durante a remodelação óssea? Quais células específicas da linhagem células estromais/osteoblastos regulam a remodelação óssea normal e anormal? Como os sistemas RANK/RANKL regulam a função osteoblástica e os efeitos anabólicos do PTH ou outros agentes potencialmente anabólicos?¹⁴

4. Cálcio, vitamina D, paratormônio(PTH), calcitoninas

Há vários fatores que modulam a remodelação óssea, entre eles tem-se a ação do cálcio, da vitamina D, do paratormônio e das calcitoninas.¹¹

O cálcio, sob a forma de carbonato ou fosfato, é o principal material inorgânico que forma o osso, sendo responsável por dois terços de seu peso. Cerca de 97 a 99% do cálcio encontrado no corpo humano estão nos ossos. Da mesma forma, cerca de 75% do fósforo é encontrado no osso.¹⁹ O cálcio participa de uma série de funções vitais e precisa ter uma concentração no sangue constante.¹¹

A absorção do cálcio pelos enterócitos é um importante componente na regulação de todo o cálcio corporal. O processo, apesar de não ser totalmente conhecido, está localizado na porção proximal do intestino delgado.²⁰ A mucosa intestinal absorve ativamente o cálcio por um processo dependente de vitamina D, que estimula a síntese da proteína carreadora do cálcio, facilitando a sua entrada pela membrana da borda em escova.²⁰ O controle do metabolismo do cálcio e da remodelação esquelética é realizado por hormônios reguladores do cálcio sistêmico, paratormônio, 1,25 dihidroxi-vitamina D₃ (calcitriol) e calcitoninas, que agem em conjunto com mediadores de regulação local.¹¹

O transporte do cálcio ocorre em quatro fases.²⁰ Primeiro, a absorção acontece na membrana da borda em escova. Segundo, ocorre a regulação dos níveis de cálcio intracelular, a fim de prevenir alterações na função do enterócito. Terceiro, há a participação da vitamina D no transporte do cálcio, que é iniciado pelo calcitriol, um produto ativo da vitamina D₃ (colecalciferol) formado na pele pela ação da radiação ultravioleta sobre o 7-dehidrocolesterol.²⁰ Quarto, a saída do cálcio pela membrana basolateral que ocorre contra o gradiente eletromecânico e envolve dois mecanismos: o mais importante é Ca⁺⁺ATPase, que pode ser dependente da 1,25 dihidroxi-vitamina D₃; outro, é por meio de troca Na⁺Ca⁺⁺, que funciona quando a Ca⁺⁺ATPase está saturada.²⁰

O calcitriol é um dos principais reguladores do metabolismo do cálcio, estimulando a sua absorção intestinal, além de inibir o paratormônio, tanto por ação direta sobre a produção nas glândulas paratireóides, como, indiretamente, por aumento dos níveis de cálcio.¹¹ Sua produção é estimulada pelo paratormônio e vice-versa.¹¹

O paratormônio é liberado pelas glândulas paratireóides em resposta a baixos níveis de cálcio na circulação sanguínea (hipocalcemia) e age por três vias: 1) no trato

gastrointestinal, aumenta a absorção de cálcio da dieta, pelo aumento da produção de vitamina D, convertendo vitamina D para a forma ativa, calcitriol, que age na absorção do cálcio pelo intestino; 2) no osso, o paratormônio estimula a reabsorção óssea através de estímulo indireto, pois os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, não têm receptores para o paratormônio; então, esse hormônio liga-se aos osteoblastos, responsáveis pela formação óssea; 3) nos rins, eleva a reabsorção ativa do cálcio dos túbulos distais e excreta mais fósforo, que, indiretamente, aumenta os níveis de cálcio.¹⁹

A calcitonina contribui para a regulação do nível sanguíneo de cálcio. É secretada pelas células parafoliculares da tireóide; inibe a atividade dos osteoclastos e tem ação contrária ao paratormônio.¹¹

Apresentações clínicas da doença celíaca

A doença celíaca pode se apresentar com sintomas relacionados ou não ao trato digestivo, embora também há evidências da doença em assintomáticos. A forma clássica da doença celíaca consiste de sintomas gastrointestinais, iniciados entre 6 e 24 meses de idade, após a introdução do glúten na dieta. Lactentes e crianças pequenas se apresentam tipicamente com diarréia crônica, anorexia, distensão abdominal, pouco ganho ou perda de peso e vômitos. Muitos pacientes diagnosticados como celíacos iniciam o quadro com sintomas não relacionados ao trato gastrointestinal. Existem fortes evidências de que pacientes celíacos não tratados possuem risco de desenvolver baixa densidade mineral óssea e osteoporose.²¹

Desmineralização óssea na doença celíaca

A patogênese do defeito ósseo na doença celíaca é multifatorial e mecanismos sistêmicos e locais participam conjuntamente. A doença celíaca afeta a remodelação óssea através da má-absorção intestinal e do hiperparatiroidismo secundário.²² No entanto, a desmineralização óssea tem sido demonstrada em pacientes sem má-absorção intestinal e nestes, outras alterações inflamatórias e imunológicas estão freqüentemente presentes e inflamação intestinal e produção de citocinas podem contribuir para a redução da massa óssea.²³ Além disso, há a influência do desequilíbrio do sistema RANKL/OPG sobre o turnover ósseo nos pacientes celíacos.²⁴

1. Má-absorção intestinal

Má-absorção intestinal, secundária à lesão de mucosa, causa a má-absorção de cálcio e contribui para níveis de cálcio urinário abaixo do normal.^{6,25} No entanto, vários outros mecanismos contribuem para manter o cálcio indisponível para absorção, como a redução da ingestão de cálcio secundária a concomitante deficiência de lactase, pois nessa situação há uma diminuição da ingestão de leite e derivados, alimentos também ricos em cálcio; precipitação do cálcio endógeno no lúmen intestinal, não permitindo que todo o cálcio ingerido seja absorvido; aumento da secreção intestinal, decorrente das alterações da mucosa do intestino delgado, principalmente do duodeno, local onde ocorre o equilíbrio entre secreção e absorção de fluidos, ou diminuição da reabsorção do cálcio.²⁶⁻²⁹

