

# Manifestações clínicas extraintestinais da sensibilidade ao glúten não celíaca na faixa etária pediátrica: uma revisão integrativa

## Extraintestinal clinical manifestations of non-celiac gluten sensitivity in the pediatric age group: an integrative review

Jamille Rodrigues do Carmo de-Araújo<sup>1</sup>, Juliana Rodrigues do Carmo<sup>2</sup>, Gabriela Dias Tomaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde - Belém - PA - Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Lavras, Departamento de Ciência dos Alimentos - Lavras - MG - Brasil.

### Palavras-chave:

Pediatria. Sensibilidade ao glúten não celíaca. Manifestações extraintestinais.

### Resumo

**Introdução:** As doenças gastrointestinais relacionadas ao glúten ou à ingestão de trigo estão sendo cada vez mais diagnosticadas. O surgimento de um grande número de pacientes com sintomas intestinais e extraintestinais que mostram sensibilidade à dieta com glúten sem evidência de doença celíaca ou alergia ao trigo contribuiu para a identificação de um novo distúrbio gastrointestinal relacionado ao glúten, sendo esta síndrome definida como sensibilidade ao glúten não celíaca. **Objetivo:** Realizar um levantamento bibliográfico sobre as manifestações extraintestinais da sensibilidade ao glúten não celíaca, através da análise de dados de pesquisas realizadas em âmbito mundial que envolvam pacientes pediátricos. **Fonte de dados:** Esta revisão se baseia em estudos publicados nas bases de dados PubMed, LILACS e MEDLINE nos últimos 10 anos. Para tal, foram utilizados os descritores "Non-celiac"; "Gluten sensitivity"; "Child"; "Symptoms". **Síntese de dados:** Observou-se queixa frequente de fadiga, sendo relatada evidência científica ( $p < 0,001$ ) de piora quando houve ingestão de dieta contendo glúten. Também foram relatadas dores musculares e articulares, enxaqueca, perda de memória/pensamentos nebulosos, tontura, ataxia e neuropatia periférica, além de asma ou rinite num percentual pequeno. Sintomas neuropsiquiátricos como pensamentos compulsivos e medos foram encontrados em pacientes portadores de sensibilidade ao glúten não celíaca, além de deficiência pondero-estatural relacionada à dieta contendo glúten. **Conclusão:** Deve-se também considerar distúrbios neuropsiquiátricos, dermatológicos, alérgicos, endócrinos e musculoesqueléticos em crianças como associação nos quadros de queixas gastrointestinais crônicas, sendo o diagnóstico de sensibilidade ao glúten não celíaca relevante para investigação clínica e melhor prognóstico desses pacientes.

### Keywords:

Pediatrics. Non-celiac gluten sensitivity. Extraintestinal manifestations.

### Abstract

**Introduction:** Gastrointestinal diseases related to gluten or wheat ingestion are becoming more and more diagnosed. The emergence of a large number of patients with intestinal and extraintestinal symptoms who show sensitivity to a gluten diet without evidence of celiac disease or wheat allergy, contributed to the identification of a new gastrointestinal disorder related to gluten, syndrome defined as non-celiac gluten sensitivity. **Objective:** To carry out bibliographic research on the extraintestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity by analysis of data from studies carried out worldwide involving pediatric patients. **Data Source:** This review is based on studies published in PubMed, LILACS and MEDLINE database over the last 10 years. For this, the descriptors "Non-celiac"; "Gluten sensitivity"; "Child"; "Symptoms" were used. **Data synthesis:** There was a frequent complaint of fatigue, with scientific evidence ( $p < 0.001$ ) of worsening when there was ingestion of a diet containing gluten. Likewise, muscle and joint pain, migraine, memory loss/foggy thoughts, dizziness, ataxia and peripheral neuropathy, in addition to asthma or rhinitis, were reported in a small percentage. The presence of neuropsychiatric symptoms such as compulsive thoughts and fears were found in patients with non-celiac gluten sensitivity, in addition to weight and height deficiency related to a gluten-containing diet. **Conclusion:** Neuropsychiatric, dermatological, allergic, endocrine and musculoskeletal disorders in children should also be considered as an association in chronic gastrointestinal complaints, and the diagnosis of non-celiac gluten sensitivity is relevant for clinical investigation and better prognosis of these patients.

