



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

LUANA MASCARENHAS COUTO

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS E
DOENÇA CELÍACA NÃO TRATADA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR- BA

2021

LUANA MASCARENHAS COUTO

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS E
DOENÇA CELÍACA NÃO TRATADA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública como requisito parcial
para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Dra. Ana Paula de Souza Lobo

SALVADOR- BA

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por sempre me guiar nessa trajetória e me manter firme nos momentos difíceis.

À minha orientadora, Dra. Ana Paula Lobo, pela oportunidade que me foi concebida, pela confiança e por todo cuidado em me orientar. Serei eternamente grata.

À minha tutora, Professora Carol Aguiar, que foi de fundamental importância para a construção do projeto. Serei eternamente grata por sua ajuda e paciência.

À minha família, principalmente meus pais, meu irmão, tio Neto e tia Ana, que sempre me apoiaram e estiveram por perto para tudo que eu precisasse.

Aos meus amigos e colegas da faculdade, que fizeram o processo ser mais leve e fluído, estando ao meu lado durante todo esse percurso. Obrigada por sempre me incentivarem.

Aos meus professores da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, por todos os ensinamentos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença Celíaca (DC) representa uma enteropatia autoimune, caracterizada por atrofia das vilosidades intestinais e apresentação clínica variável. Em indivíduos geneticamente predispostos, as alterações são desencadeadas pela ingestão de alimentos contendo glúten, como a cevada, centeio e trigo. **OBJETIVOS:** Avaliar a associação dos distúrbios neurológicos em crianças e adolescentes e Doença Celíaca não tratada. Verificar se a dieta isenta de glúten modifica a evolução de distúrbios neurológicos em Crianças e Adolescentes com Doença Celíaca. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma Revisão Sistemática que foi realizada nas bases de dados do PubMed, LILACS, IBECs, MEDLINE e Biblioteca Cochrane. Foram incluídos estudos observacionais ou ensaios clínicos randomizados que incluam a pesquisa de doença celíaca não tratada em crianças entre 0-12 anos incompletos, e adolescentes entre 12 anos completos-18 anos incompletos. **RESULTADOS:** Dos 115 artigos encontrados, nove artigos foram incluídos na presente Revisão Sistemática. Todos os estudos avaliaram a associação entre a DC e os distúrbios neurológicos, sendo os principais: enxaqueca/cefaleia, ataxia cerebelar, epilepsia e neuropatia periférica. Sete artigos avaliaram o papel da dieta isenta do glúten na evolução clínica dos pacientes celíacos com sintomas neurológicos, de modo que todos confirmaram melhora clínica, histopatológica e laboratorial após a instituição desta. **DISCUSSÃO:** Frente aos estudos incluídos nesta revisão sistemática, a DC pôde ser associada a alguns distúrbios neurológicos na faixa etária pediátrica, sendo os principais: Enxaqueca, Neuropatia periférica e Convulsões. Por conseguinte, a dieta isenta de glúten foi essencial no tratamento da própria DC, como também dos transtornos neurológicos envolvidos, promovendo melhora clínica, histológica e sorológica. **CONCLUSÃO:** A presente revisão sistemática demonstrou a existência de associação entre DC não tratada e distúrbios neurológicos, principalmente cefaleia/enxaqueca, assim como neuropatia periférica e epilepsia. **FINANCIAMENTO:** Não há fontes de financiamento. **PROTOCOLO:** A presente revisão foi submetida à plataforma PROSPERO e registrada com o número de protocolo CRD42021223244.

Palavras-chave: Doença Celíaca. Distúrbios Neurológicos. Crianças e Adolescentes. Dieta isenta de glúten.