A hipocalcemia estimula o aumento do paratormônio.^{6,27} O paratormônio promove a reabsorção óssea, e contribui, ainda, para aumentar a atividade da enzima renal 1- α -hidroxilase, que converte 25-vitamina D₃ em calcitriol, objetivando o aumento da absorção intestinal de cálcio, levando a um aumento do transporte ativo de vitamina D dependente.^{6,30} No entanto, isso só ocorre se os enterócitos tiverem um número normal de receptores de vitamina D, pois eles contêm quantidade insignificante da proteína carreadora de vitamina D cálcio dependente (calbidina), devido a sua imaturidade, fazendo, então, um esforço não efetivo para absorção do cálcio.^{31,32}

Estudo com pacientes adultos observou que a densidade mineral óssea em pacientes celíacos com atrofia vilositária persistente foi menor do que a daqueles com restituição vilositária e do que a de controles saudáveis, e não mostrou diferença quando comparados o grupo com restituição vilositária e os controles normais.³³

2. Inflamação

Desmineralização óssea tem sido demonstrada em pacientes sem evidência de má-absorção.^{4,33} Devido a perda óssea ser observada em um sítio distante do sítio primário da inflamação (intestino delgado), especula-se que esse efeito pode ser atribuído, pelo menos parcialmente, a fatores imunológicos sistêmicos produzidos a partir da resposta imune e da inflamação intestinal.³⁵ As citocinas estão envolvidas nos mecanismos de comunicação células-para-células e algumas delas estão implicadas na remodelação óssea normal e anormal.²³

A citocina interleucina-15 (IL-15) parece ser fator-chave na resposta inflamatória intestinal da doença celíaca e estimula a citotoxicidade dos linfócitos intra-epiteliais (LIE) e a síntese do interferon- γ , além de poder induzir os LIE a destruir os enterócitos, contribuindo para a má absorção de cálcio.³⁶⁻³⁹

As interleucinas-12 (IL-12) e -18 (IL-18) têm sido implicadas como moléculas inibidoras, que prejudicam a diferenciação e a atividade osteoclásticas.⁴⁰ Na doença celíaca, níveis séricos baixos de IL-12 e IL-18 são encontrados, sugerindo uma supressão da liberação dessas citocinas e, com isso, impede o efeito inibitório sobre a osteoclastogênese.^{23,41,42}

Nos celíacos não tratados, há um aumento do número de macrófagos ativados dentro da lâmina própria da mucosa intestinal.⁴³⁻⁴⁶ Tais células secretam interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que são capazes de regular a função das células T, aumentando a produção de citocinas, e causando toxicidade tecidual.⁴³⁻⁴⁶

Produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), tem sido observada na mucosa intestinal de celíacos e também ocorre aumento do nível sérico dessas citocinas (IL-1, IL-6).^{24,47,48} Nos celíacos não tratados, a IL-6 correlaciona-se inversamente com os valores da densidade mineral óssea na coluna lombar e diretamente com níveis séricos de paratormônio.^{24,48}

A interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6) têm participação na ativação das células ósseas.⁴⁹ A IL-1 estimula a reabsorção óssea, e seus efeitos sobre o crescimento ósseo são devido aos efeitos individuais sobre os osteoblastos.⁵⁰ Ela inibe a atividade da

fosfatase alcalina e da síntese do colágeno, além de estimular a liberação do cálcio e aumentar o número de osteoclastos, facilitando a reabsorção óssea.⁵¹

A IL-6 tem importante atividade na reabsorção óssea através do recrutamento dos precursores de osteoclastos no sangue e da indução de sua diferenciação e funcionamento, resultando em aumento da atividade osteoclástica.^{52,53}

O fator de necrose tumoral (TNF) é outra citocina que divide muitas funções com a IL-1. O TNF- α é produzido por vários tipos de células, incluindo os osteoblastos. O TNF- β é induzido somente por抗ígenos específicos e é sintetizado por células T, as quais participam do processo imune e inflamatório na doença celíaca. Os TNFs estimulam a reabsorção óssea e reduzem a atividade da fosfatase alcalina, dificultando a formação óssea.⁵⁴

3. Sistema RANK/RANKL/OPG

O sistema RANK/RANKL/OPG é, atualmente, considerado o mecanismo regulatório mais potente sobre a atividade dos osteoclastos e dos osteoblastos, embora seja pouco esclarecido.¹⁸ Um aumento na relação RANKL/OPG foi encontrado nos celíacos não tratados, significando um aumento da atividade dos osteoclastos e, consequentemente, da reabsorção óssea.²⁴

4. Efeito da dieta isenta de glúten sobre a mineralização óssea

A recuperação histológica da mucosa do intestino delgado após a dieta isenta de glúten requer tempo, mas a recuperação em crianças é mais rápida e completa que em

adultos e 95% das crianças mostram recuperação histológica após 2 anos de tratamento.⁵⁵ O tempo de tratamento capaz de recuperar a massa óssea ainda não está estabelecido, porém alguns estudos mostram que a partir de uma ano de dieta sem glúten, iniciada na infância, é possível melhorar a densidade mineral óssea; no entanto, não se sabe se a massa óssea chega a atingir valores normais.^{56,57} Corroborando esse fato, há relatos de que em adultos, a dieta sem glúten pode não melhorar a densidade mineral óssea.^{6,58} Essa diferença pode ser explicada pelo fato de que a perda óssea pode ter um componente irreversível (desaparecimento da trabécula e adelgaçamento do córtex) e um reversível (aumento intracortical e adelgaçamento da trabécula). Enquanto o tratamento na fase adulta pode inibir somente a perda reversível, quando instituído precocemente durante a infância, tanto a perda óssea reversível quanto a irreversível são inibidas.⁵⁹

Estudo italiano mostrou que nos pacientes celíacos em dieta isenta de glúten, valores de IL-6 foram menores que daqueles celíacos não tratados, além de que a relação RANKL/OPG foi 2,5 vezes maior nos celíacos não tratados do que naqueles em tratamento; a densidade mineral óssea foi baixa em 80% dos celíacos não tratados, enquanto nos pacientes em tratamento a densidade mineral óssea estava baixa em 40% dos indivíduos; a IL-18 estava baixa em 50% dos celíacos não tratados e em 20% dos pacientes em tratamento.²³

Considerações finais

Na doença celíaca, o fato da má-absorção intestinal poder causar alterações do metabolismo mineral e da massa óssea, principalmente nos pacientes não tratados, já está sedimentado. Porém, o papel dos fatores reguladores e dos mecanismos que determinam a função e a diferenciação ósseas nesta situação permanecem ainda não totalmente esclarecidos. O entendimento da relação entre fatores locais e sistêmicos na origem das anormalidades ósseas na doença celíaca é de fundamental importância para evitar alta morbidade desta doença. Logo, já se sabe que a massa óssea perdida pode ser minimizada ou até mesmo recuperada se a doença celíaca for diagnosticada e tratada precocemente. A adesão à dieta deve ser incentivada a fim de evitar as repercussões ósseas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes celíacos.