## Introdução

As doenças gastrointestinais relacionadas ao glúten ou à ingestão de trigo estão sendo cada vez mais diagnosticadas. São descritos pelo menos três distúrbios distintos relacionados à exposição ao glúten: doença celíaca, alergia ao trigo e sensibilidade ao glúten não celíaca. O diagnóstico de sensibilidade ao glúten não celíaca só pode ser suspeitado quando a doença celíaca e a alergia ao trigo forem formalmente excluídas, uma vez que as apresentações clínicas se sobrepõem.<sup>1</sup>

O surgimento de um grande número de pacientes com sintomas intestinais e extraintestinais que mostram sensibilidade à dieta com glúten sem evidência de doença celíaca ou alergia ao trigo contribuiu para a identificação de um novo distúrbio gastrointestinal relacionado ao glúten, sendo esta síndrome definida como sensibilidade ao glúten não celíaca. Portanto, o espectro de transtornos relacionados ao glúten cobre uma ampla gama de manifestações, da gastroenterologia à alergia, e da neurologia à dermatologia.<sup>2</sup>

Não existe clareza na definição da etiopatogenia da doença, da mesma forma que há controvérsias nos ensaios clínicos; assim, ela continua sendo pouco compreendida. Alterações na permeabilidade intestinal, bem como motilidade anormal e estimulação do intestino, foram demonstradas em alguns estudos.<sup>3</sup>

Definiu-se uma variedade de manifestações imunológicas, morfológicas ou sintomáticas que são precipitadas pela ingestão de glúten em pessoas nas quais a doença celíaca foi excluída. A prevalência estimada de sensibilidade ao glúten não celíaca nos EUA é de 0,548%, quase a metade da prevalência de pacientes com doença celíaca.<sup>4</sup>

A apresentação clínica da sensibilidade ao glúten não celíaca inclui sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, distensão abdominal e hábito intestinal alterado, além de sintomatologia sistêmica, como fadiga, dor de cabeça, dores ósseas ou articulares, distúrbios do humor e manifestações cutâneas (por exemplo, eczema ou erupção cutânea). Os sintomas geralmente surgem após o consumo de dieta que contenha glúten e desaparecem após sua retirada.<sup>5</sup>

A latência entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas costuma ser curta, ocorrendo após horas ou dias. Uma vez que ainda não existem marcadores para o diagnóstico laboratorial, o protocolo de diagnóstico permanece complicado

e baseado na evidência de que existe uma relação perceptível entre a ingestão de glúten e o aparecimento dos sintomas clínicos. O tratamento da sensibilidade ao glúten não celíaca é baseado na dieta com restrição ao glúten, embora não se saiba se é necessário evitar estritamente todos os produtos relacionados ao glúten ou não. Visto que a sensibilidade pode ser transitória, a tolerância ao glúten precisa ser reavaliada ao longo do tempo.<sup>6</sup>

Sendo assim, apesar de existirem poucos estudos e relatos na literatura sobre o tema, as diversas manifestações e padrões clínicos associados a ele ainda permanecem em constantes estudos. Nesse contexto, este trabalho visou realizar uma revisão integrativa das manifestações extraintestinais da sensibilidade ao glúten não celíaca em pesquisas realizadas com crianças e adolescentes.

## Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, do tipo integrativa, que tem como objetivo a síntese de conhecimento a partir da análise de pesquisas realizadas em âmbito mundial, as quais relatem manifestações extraintestinais em pacientes entre 0 e 19 anos com sensibilidade ao glúten não celíaca.