ABSTRACT

BACKGROUND: Celiac Disease (CD) represents an autoimmune enteropathy, characterized by atrophy of the intestinal villi and variable clinical. In genetically predisposed we desire, as changes are triggered by eating gluten-containing foods such as barley, rye and wheat. **OBJECTIVES:** Evaluate the association of neurological disorders in children and adolescents and untreated Celiac Disease. Check whether the gluten-free diet modifies the evolution of neurological disorders in Children and Adolescents with celiac disease. **METHODS:** This is a Systematic Review that was performed in the databases of: PubMed, LILACS, IBECs, MEDLINE and Cochrane Library. Observational studies or randomized clinical trials that include the search for untreated celiac disease in children aged 0-12 years incomplete, and adolescents aged 12 years full- 18 incomplete. **RESULTS:** Of the 115 articles found, nine articles were included in this Systematic Review. All studies evaluated the association between CD and neurological disorders, the main ones being: migraine/headache, cerebellar ataxia, epilepsy and peripheral neuropathy. Seven articles evaluated the role of the gluten-free diet in the clinical evolution of celiac patients with neurological symptoms, and all confirmed clinical, histopathological and laboratory improvement after its institution. **DISCUSSION:** Based on the studies included in this systematic review, CD may be associated with some neurological disorders in the pediatric age group, the main ones being: Migraine, Peripheral neuropathy and Seizures. Therefore, the gluten-free diet was essential in the treatment of CD itself, as well as the neurological disorders involved, promoting clinical and serological and histological improvement. **CONCLUSION:** The present systematic review demonstrated the existence of an association between untreated CD and neurological disorders, mainly headache/migraine, as well peripheral neuropathy and epilepsy. **FUNDING:** There are sources of funding. **PROTOCOL:** This Review was submitted to the PROSPERO platform and registered under protocol number CRD42021223244.

Keywords: Celiac disease. Neurological Disorders. Children and Adolescents. Gluten-free diet.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS	10
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	10
3 REVISÃO DE LITERATURA	11
4 METODOLOGIA	14
5 RESULTADOS.....	16
6 DISCUSSÃO.....	21
7 CONCLUSÃO.....	24
7 REFERÊNCIAS.....	25
8 ANEXOS.....	29

1. INTRODUÇÃO

O Glúten é um composto proteico presente em vários cereais, como trigo, centeio e cevada, sendo o responsável pela fisiopatologia da Doença Celíaca (DC). Segundo o Departamento Científico de Gastroenterologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SPB), a DC é uma patologia autoimune caracterizada por atrofia vilositária da mucosa intestinal, levando a um prejuízo na absorção de macronutrientes e micronutrientes(1).

Diante da fisiopatologia elucidada até o momento, o quadro clínico da DC é amplamente variável, sendo que indivíduos acometidos podem ser desde assintomáticos ou manifestar a forma clássica e sintomática da doença, caracterizada por Síndrome de Má Absorção, ou até mesmo cursar com manifestações atípicas da doença. Nesse contexto, diversos estudos científicos têm estudado a associação entre DC e desordens neurológicas, podendo ser consideradas manifestações extraintestinais desta patologia (2). Contudo, ainda se faz necessária uma avaliação mais apurada dessa associação, visto que a patogênese envolvida ainda não está totalmente esclarecida.

Dessa forma, apesar da literatura atual demonstrar que os pacientes com DC podem desenvolver deficiência de vitaminas e micronutrientes, principalmente Vitamina B12 e Ácido Fólico, as quais são substâncias absorvidas no intestino delgado e essenciais para o desenvolvimento do Sistema Nervoso, não há comprovação científica acerca da associação entre a Doença Celíaca não tratada e o desenvolvimento dos distúrbios neurológicos (3).

Além disso, tendo em vista a DC se trata de uma patologia subdiagnosticada, mas com elevada prevalência (estima-se que no Brasil ela seja de 1:184 em crianças)(4), também se torna imprescindível, investigar sua associação com tais distúrbios. Atualmente, a única forma de prevenção das manifestações relacionadas à DC não tratada ainda é a dieta isenta de glúten. (5).

Dessa forma, é de grande valia uma revisão sistemática com esse enfoque, pois o reconhecimento e tratamento dietético da DC tornam possível recuperar

a mucosa intestinal acometida pela doença e melhorar a absorção dos micronutrientes e macronutrientes, que são de extrema importância para o neurodesenvolvimento de crianças e adolescentes.

Logo, a presente revisão sistemática tem como objetivo primário: avaliar a associação entre Doença Celíaca não tratada e distúrbios neurológicos em crianças e adolescentes e como objetivo secundário: analisar se a instituição da dieta sem glúten modifica a evolução dos distúrbios neurológicos em pacientes celíacos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Primário

Avaliar a associação dos distúrbios neurológicos em crianças e adolescentes e Doença Celíaca não tratada.

2.2. Objetivo Secundário

Analisar se a instituição da dieta sem glúten modifica a evolução dos distúrbios neurológicos em pacientes celíacos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A Doença Celíaca (DC) foi descrita pela primeira vez por Samuel Gee em 1887 em Londres, de modo que ele descrevia como “Um tipo de indigestão crônica que é encontrada nas pessoas com todas as idades”, chamando tal patologia de “Afecção Celíaca”. Associado a isso, Samuel Gee referiu que essa doença estaria ligada a alimentação, o que o fez declarar “Se o paciente pode ser curado, deve ser por meio da dieta”(6). Posteriormente, outros pesquisadores foram aprofundando os estudos e concluindo acerca da associação entre o Glúten e a DC, bem como sobre o quadro clínico dessa doença (7).