Referências bibliográficas

1. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Bes Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:467-78.
2. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:86-105.
3. Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:453-65.
4. Catassi C, Fasano A. New developments in childhood coeliac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:238-43.
5. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterol* 2003;124:791-94.
6. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, Tarozzi GC, Bernardi M, Gasbarrini G. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterol* 1995;109:122-8.
7. Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C, Pedreira, Boerr L *et al.* Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2130-4.
8. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an envolving spectrum. *Gastroenterol* 2001;120:636-51.
9. 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;139:516-21.

10. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery M. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:273-85.
11. Guyton, AC, Hall JE. Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone, and teeth. In: Guyton AC, Hall JE, ed. *Textbook of medical physiology*. United States of America: WB Saunders Company. 1996. Ninth Edition. Chap 79. p.985-1002.
12. Russel RGR, Espina B, Hulley P. Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(suppl 1):S3-10.
13. Bellido T, Alli AA, Gubrij I *et al*. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinol* 2005;146:4577-83.
14. Boyce BF & Xing L. Biology of RANK,RANKL, and osteoprotegerin. *Arthr Res Ther* 2007;9(suppl 1):1-7.
15. Wada T, Nakashima T, hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006;12:17-25.
16. Fata JE, Kong YY, Li J, Irie-Sasaki J, Moorehead RA, Elliot R, Scully S, Voura EB et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000;103:41-50.
17. Kim NS, Kim HJ, Koo BK, Kwom MC, Kim YU, Cho Y *et al*. Receptor activator of NF-kappaB ligand regulates the proliferation of mammary epithelial cells via Id2. *Mol Cell Biol* 2006;26:1002-13.

18. Boyce BF, Xing L, Chen D. Osteoprotegerin, the bone protector, is a surprising target for beta-catenin signaling. *Cell Metab* 2005;2:344-5.
19. Guyton AC, Hall JE. Integration of renal mechanisms for control of blood volume and extracellular fluid volume; and renal regulation of potassium, calcium, phosphate, and magnesium. In: Guyton AC & Hall JE, ed. *Textbook of medical physiology*. United States of America: WB Saunders Company. 1996. Ninth Edition. Chap 29. p.367-83.
20. Johnson LR. Fluid and electrolyte absorption. In: Johnson LR, ed. *Gastrointestinal Physiology*. United States of America: Mosby. 1997. Fifth Edition. Chap 12. p.135-45.
21. 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 America Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1-19.
22. Southerland JC, Valentine JF. Osteopenia and osteoporosis in gastrointestinal diseases: diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:399-407.
23. Taranta A, Fortunatti D, Longo M, Rucci N, Iacomio E, Alberti F *et al*. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with coeliac disease. *J Bone Miner Res* 2004;19:1112-21.
24. Di Stefano M, Sciarra G, Jorizzo RA *et al*. Local and gonadal factors in the pathogenesis of coeliac bone loss. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(suppl 2):31.
25. Ciacci C, Cirillo M, Mellone M, Basile F, Mazzaca G, De Santo NG. Hypocalciuria in overt and subclinical celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1480-4.

26. Harrison JE, Hitchman AJW, Finlay, McNeill KG. Calcium kinetics studies in patients with malabsorption syndrome. *Gastroenterol* 1969;56:751-7.
27. Plotkin GR, Isselbacher KJ. Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (nontropical sprue) and other malabsorption states. *N Engl J Med* 1964;271:1033-7.
28. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Cechetti L, Minguzzi L, Strocchi A *et al.* Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterol* 2002;122:1793-9.
29. Melvin KEW, Hepner GW, Bordier EP, Neale G, Joplin FG. Calcium metabolism and bone pathology in adult celiac disease. *Q J Med* 1970;39:83-113.
30. Keavney AP, Freaney R, McKenna MJ, Masterson J, O'Donoghue P. Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1226-31.
31. Colston KW, Mackay AG, Finalyson C, Wu JCY, Maxwell JD. Localization of vitamin D receptor in normal human duodenum and patients with coeliac disease. *Gut* 1994;35:1219-25.
32. Staun M, Jarnum S. Measurement of the 10,000-molecular weight calcium-binding protein in small intestinal biopsy specimens from patients with malabsorption syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:827-32.
33. Valdimarsson T, Toss G, Rossi I, Löfman O, Ström M. Bone mineral density in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:457-61.
34. Mustalahati K, Collin P, Sievanen H, Salmi J, Maki M. Osteopenia in patients with clinical silent celiac disease. *Lancet* 1999;354:744-5.

35. Sugai E, Chernavsky A, Pedreira S, Smecoul 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;22:353-62.
36. Hüe S, Mention J-J, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schimtz J *et al.* Role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004;21:367-77.
37. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanism in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:373-87.
38. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN *et al.* Coordinated induction by IL-15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357-66.
39. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Verkarre V, Asnafi V, Colombel JF *et al.* Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease, *Gastroenterol* 2003;125:730-45.
40. Romas E, Gillespie M, Martin T. Involvement of receptor activator of NF-κB ligand and tumor necrosis factor-α in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002;30:340-6.
41. Horwood NJ, Elliot J, Martin TJ, Gillespie MT. IL-12 alone and in synergy with IL-18 inhibits osteoclast formation in vitro. *J Immunol* 2001;15:4915-21.
42. Yamada N, Niwa S, Tsujimura T, Iwasaki T, Sugihara A, Futani H *et al.* Interleukin 18 and interleukin12 synergistically inhibit osteoclastic bone-resorbing activity. *Bone* 2002;30:901-8.