Foi realizada busca durante os meses de agosto a outubro de 2021 nas bases de dados PubMed, LILACS e MEDLINE, utilizando os seguintes descritores: "Non-celiac"; "Gluten sensitivity"; "Child", "Symptoms", sendo selecionadas publicações dos últimos 10 anos. Foram encontrados 250 artigos para a revisão, sendo selecionados inicialmente 32 artigos para leitura. Destes, foram excluídos os que não abordassem manifestações extraintestinais da sensibilidade ao glúten não celíaca na faixa etária desejada, bem como as duplicatas. A amostra final foi constituída por 6 artigos (Tabela 1).

Foram utilizados como critérios de inclusão: ter sido publicado nos últimos 10 anos; ser uma publicação inédita; incluir pacientes entre 0 e 19 anos com sensibilidade ao glúten não celíaca e descrever as manifestações clínicas desta afecção. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: artigos acerca do tema que não envolvessem manifestações extraintestinais; estudos do tipo secundário, como revisões de literatura e guias de prática clínica; publicações referentes a congressos e anais; estudos que não envolvessem população pediátrica.

**Tabela 1.** Panorama dos artigos encontrados, excluídos, repetidos, analisados e selecionados nas bases de dados.

Base de dados	Descritores em Ciência da Saúde	Artigos encontrados	Analisados	Selecionados
PubMed	"Non-celiac"; "Gluten sensitivity"; "Child"; "	57	10	4
LILACS	"Gluten sensitivity"; "Child"; "symptoms"	5	2	1
MEDLINE	"Gluten sensitivity"; "Child"; "symptoms"	188	20	1
Total	-	250	32	6

Fonte: os autores.

Artigos repetidos em mais de uma base de dados foram considerados na primeira aparição. Após a coleta de dados, foram realizadas leitura e análise crítica dos estudos incluídos, selecionando-se as publicações que se encaixavam nos critérios de inclusão. Extraídas as informações, estas foram compiladas em quadros de acordo com o tipo de estudo, a fim de sistematizar os dados obtidos.

## Resultados e Discussão

Os artigos selecionados foram divididos de acordo com o tipo de pesquisa que apresentavam em seus estudos.

### Pesquisa do tipo caso-controle

O estudo de Francavilla *et al.* foi realizado em cinco centros pediátricos na Itália entre 2013 e 2016, promovido e coordenado pelo Centro Pediátrico de Gastroenterologia da Universidade de Bari.<sup>7</sup> O estudo compreendeu duas etapas: a primeira teve como objetivo avaliar a presença de qualquer possível correlação de sintomas com a ingestão de glúten ao longo de uma história clínica e dietética detalhada, para selecionar crianças para a segunda etapa do diagnóstico. A etapa de diagnóstico incluiu três fases: A fase de execução (fase I: semanas 1–2) teve como objetivo avaliar a sintomatologia durante uma dieta contendo glúten; apenas crianças sintomáticas progrediram para a fase de eliminação de glúten da dieta (fase II: semanas 3-4). Na presença de redução de pontuação na escala visual analógica global (VAS) > 30%, que tem por objetivo avaliar a percepção da sintomatologia gastrointestinal pelos pacientes durante uma dieta com exclusão de glúten, seguiu-se para a fase de desafio de glúten (fase III: semanas 5-9). Os pacientes foram randomizados para receber glúten (10g/dia) e placebo (amido de arroz) por duas semanas cada, separadas por uma semana de intervalo. O desafio do glúten foi considerado positivo na presença de uma redução mínima de 30% da escala de VAS entre o grupo que recebeu glúten e o que recebeu placebo.

Os autores demonstraram o percentual de sintomas extraintestinais relacionado à dieta com presença de glúten nos pacientes estudados, com 85% (total de 24) apresentando fadiga, descrevendo-se piora estatisticamente significativa quando da ingestão de glúten ( $p < 0,001$ ). Entre as crianças, também estavam as que apresentaram cefaleia, correspondendo a 71% (total de 20), 57% (total de 16) tinham dores articulares/musculares, 39% (total de 11) erupção cutânea, 7% (total de 2) irritabilidade; 7% (total de 2) ulceração oral, 3% (total de 1) parestesia e 3% (total de 1) inapetência.