Por conseguinte, a Doença Celíaca apresenta amplo espectro clínico, ocorrendo desde manifestações intestinais, incluindo a forma clássica em que se evidencia a síndrome de má absorção, até as extraintestinais como anemia refratária a tratamento, osteopenia, elevação de aminotransferases, e quadros neurológicos representados por mioclonias, ataxias cerebelares, depressão, epilepsia, cefaleias, dentre outras apresentações (8).

Nessa perspectiva, devido a essa ampla apresentação clínica, desde 1996 C. Catassi *et al*, já demonstravam que existia uma incongruência entre a prevalência da DC e os diagnósticos confirmados, o que o fez chamar de “Iceberg Celíaco” (Figura 1) (9). No denominado Iceberg Celíaco uma pequena parcela da população manifesta a DC com a apresentação clássica e a maior parte dos sujeitos segue clinicamente “submersos”, com uma apresentação silenciosa ou latente, dificultando seus diagnósticos (10).



Figura 1- Desenho esquemático do conceito do “Iceberg Celíaco”. Adaptado de Fasano, *et al.*, 1996.

A fisiopatologia da Doença Celíaca, por sua vez, ainda não está completamente elucidada, porém já está bem documentado que quando indivíduos susceptíveis fazem a ingestão de alimentos contendo glúten, presente no trigo, centeio ou cevada, esse nutriente proteico parcialmente digerido pelas enzimas do suco gástrico, pancreático e do lúmen intestinal atravessa a barreira epitelial da mucosa, por mecanismos ainda não completamente determinados, e chega à lâmina própria onde sofre a ação da transglutaminase tecidual (8). Esta enzima modifica peptídeos específicos do glúten por deaminação que, por sua vez, ligam-se com maior afinidade às moléculas de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 das células apresentadoras de antígenos, desencadeando reações inflamatórias mediadas pelo sistema imune inato e adaptativo (11). Essas células promovem a ativação de Linfócitos T Naives ou Imaturos, os quais se tornarão ativos e se diferenciarão em Linfócitos T CD8 e CD4, gerando um processo inflamatório, com produção de citocinas pró-inflamatórias, e ativação de Linfócitos B com posterior produção de anticorpos anti-gliadina, anti-endomisial e anti-transglutaminase (Figura 2) (11).

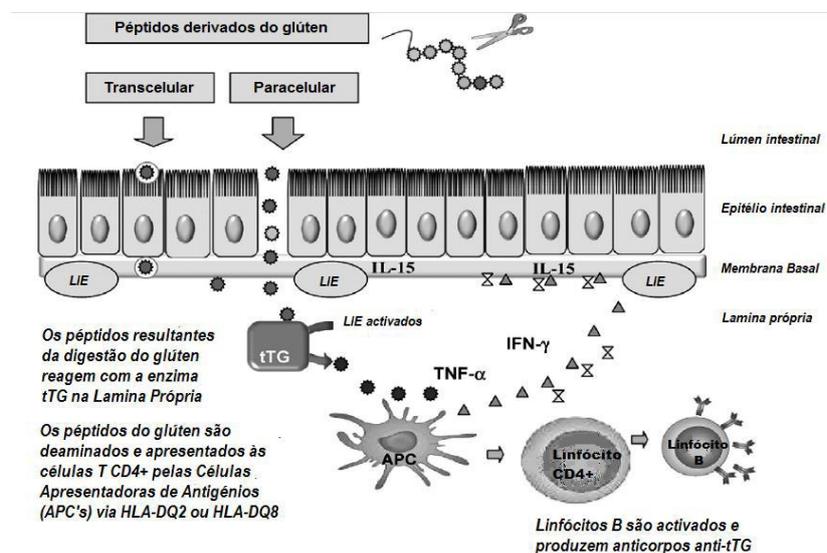


Figura 2- Esquema hipotético para interação entre o processamento do sistema imunológico e o glúten na Doença Celíaca. Adaptada de Crespo Pérez L, Castillejo de Villasante G, Cano Ruiz A, León F. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. European Journal of Internal Medicine. 2012;23(1):9-14.(12)

Nessa perspectiva, o diagnóstico atual da DC é feito através da triagem sorológica para os autoanticorpos (anti-endomisiais, anti- transglutaminase e anti-gliadina) da doença e confirmado pelos achados característicos na biópsia intestinal, que correspondem ao aumento do número de linfócitos intraepiteliais, atrofia das vilosidades intestinais e hiperplasia das criptas (Figura 3) (8).