43. Lindeman A, Riedel D, Oster W, Ziegler-Heitbrock H, Mertelsmann R, Hermann F. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor induces cytokine secretion by human poly-morphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1989;83:1308-12.
44. Mahida YR, Wu K, Jewell DP. Enhanced production of interleukin 1 β by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis or Crohn's disease. *Gut* 1990;30:835-8.
45. Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986;320:584-8.
46. Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989;74:1-10.
47. Kontakou M, Przemioslo RT, Sturgess RP, Limb AG, Ciclitira PJ. Expression of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-2 mRNA in the jejunum of patients with celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:456-63.
48. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S *et al*. Pre and pos-treatment serum levels of citokines IL-1 β , IL-6 and IL-1 receptor antagonist in coeliac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol*. 1998;93:413-18.
49. Goldring SR. Mechanisms of pathologic bone loss. *Calcif Tissue Int* 2003;73:97-100.
50. Dower SK, Kronheim SR, March CJ, Conlon PJ, Hopp TP, Gillis S *et al*. Detection and Characterization of high affinity plasma membrane receptors for human interleukin-1. *J Exp Med* 1985;162:501-15.
51. Ikeda E, Kusaka M, Hakeda Y, Yokota K, Kumegawa M, Yamamoto S. Effect of interleukin 1 beta on osteoblastic clone MC3T3-E1 cells. *Calcif Tissue Int* 1988;43:162-6.

52. Raisz LG. Local and systemics factors in the pathogenesis of osteoporosis. N Engl J Med 1998;318:818-28.
53. Devlin RD, Bone III. HG, Roodman GD. Interleukin-6: a potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1893-7.
54. Gowem M, Chapman K, Littlewood A, Huges De, Evans DB, Russel RGG. Production of tumor necrosis by human osteoblasts is modulated by other cytokines but not by osteotropic hormones. Endocrinol 1990;126:1250-5.
55. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet:slow and incomplete recovery. Am J Pathol 2002;118:459-63.
56. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of gluten-free diet. Eur J Clin Nutr 2006;60:358-63.
57. Rea F, Polito C, Iovene A, Pluvio R, Rea L, Piscitelli A *et al*. Effect of gluten-free diet on bone mineral metabolism of celiac children. Nutr Res 1998;18:1661-6.
58. Selby PI, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 1999;14:652-7.
59. Mora S, Weber G, Barera G, Provérbio MC, Weber G, Bianchi C *et al*. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. Am J Clin Nutr 1993;57:224-30.

3 – ARTIGO ORIGINAL

3- ALTERAÇÕES DA MINERALIZAÇÃO ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA CELÍACA EM TRATAMENTO

RESUMO

Objetivo: Determinar a freqüência de osteopenia/osteoporose em crianças e adolescentes com doença celíaca em tratamento e avaliar a presença dessas alterações de acordo com a idade do paciente no momento do diagnóstico e o tempo de tratamento.

Métodos: O estudo foi uma série de casos, sendo estudados 31 pacientes com doença celíaca, em dieta isenta de glúten. Todos foram submetidos a densitometria óssea da coluna lombar, cujo resultado foi dado de acordo com a classificação da OMS. Para a análise estatística foi utilizado o programa EPI-INFO, versão 6.04, obtendo-se a freqüência das variáveis. A análise comparativa entre presença/ausência de alterações ósseas conforme tempo de dieta e idade do paciente no momento do diagnóstico foi realizada através dos testes exato de Fisher e do qui-quadrado.

Resultados: Entre os 31 pacientes com doença celíaca em tratamento, foi evidenciado osteoporose em 9,7% (3/31) e osteopenia em 38,7% (12/31), totalizando 48,4% (15/31) com alterações da mineralização óssea. Entre os pacientes com densitometria óssea

alterada, a maioria – 86,7% (13/15) – tinha idade ao diagnóstico da doença celíaca superior a quatro anos, em comparação a 13,3% (3/15) diagnosticados antes de quatro anos de idade ($p = 0,03$). Da mesma forma, 73,3% (11/15) deles estavam em dieta isenta de glúten a menos de quatro anos, enquanto em apenas 26,7% (4/15), o tempo de dieta superava quatro anos de duração ($p = 0,05$).

Conclusões: A freqüência de alterações da mineralização óssea na coluna lombar foi de 48,4% (15/31), sendo maior nos pacientes com idade ao diagnóstico superior a quatro anos e com tempo de dieta inferior a quatro anos. Assim, diagnóstico e tratamento precoces da doença celíaca podem amenizar sua repercussão sobre o metabolismo ósseo.

Palavras-chave: doença celíaca, desmineralização patológica óssea, absorciometria de fóton

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of osteopenia/osteoporosis of children and adolescents with celiac disease in treatment and to evaluate those alterations according to age at diagnosis and period of treatment.

Methods: This study was a serial cases, thirty one celiac patients were analyzed on gluten-free diet. Bone densitometry in spine lumbar were performed in all patients and the result were based on WHO reporting. EPI-INFO, 6.04 version were used to statistics analysis. Comparative analysis among presence/ausence of bone alterations according to age at diagnosis and diet time moment was done by Fisher and Qui-quadraged test, with $p < 0,05$.

Results: Among 31 patients, was observed osteoporosis in 9,7% (3/31) and osteopenia in 38,7% (12/31) in patients, by DEXA of spine lumbar, totalizing 48,4% (15/31) patients with bone alterations. Among patients with altered, the majority – 86,7% (13/15) – was more than four years old at diagnosis of celiac disease, in comparison with 13,3% (3/15) were younger than four years old at diagnosis of celiac disease, ($p=0,03$). As like as, 73,3% (11/15) of them had less four years on gluten-free diet and only 26,7% (4/31) had period of treatment more than four years($p=0,05$).

Conclusions: The frequency of alterations in bone mineralization in spine lumbar was 48,4% (15/31), and higher in patients with age at diagnosis after four years old and before fours years of treatment. Early diagnosis and treatment of celiac disease must be protect the patients from bone metabolism degenerations.