### Pesquisa do tipo prospectivo e multicêntrico

O estudo realizado por Volta *et al.* envolveu 486 pacientes que apresentavam suspeita clínica de sensibilidade ao glúten não celiaca acompanhados por um período de um ano em 38 centros italianos, evoluindo com sintomas extraintestinais da doença, sendo mais prevalentes a fadiga e o mal-estar, com um percentual de 64% e 68%, respectivamente.<sup>8</sup> Da mesma forma, foram registradas altas prevalências de sintomas neuropsiquiátricos, que incluíam cefaleia (54%), ansiedade (39%), "pensamentos nebulosos" (38%) e parestesia em braço/perna (32%). Houve queixa também de dor articular/muscular semelhante a fibromialgia (31%), perda ponderal (25%), depressão (18%), dermatite (18%) e erupção cutânea (29%). Um percentual pequeno de pacientes também apresentou manifestações alérgicas, como asma ou rinite (menos de 10%).

### Pesquisa do tipo retrospectivo

O estudo conduzido por Camhi *et al.*, realizado no Centro de Pesquisa e Tratamento Celiaco, Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição, do Hospital Geral de Massachusetts, analisou prontuários de todos os pacientes com até 18 anos que foram atendidos nesse centro durante um período de quatro anos (julho de 2013 a junho de 2018) e que concordaram em participar da pesquisa. A pesquisa envolveu 500 pacientes pediátricos que

apresentavam principalmente *rash* cutâneo (53,85%) como manifestação extraintestinal. De maneira correlata, demonstravam problemas emocionais e comportamentais (42,31%), fadiga (23,08%), dores musculares e articulares (23,08%), enxaqueca (15,38%), perda de memória/pensamentos nebulosos (15,38%), tontura (7,69%), ataxia (7,69%) e neuropatia periférica (3,85%) relacionados ao distúrbio.<sup>9</sup>

### Pesquisa do tipo relato de caso

Menéndez *et al.* demonstraram a evolução de três crianças com idades entre 8 meses e 3 anos que apresentavam queixas clínicas intestinais e extraintestinais compatíveis com doença celíaca. As queixas extraintestinais eram desnutrição, sinais de deficiência (características na pele e nas membranas mucosas que mostram a falta de absorção de micronutrientes, como pele xerótica, queda de cabelo, unhas quebradiças, língua despapilada e queilite angular). No entanto, após investigação complementar e exclusão dos diagnósticos de doença celíaca e alergia ao trigo, foi realizado teste de exclusão de glúten na dieta por quatro semanas, com resposta favorável dos sintomas, ocorrendo normalização das queixas intestinais e ganho de peso. As crianças também receberam tratamento antiparasitário. Observou-se, na reintrodução da dieta, o reaparecimento das manifestações clínicas, concluindo-se que as crianças apresentavam quadro compatível com sensibilidade ao glúten não celíaca.<sup>10</sup>

Kraijenhoff *et al.* relataram o caso de uma adolescente de 13 anos que apresentava sintomas gastrointestinais em combinação com sintomas psiquiátricos. Após investigação clínica e exclusão de doença celíaca e alergia ao trigo, foi realizado desafio duplo-cego controlado por placebo de exclusão de glúten na dieta, com desaparecimento dos sintomas. Após teste de provocação, houve retorno das manifestações neuropsiquiátricas.<sup>11</sup>

Saneifard *et al.* descreveram cinco pacientes que apresentavam deficiência de crescimento associada a sensibilidade ao glúten não celíaca. Todos os casos pediátricos foram diagnosticados no Hospital Infantil Mofid (Teerã, Irã) entre fevereiro de 2018 e fevereiro de 2019, sendo submetidos a dieta sem glúten durante seis meses. Após esse período, foram avaliados os parâmetros ponderais e estaturais, observando-se aumento de peso e altura após dieta com exclusão de glúten.<sup>12</sup>