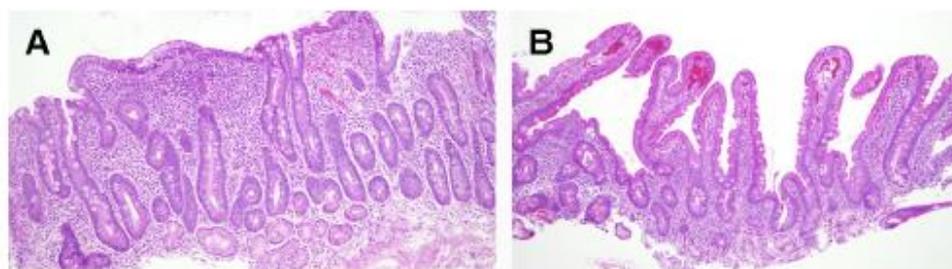


Figura 3- Visualização da biópsia intestinal que demonstra as características microscópicas da DC ativa (A) e cicatrização da mucosa após aproximadamente 18 meses em uma dieta sem glúten (B). Lagana SM, Bhagat G. Biopsy Diagnosis of Celiac Disease: The Pathologist's Perspective in Light of Recent Advances. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2019;48(1):39–51 (13).

No que se refere à terapêutica da DC, o único tratamento atualmente comprovado é a dieta isenta de glúten, o qual promove remissão completa do quadro clínico, melhora sorológica e histológica. Ademais, com o avanço na elucidação da fisiopatologia envolvida na DC, algumas terapias alternativas têm sido estudadas, como a digestão intraluminal de glúten, a melhora nas funções de barreiras e uso de imunomoduladores. Contudo, essas técnicas não têm sido utilizadas na prática clínica devido à necessidade de mais estudos que as comprovem (5).

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho de estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura em bases científicas sobre a associação entre Doença Celíaca não tratada e distúrbios neurológicos, que utilizou a metodologia sistematizada a partir do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), o qual consiste em um checklist de 27 itens para uma revisão sistemática de qualidade.

4.2. Protocolo e Registro

A presente revisão foi submetida à plataforma PROSPERO e registrada com o número de protocolo CRD42021223244, conforme anexo A.

4.3 Estratégias de busca

Foi realizada uma revisão de literatura através das bases de dados do PubMed, Cochrane e da Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS, IBICS e MEDLINE) utilizando variadas combinações de descritores retirados do MeSH (*Medical Subject Heading*). Os termos utilizados foram “*Celiac Disease*”, “*Coeliac Disease*”, “*Sprue*”, “*Gluten Enteropathies*”, “*Gluten Enteropathy*”, “*Nontropical Sprue*”, “*Gluten Sensitive Enteropathy*”, “*Neurological Disorders*” e “*Neurological Disease*”, tendo como operadores booleanos “*or*” e “*and*”. Os idiomas inglês e português foram ativados como limites de busca, assim como o estudo em pacientes humanos e o ano de publicação entre 2000 e 2020.

Os artigos observacionais selecionados foram avaliados através dos critérios do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (14), de modo que cada critério recebeu uma pontuação de 0 a 1, totalizando uma nota de 0 a 22 para cada artigo avaliado. Foram mantidos apenas os estudos com nota ≥ 16 ($\geq 80\%$). Esta avaliação foi essencial para redução do risco de viés de seleção e resultado, melhorando a qualidade e a transparência desta revisão sistemática (15).

4.4 Critérios de Inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão abrangem artigos originais, estudos observacionais e Ensaio Clínico Randomizado entre 2000 e 2020 que incluam a pesquisa de doença celíaca não tratada em crianças entre 0-12 anos incompletos e adolescentes entre 12 anos completos - 18 anos incompletos de acordo com o Fundo das Nações para a Infância (UNICEF), que tenham desenvolvido ou não distúrbios e/ou sintomas neurológicos secundários. Associado a isso, como critérios de exclusão temos os artigos que incluíram adultos, com idade igual ou superior a 18 anos completos, nas análises de seus dados, bem como artigos que não se enquadram nos desenhos de estudos observacionais ou ensaios clínicos randomizados e artigos duplicados entre as bases de dados.