Key words: celiac disease; bone demineralization, pathologic; absorptiometry, photon

Introdução

A associação entre má-absorção intestinal e desmineralização óssea é conhecida há muito tempo. O acometimento ósseo na doença celíaca foi reconhecido na literatura científica há quase setenta anos.¹

Os mecanismos fisiopatológicos por meio dos quais a doença celíaca afeta o metabolismo ósseo ainda são controversos. Uma diminuição na densidade mineral óssea parece ser resultado de múltiplos fatores em pacientes com doença celíaca sintomática, incluindo o prejuízo na absorção de cálcio, hiperparatiroidismo secundário, desnutrição retardada de puberdade e deficiência de vitamina D.²⁻⁴ Persistente atrofia vilositária está associada a baixa densidade mineral óssea.⁵ A doença celíaca é uma enteropatia imuno-mediada, desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos, que se caracteriza por uma resposta inflamatória desequilibrada conduzida pela células T, com produção de citocinas.⁵ A interação entre citocinas e fatores locais/sistêmicos influencia a formação e reabsorção óssea.⁵

Redução da densidade mineral óssea pode ser revertida após o tratamento com dieta isenta de glúten na infância, mas a recuperação da massa e do crescimento ósseo requer longo período de tratamento sem transgressão a dieta⁶⁻⁸ Considerando que a maior parte da massa óssea é obtida até o final da adolescência, o diagnóstico precoce e a adesão total ao tratamento são de fundamental importância para garantir o metabolismo ósseo adequado na doença celíaca.^{9,10}

Foi demonstrado que a densidade mineral óssea de pacientes com doença celíaca que iniciaram a dieta isenta de glúten após os dois anos de idade era menor do que aqueles que iniciaram a dieta antes dessa idade.¹¹ Adultos celíacos com atrofia vilositária persistente foram comparados com pacientes celíacos, que normalizaram a mucosa do intestino delgado, observando-se que a densidade mineral óssea estava reduzida em todos os sítios ósseos naqueles com atrofia vilositária persistente; nos indivíduos diagnosticados mais precocemente, não houve diferença na densidade mineral óssea em relação aos controles saudáveis.¹² O diagnóstico tardio, em adultos, pode ser responsável pela baixa densidade mineral óssea observada, secundária à não obtenção de massa óssea máxima.¹³

Dante da possibilidade de que o diagnóstico precoce da doença celíaca pode evitar repercussões sobre o metabolismo ósseo, este estudo foi realizado com o objetivo de determinar a freqüência de osteopenia e osteoporose em crianças e adolescentes com doença celíaca em tratamento e, secundariamente, avaliar a presença dessas alterações de acordo com a idade do paciente no momento do diagnóstico e o tempo de tratamento.

Casuística e métodos

O estudo foi descritivo, do tipo série de casos, incluindo os pacientes em tratamento para doença celíaca acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira – IMIP, Recife –PE, no período de março a agosto de 2006. Foram incluídas crianças e adolescentes, entre 5 e 18 anos, definidos como celíacos de acordo com o seguinte critério:

1. quadro clínico compatível com doença celíaca e/ou,
2. primeira biópsia de intestino delgado compatível com doença celíaca e/ou
3. resposta clínica à retirada do glúten.

Os pacientes menores de cinco anos de idade foram excluídos devido à impossibilidade de realizar a densitometria óssea, pois é imprescindível a imobilização total do paciente, assim como sua colaboração, de preferência, sem sedação anestésica, para a realização do exame.

A idade ao diagnóstico foi obtida através do tempo entre a data de nascimento e a data de realização da biópsia registradas no prontuário. O tempo de tratamento foi determinado entre a data do laudo da biópsia e a data da entrevista.

O formulário foi aplicado aos responsáveis pelos pacientes, e inclui perguntas sobre sinais e sintomas antes do diagnóstico e transgressão da dieta nos últimos três meses.

A biópsia de intestino delgado foi realizada através de endoscopia digestiva alta, sob anestesia, e encaminhada ao Serviço de Anatomia Patológica da instituição para análise e classificação, segundo os critérios de Marsh.¹⁴

A densitometria óssea foi realizada em densitômetro lunar, através do método *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA). Foi realizada avaliação das vértebras lombares L2-L4, com os valores absolutos expressos em g/cm² e plotados em um gráfico, conforme sua idade e sexo. O resultado seguiu a classificação da Organização Mundial de Saúde:¹⁵

* Densidade normal : até – 1 DP (Desvio padrão em relação à mesma faixa etária (Z-score)).

* Osteopenia: de -1,01 até – 2,50 DP.

* Osteoporose: a partir de – 2,51 DP.

Os paciente com anormalidades na DEXA (osteopenia e/ou osteoporose) foram encaminhados ao Serviço de Endocrinologia Pediátrica da instituição para conduta especializada.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IMIP, processo CAAE – 0149.0.099.000-05. Todos os responsáveis concordaram com a participação da criança e dos adolescentes no estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A análise estatística foi realizada através do programa EPI-INFO, versão 6.04, obtendo-se a freqüência das variáveis. Para a análise comparativa entre as alterações ósseas (osteopenia e osteoporose) conforme tempo de dieta e idade do paciente no momento do diagnóstico, foram utilizados os testes exato de Fisher e do qui-quadrado. O ponto de corte utilizado para a idade do paciente ao diagnóstico e o tempo de tratamento foi de 4 anos, de acordo com o estudo de Tau *et al.*⁸ Considerou-se o nível de significância menor ou igual a 5% para aceitação da associação estatística.

Resultados

Dos 37 pacientes acompanhados no Serviço, quatro foram excluídos pela limitação da idade para realização da densitometria óssea e dois não retornaram, restando 31 pacientes para análise.

De acordo com o sexo, 41,9% (13/31) dos pacientes com doença celíaca em tratamento eram do sexo masculino. Em relação à sintomatologia antes do diagnóstico, a

maioria dos pacientes apresentou sinais e sintomas de doença celíaca clássica: diarréia em 74,2% (23/31); distensão abdominal em 87,1% (27/31); dor abdominal em 93,1% (27/29) – 2 pacientes não souberam informar; déficit de crescimento linear em 83,3% (25/30) – um paciente não soube informar; déficit ponderal em 90,3% (28/31). Quanto à idade no momento do diagnóstico, a maioria das crianças – 48,38% (15/31) – estava na faixa etária pré-escolar, 9,67% (3/31) eram lactentes, 29,03% (9/31), escolares e 12,90% (4/31), adolescentes. O diagnóstico foi baseado no exame histopatológico em 80,6% dos casos e na resposta clínica em 19,4%.