A literatura mostra que os sintomas extraintestinais mais frequentes são falta geral de bem-estar, cefaleia, fadiga, ansiedade, dor muscular e articular, erupção cutânea/dermatite, anemia, parestesia e pensamentos nebulosos, assim como relatado em nossos estudos. Sintomas menos específicos, como distúrbios do sono, mudanças de humor ou alucinações foram relatados após a ingestão de glúten.<sup>1</sup> Sabe-se que a atividade inflamatória envolvida na fisiopatologia da sensibilidade ao glúten não celíaca pode levar a essas manifestações neuropsiquiátricas, como pensamentos compulsivos e medos, relatados em uma adolescente de 13 anos por Kraijenhoff *et al.*<sup>1</sup>

Catassi *et al.* postulam que a existência do aumento da permeabilidade intestinal poderia permitir que peptídeos de glúten (ou outras proteínas derivadas do trigo) atravessassem a barreira intestinal, cheguem à corrente sanguínea e cruzem a barreira hematoencefálica, causando neuroinflamação ou afetando a neurotransmissão dentro do sistema nervoso central.<sup>6</sup>

Da mesma forma, no trato intestinal isso pode levar a uma ruptura da barreira epitelial intestinal, aumentando a permeabilidade local, podendo contribuir com quadro de desnutrição e sinais de deficiência, como relatado por Menéndez *et al.* em três casos clínicos envolvendo crianças.<sup>10</sup> A deficiência pondero-estatural foi observada em cinco crianças com sensibilidade ao glúten não celíaca acompanhadas durante seis meses, e que tiveram seu parâmetros de crescimento comparados após dieta com isenção de glúten, obtendo-se reversão do quadro. Entretanto, não foi encontrado na literatura estudo que corroborasse tal resultado.

Catassi *et al.* definiram, através dos critérios de Salerno, que o diagnóstico de sensibilidade ao glúten não celíaca deve ser considerado em pacientes com queixas intestinais e extraintestinais persistentes e/ou que mostrem um resultado normal dos marcadores sorológicos para doença celíaca e alergia ao trigo em uma dieta que contenha glúten. Esses pacientes relatam piora dos sintomas quando ocorre a ingestão de alimentos ricos em glúten. O objetivo da confirmação do diagnóstico deve ser duplo: avaliar a resposta clínica da dieta com exclusão de glúten e medir o efeito da reintrodução do glúten após um período de dieta de exclusão.<sup>6</sup> Ashtari *et al.* encontraram apenas quatro estudos sobre sensibilidade ao glúten não celíaca e em todos eles o desafio de glúten duplo-cego controlado

por placebo foi usado como padrão ouro para a detecção de casos de sensibilidade ao glúten não celíaca,<sup>2</sup> da mesma forma que foi realizado no estudo de Francavilla *et al.*<sup>7</sup>

## Conclusão

Os distúrbios relacionados ao glúten emergiram como um fenômeno epidemiologicamente relevante, da mesma forma que a dieta com isenção de glúten tornou-se comum entre pessoas que julgam apresentar algum tipo de intolerância ao glúten. Entretanto, é necessária haver conscientização e esclarecimento a respeito desse distúrbio, que possui critérios clínicos e experimentais de diagnóstico, ainda que sem biomarcadores conhecidos.

A sensibilidade ao glúten não celíaca deve ser considerada em crianças que apresentem manifestações clínicas intestinais e extraintestinais persistentes relacionadas a uma dieta que contenha glúten, após exclusão do diagnóstico de doença celíaca e alergia ao trigo, e que obtiveram melhora dos sinais e sintomas após exclusão deste componente dietético e retorno dos mesmos quando ocorreu a reintrodução dele.

Deve-se também considerar distúrbios neuropsiquiátricos, dermatológicos, alérgicos, endócrinos e musculoesqueléticos em crianças como associação nos quadros de queixas gastrointestinais crônicas, sendo o diagnóstico de sensibilidade ao glúten não celíaca relevante para a investigação clínica.