Conforme o tempo de tratamento, 51,6% (16/31) dos pacientes estava em dieta isenta de glúten há pelo menos quatro anos. A transgressão da dieta nos últimos três meses foi confirmada por 43,3% (13/30) dos pacientes (um dos pacientes não soube informar), dos quais 20% (6/30) apresentavam alteração da DEXA.

A análise da coluna lombar pela DEXA evidenciou osteopenia em 38,7% (12/31) e osteoporose em 9,7% (3/31), totalizando 48,4% (12/31) de pacientes com alterações da mineralização óssea.

A freqüência de densitometria óssea da coluna lombar alterada nos pacientes com idade superior a quatro anos no momento do diagnóstico, 86,7% (13/31), foi maior do que aquela das crianças menores de quatro anos ao diagnóstico, 13,3% (3/31), com significância estatística (Fisher; $p = 0,03$) (Tabela 1). Da mesma forma, 73,3% (11/15) dos pacientes com DEXA alterada estavam em dieta isenta de glúten a menos de quatro anos, enquanto em apenas 26,7% (4/31) deles, o tempo de dieta era superior a quatro anos de

duração ($p = 0,05$), diferença que foi estatisticamente significante ($\chi^2 = 3,93$; $p = 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 1– Densitometria óssea da coluna lombar de pacientes com doença celíaca em tratamento, de acordo com a idade no momento do diagnóstico

densitometria óssea		
idade do paciente ao diagnóstico	alterada N (%)	normal N (%)
≤ 4 anos	2 (13,3)	8 (50)
> 4 anos	13 (86,7)	8 (50)

Nota: $p = 0,034$

Tabela 2 – Densitometria óssea da coluna lombar de pacientes com doença celíaca em tratamento, conforme o tempo de dieta sem glúten

densitometria óssea		
tempo de dieta	alterada N (%)	normal N (%)
≤ 4 anos	11 (73,3)	5 (31,3)
> 4 anos	4 (26,7)	11 (68,8)

Nota: $p = 0,047$

Discussão

Há alguns anos, tem-se chamado a atenção para o fato da doença celíaca poder predispor a alterações do metabolismo ósseo, podendo resultar em osteomalácia, osteoporose e raquitismo. Este estudo demonstrou alterações da mineralização óssea nos pacientes com idade ao diagnóstico superior a quatro anos e, consequentemente, início tardio de dieta sem glúten.

A coluna lombar parece ser particularmente afetada nos pacientes celíacos.² Considerada rica em osso trabecular, é o compartimento mais sensível a mudanças metabólicas, por isso, é uma das primeiras áreas a ser atingida pela desmineralização óssea.¹⁶ Estudo realizado na Itália evidenciou que a densidade mineral óssea na coluna lombar foi o único parâmetro que teve influência significativa da idade no momento do diagnóstico e do tempo de dieta isenta de glúten.¹¹

Assim, osteopenia e osteoporose no paciente celíaco parecem estar associadas a um retardo de diagnóstico e, portanto, do início do tratamento. A patogênese da osteopenia não está completamente esclarecida, no entanto, tem sido sugerido que a inflamação intestinal, por si só, pode afetar o metabolismo ósseo na doença celíaca, ao reduzir a absorção intestinal, inclusive do cálcio, o que contribui para elevar os níveis de paratormônio e a reabsorção óssea, que culmina com as alterações da densidade mineral óssea.^{17,18} O diagnóstico tardio da doença celíaca propicia a manutenção do processo inflamatório, retardando a recuperação da integridade da mucosa intestinal e da mineralização óssea. Por isso, a densidade mineral óssea é relacionada à idade ao diagnóstico, com valores menores quando o diagnóstico de doença celíaca é realizado na fase adulta.^{2,13}

A dieta isenta de glúten é capaz de reverter a baixa densidade mineral óssea, embora a normalização possa não ser atingida em todos os pacientes.⁸ Incrementos anuais dos valores densitométricos são maiores durante o primeiro ano de tratamento, do que durante os períodos subseqüentes, e superiores aos esperados para crianças saudáveis.^{8,19-21} O tempo de tratamento suficiente para recuperar a massa óssea ainda não está estabelecido.⁸ Alguns estudos em crianças e adolescentes demonstram que a instituição do tratamento pode melhorar a mineralização óssea, sendo observado que dieta de duração inferior a 12 meses não é suficiente para aumentar significativamente o conteúdo e a densidade mineral óssea.^{6,12,21,22} No nosso estudo, evidenciou-se que a presença de osteopenia e/ou osteoporose esteve relacionada com tempo de dieta inferior a quatro anos, podendo-se especular que, embora possa ter ocorrido ganho considerável da densidade mineral óssea no primeiro ano de tratamento, os ganhos posteriores não permitiram alcançar a normalização, corroborando os dados da literatura.

O tratamento iniciado antes dos quatro anos de idade possibilita atingir valores normais da densidade mineral óssea na maioria dos pacientes, o que não se observa nas crianças que iniciam dieta com idade superior a quatro anos.⁸ Existem evidências de que a dieta isenta de glúten realizada por longo período é a medida mais eficaz para restabelecer o metabolismo ósseo até a aparente normalidade, mas, como em todo tratamento de doença crônica, a adesão é fundamental para estabilizar a doença e reduzir suas complicações.^{5,7} A falta de adesão à dieta isenta de glúten varia de 6 a 37%, mas pode atingir até 80% dos pacientes.²³ A presença de alterações da mineralização óssea observada neste estudo pode ter sido influenciada pela transgressão à dieta, relatada por 43,3% (13/30) dos pacientes, resultando em osteopenia e/ou osteoporose, inclusive naqueles com tempo de dieta de até

quatro anos. No entanto, sabe-se que o relato de transgressão não é uma maneira fidedigna de avaliar a sua ocorrência, sendo preferida a dosagem de anticorpos.²⁵ Uma das maiores controvérsias no tratamento da doença celíaca é se a ingestão de alguma quantidade mínima de glúten pode ser permitida.²³ Atualmente, o termo “dieta isenta de glúten” tem sido redefinido; há pouco tempo, o consumo de glúten inferior a 0,02% era aceito como dieta sem transgressões; mas, recentemente, passou a ser considerada aquela sem qualquer quantidade de glúten.²³

A ingestão de cálcio na infância e na adolescência está associada ao ganho e ao pico máximo de massa óssea; nos pacientes com doença celíaca, o seu consumo, além do de proteínas, é importante para o acúmulo de massa óssea.^{8,25} A baixa ingestão protéica, devido à restrição alimentar com o intuito de evitar produtos com glúten, pode ser prejudicial para a integridade do esqueleto devido à menor produção hepática de hormônio de crescimento e fator de crescimento insulina símila 1 (IGF-1).²⁶ O IGF-1 atua na formação da trabécula e da cortical do osso e sua deficiência, em decorrência da inflamação da mucosa intestinal na doença celíaca, pode resultar na redução do crescimento longitudinal do esqueleto.⁸

As possíveis limitações do nosso estudo são: 1) o pequeno número de pacientes, que pode prejudicar a validação externa, embora outros estudos tenham mostrado resultados semelhantes; 2) ausência de inquérito alimentar para averiguar a transgressão à dieta sem glúten e a ingestão de cálcio e proteínas, que pode ter sido superior aos 43,3% relatados espontaneamente.

Os mecanismos biológicos responsáveis pela mineralização óssea reduzida e pela sua rápida recuperação na doença celíaca são pouco entendidos.²⁶ Ainda não se comprehende

porque alguns celíacos respondem pouco à retirada do glúten, obtendo melhora, mas não a normalização da densidade mineral óssea, ou após quanto tempo de dieta isenta de glúten a mineralização óssea será restabelecida; esse pode ser o caso em alguns de nossos pacientes.²⁶ A variabilidade individual na resposta ao tratamento deve ser considerada em todas as doenças, mas, na doença celíaca, o diagnóstico e o tratamento iniciados precocemente, aliados a adesão à dieta sem glúten, parecem ser fundamentais para a prevenção de alterações da mineralização óssea na doença celíaca.

Referências bibliográficas

1. Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:453-65.
2. Kemppainen T, Kröger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma V-M, Pikkarainen P *et al.* Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999;24:249-55.
3. Selby PI, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999;14:652-7.
4. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F *et al.* Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:434-6.
5. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;3:427-78.
6. Rea F, Polito C, Iovene A, Pluvio R, Rea L, Piscitelli A *et al.* Effect of gluten-free diet on bone mineral metabolism of celiac children. *Nutr Res* 1998;18:1661-6.
7. Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Weber C, Bianchi C *et al.* Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in young celiac patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:398-403.
8. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, Roca A, Valenzuela X. Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:358-63.
9. Chesnut CH 3rd. Is osteoporosis a pediatric disease? Peak bone mass attainment in the adolescent female. *Public Health Rep* 1989;104 (Suppl):50-4.

10. Lu PW, Briody JN, Ogle GD, Morley K, Humphries IR, Allen J *et al.* Bone mineral density of total body, spine and femoral neck in children and young adults. A cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1994;9:1451-8.
11. Scotta MS, Salvatore S, Salvatoni A, De Amici M, Ghiringhelli D, Broggini M *et al* bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1331-4.
12. Valdimarsson T, Toss G, Ross I, Löfman, Ström M. Bone mineral density in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:457-61.
13. Mc Farlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DAF. Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut* 1995;36:710-4.
14. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“Celiac Sprue”). *Gastroenterol* 1992; 102:330-54.
15. WHO Study Group on assessment of fracture risk and its application to screening for post menopausal osteoporosis. Assessment of fracture risk and the application to screening for post menopausal osteoporosis: report of a WHO study group WHO thecnical studies 843.Geneva: World Heath Organization; 1994.
16. Wahner HW, Dunn WL, Riggs BL. Noninvasive bone mineral measurement. *Semin Nucl Med* 1983;13:282-289.
17. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346: 180-8.

18. 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 mineral density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001;139:516-21.
19. 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. *Pediatr* 2001;108(5):e89.
20. 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.
21. Walters, JRF, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual-energy x-ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treat coeliac disease. *Gut* 1995; 37:220-4.
22. 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 America Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1-19.
23. Burgin-Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Peterson CJ. Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;7:85-91.
24. Sentipal JM, Wardlaw GM, Mahan J, Matkovic V. Influence of calcium intake and growth indexes on vertebral bone mineral density and young females. *Am J Clin Nutr* 1991;54:425-8.

25. Isley WL, Underwood LE, Clemons DR. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentration in human. *J Clin Invest* 1983;71:175-82.
26. 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 gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2004;79:148-54.

4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

4- CONSIDERAÇÃO FINAIS

A associação de doença celíaca e osteoporose e/ou osteopenia vem sendo muito estudada, porém os mecanismos envolvidos na patogenia das anormalidades ósseas na doença celíaca ainda não estão definidos, apesar de se saber a importância da má-absorção e do processo inflamatório intestinal.

No estudo realizado, foi observado que, quanto maior a idade ao diagnóstico e menor o tempo de tratamento, maiores são as freqüências das alterações ósseas observadas na densitometria óssea de coluna lombar dos pacientes com doença celíaca em tratamento.

Fica, assim, o alerta para pediatras e profissionais de saúde quanto à necessidade do diagnóstico precoce da doença celíaca, que permite o início imediato do tratamento com o intuito de reduzir suas complicações sobre a mineralização óssea. Ressalta-se o acompanhamento freqüente desses pacientes por equipe multidisciplinar para garantir a adesão à dieta sem glúten, reduzindo o processo inflamatório da doença celíaca e minimizando os riscos da restrição dietética inadequada.

5 – ANEXOS

5 – ANEXOS

ANEXO I - Questionário

ANEXO II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**ANEXO III - Parecer de aprovação do Comitê de Ética do Instituto
Materno Infantil Professor Fernando Figueira**

ANEXO I - QUESTIONÁRIO

Nº questionário: _____

Data atual: ___ / ___ / ___

SAME _____

Data de nasc.: ___ / ___ / ___

Nome: _____

Endereço: _____

Fone: _____

Cidade: _____

Estado: _____

1. Sexo: fem 1

masc. 2

2.Idade _____ (anos)

SINTOMATOLOGIA ANTES DO DIAGNÓSTICO

03. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho tinha muitas diarréias?