Em suma, são necessários mais estudos que corroborem a disseminação e o esclarecimento desse tema, que tem se mostrado de grande importância para a elucidação diagnóstica dos quadros de gastroenteropatias associados a manifestações extraintestinais, com o objetivo de que seja iniciado o tratamento em tempo oportuno, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes, sem maiores impactos em seu crescimento e desenvolvimento.

## Referências

1. Ruemmele, F. M. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Challenging Diagnosis in Children with Abdominal Pain. *Ann Nutr Metab.* 2018 Feb 19; 73(Suppl 4):39-46. doi: 10.1159/000493929. PMID: 30783043.
2. Ashtari, S, Pourhoseingholi, MA, Rostami, K, Aghdaei, HA, Rostami-Nejad, M, Busani, L, Tavirani, MR, Zali, MR. Prevalence of gluten-related disorders in Asia-Pacific region: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019 Mar;28(1):95-105. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.281.sys. PMID: 30851178.
3. Sergi, C, Villanacci, V, Carroccio, A. Non-celiac Wheat Sensitivity: Rationality and Irrationality of a Gluten-Free Diet in Individuals Affected with Non-Celiac Disease: A Review. *BMC Gastroenterol.* 2021 Jan 6;21(1):5. doi: 10.1186/s12876-020-01568-6. PMCID: PMC7788993.
4. McAllister, BP, Williams, E, Clarke, KA. Comprehensive Review of Celiac Disease/Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019 Oct;57(2):226-243. doi: 10.1007/s12016-018-8691-2. PMID: 29858750.
5. Elli, L, Branchi, F, Tomba, C, Villalta, D, Norsa, L, Ferretti, F, Roncoroni, L, Bardella, MT. Diagnosis of Gluten Related Disorders: Celiac Disease, Wheat Allergy and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;21(23):7110-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7110. PMID: 26109797; PMCID: PMC4476872
6. Catassi, C, Elli, L, Bonaz, B, Bouma, G, Carroccio, A, Castillejo, G. et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients.* 2015 Jun 18;7(6):4966-77. doi: 10.3390/nu7064966. PMID: 26096570
7. Francavilla, R, Cristofori, F, Verzillo, L, Gentile, A, Castellaneta, S, Polloni, C, Giorgio, V, Verduci, E, D'angelo, E, Dellatte, S, Indrio, F. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial for the Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Children. *Am J Gastroenterol* 2018 Mar;113(3):421-430. doi: 10.1038/ajg.2017.483. PMID: 29380821
8. Volta, U, Bardella, MT, Calabrò, A, Troncone, R, Corazza, GR. An Italian Prospective Multicenter Survey on Patients Suspected of Having Non-Celiac Gluten Sensitivity. *BMC Med.* 2014 May 23;12:85. doi: 10.1186/1741-7015-12-85. PMID: 24885375; PMCID: PMC4053283
9. Camhi, SS, Sangal, K, Kenyon, V, Lima, R, Fasano, A, Leonard, MM. Pediatric Nonceliac Gluten Sensitivity: a Gluten-Related Disorder Treatment Center Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Aug;69(2):200-205. doi: 10.1097/MPG.0000000000002335. PMID: 30908383.
10. Menéndez, L, Guzmán, L, Rúa, EC, Bem, R. *Arch Argent Pediatr.* 2015 Apr;113(2):e83-7. doi: 10.5546/aap.2015.e83. PMID: 25727839
11. Kraijenhoff, GPS, Smit, MJM, Van Vlerken, RHT, Mearin Manrique, ML. Psychiatric Symptoms in a Child with Gluten Sensitivity. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2019 Mar 14;163:D2900. PMID: 30945820.
12. Saneifard, H, Sheikhy, A, Karbasian, F, Eslamian, G, Shakiba, M, Babaie, D. Non-Celiac Gluten Sensitivity as a Rare Cause of Growth Retardation in Children: A Case Series Study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench Fall* 2021;14(4):362-366. PMID: 34659665; PMCID: PMC8514215.