- () 1. sim () 2.não () 3. não sabe informar

04. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho já ficou internado por diarréia “prolongada” (+ de 15 dias)?

- () 1. sim () 2.não () 3. não sabe informar

05. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho tinha barriga inchada?

- () 1. sim, às vezes () 2.sim, c/freqüencia () 3.não
 () 4. não sabe informar

06. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho tinha muitas aftas?

- () 1. sim, às vezes () 2.sim, c/freqüência () 3. não
 () 4. não sabe informar

07. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho tinha dificuldade para crescer?

() 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar

08. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho tinha dificuldade para ganhar peso?

() 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar

09. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho tinha dor na barriga?

() 1. sim, à vezes () 2. sim c/freqüência () 3. não () 4. não sabe informar

10. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho era muito irritado, chorava fácil?

() 1. sim, à vezes () 2. sim c/freqüência () 3. não () 4. não sabe informar

11. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho já teve anemia?

() 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar

12. Se sim, esta anemia foi difícil de tratar, sendo necessário repetir o tratamento?

() 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar

13. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho já quebrou algum osso, que precisou de atendimento médico?

() 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar

14. Sim, qual foi o osso?

() 1. membro superior _____ () 2. membro inferior _____ () 3. tronco

() 4. cabeça/pescoço () 5. não sabe informar

15. Antes de descobrir a doença (diagnóstico) seu filho tinha feridas grande na pele que deixaram cicatriz?

() 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar

16. Se sim, algum médico já achou que é dermatite herpétiforme?

() 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar

17. Se sim, fez biópsia da pele?

- () 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar

DIAGNÓSTICO

BID n º _____ (___ / ___ / ___) _____

18. Classificação de Marsh(Grau):

- () 1. I () 2. II () 3. IIIa () 4. IIIb () 5. IIIc () 6. não se aplica

19. Idade no momento do diagnóstico:

- () 1. 0 – 2 a exclusive () 2. 2 a – 6 a exclusive () 3. 6 a – 10 a exclusive () 4. 10 a- 20 a

20. Data de início da dieta: ___/___/___

SINTOMATOLOGIA PÓS-INÍCIO DO TRATAMENTO

21. Após o início da dieta, a diarréia melhorou?

- () 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar () 4. não se aplica

22. Após o início da dieta, a distensão abdominal melhorou?

- () 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar () 4. não se aplica

23. Após o início da dieta, as aftas melhoraram?

- () 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar () 4. não se aplica

24. Após o início da dieta, cresceu mais facilmente?

- () 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar () 4. não se aplica

25. Após o início da dieta, ganhou peso mais facilmente?

- () 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar () 4. não se aplica

26.Após o início da dieta, as dores abdominais melhoraram?

- () 1. sim () 2.não () 3. não sabe informar () 4. não se aplica

27. Após o início da dieta, a irritabilidade melhorou?

- () 1. sim () 2.não () 3. não sabe informar () 4. não se aplica

ACOMPANHAMENTO

28.Transgressões:(considerando os últimos 3 meses);

- ()1. sim, c/freqüência (mensalmente) ()2. sim, às vezes ()3. não
 ()4. não sabe informar

29.Se já transgrediu a dieta, apareceram sintomas?

- () 1. sim () 2. não () 3. não sabe informar () 4.não se aplica

30. Se sim, qual?

- () 1. diarréia () 2. distensão abdominal () 3. distensão abdominal +diarréia
 ()4. dor abdominal () 5. Dor abd.+dist abd. +diarréia ()6. outros
 ()7. não sabe informar

31.Tem parentes com essa doença diagnosticada?)1. sim, de 1º grau ()2.sim, de 2º
 grau ()3. não ()4. não sabe informar

ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

MINERALIZAÇÃO ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA CELÍACA, EM TRATAMENTO, ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA DO ISTITUTO MATERNO INFANTIL DE PERNAMBUCO

Responsável pelo projeto: Dra. Maria Eduarda Nóbrega de Faria

A desmineralização óssea é uma situação que pode ocorrer em crianças e adolescentes celíacos se não tratados adequadamente e que tem chance de melhorar se houver aderência a dieta isenta de glúten. Estamos realizando uma pesquisa sobre a presença de fragilidade óssea em crianças e adolescentes com doença celíaca. Esta pesquisa foi avaliada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP. Com sua autorização, gostaríamos de realizar uma densitometria óssea (exame radiológico), a fim de saber se seu filho tem esse problema.

Se o exame de seu(sua) filho(a) sugerir alguma alteração óssea ele será devidamente acompanhado, diagnosticado e tratado por profissionais especializados neste serviço.

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

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

Eu li, compreendi e autorizo que seja realizado o exame de densitometria óssea do meu(minha) filho(filha)_____

Concordo que os dados obtidos sejam utilizados para pesquisa

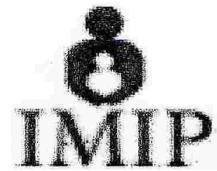
Recife, ___/___/___.

(Assinatura do responsável)

Testemunha(em caso de responsável analfabeto)

Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

Escola de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o Projeto de pesquisa no. 680 “**Mineralização óssea em crianças e adolescentes com doença celíaca em tratamento atendidas no ambulatório de gastroenterologia Pediátrica do IMIP**”, apresentado pela Pesquisadora Maria Eduarda Nóbrega de Farias, foi aprovado pelo Comitês de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, em sua reunião ordinária 01 de dezembro de 2005.

Recife, 12 de dezembro de 2005:

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. E. Cabral Filho".
Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
e Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL – Dec. Lei 9851 de 08/11/87
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL – Dec. Lei 5013 de 14/05/84
UTILIDADE PÚBLICA FEDERAL – Dec. Lei 86238 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.897-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL: Isento
CNPJ: 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 – Boa Vista
Recife - PE - Brasil CEP 50.070-550
FABX: (81) 2122.4100
Fax: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
home-page: www.imip.org.br