4.5 Identificação e seleção dos estudos

A seleção dos estudos ocorreu entre outubro de 2020 a fevereiro de 2021. O autor e o orientador fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado nas bases de dados, a fim de identificar apenas os estudos que preencheram corretamente os critérios de inclusão. Posteriormente, foi feita a leitura completa dos textos, assegurando os critérios da presente revisão sistemática, de modo que dois estudos foram excluídos por conter adolescentes com 20,1 e 20 anos.

4.6 Definição dos desfechos

Os desfechos foram definidos a priori, de modo que se espera encontrar que a Doença Celíaca não tratada, ou seja, a ausência de uma dieta isenta de Glúten, esteja associada com o desenvolvimento de distúrbios neurológicos, e nesse contexto, a isenção desse composto da dieta de crianças e adolescentes celíacos previne o aparecimento de desordens neurológicas.

5 RESULTADOS

5.3 Identificação e seleção dos estudos

Das 115 referências encontradas pela estratégia de busca, 115 estudos foram selecionados após a leitura do título e resumo, sendo 11 destes eleitos para leitura integral. Após a leitura completa, mais 2 artigos foram excluídos, pois incluíam jovens acima de 18 anos de idade na amostra analisada, o que não preenche os critérios de inclusão da presente revisão sistemática, restando 9 artigos. Por conseguinte, posteriormente a avaliação pelos critérios do STROBE, todos alcançaram a média proposta, sendo incluídos no presente estudo (Figura 4). (16)-(24).

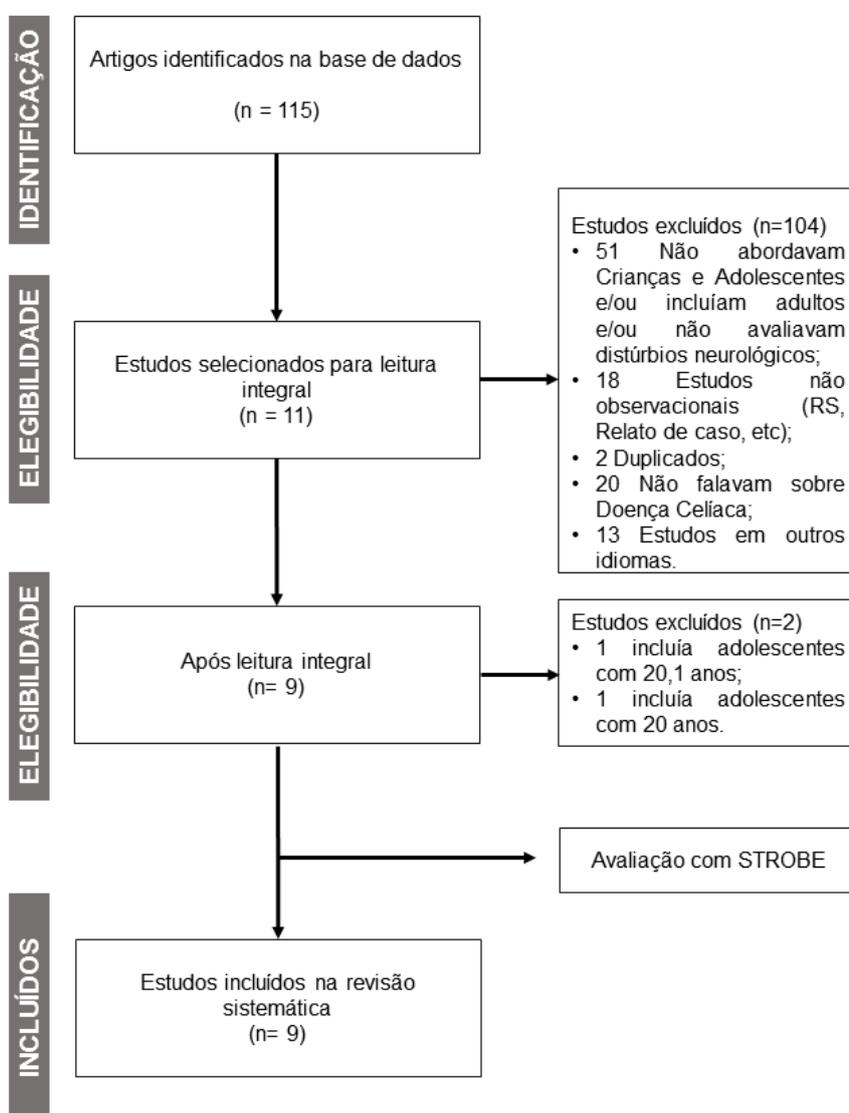


Figura 4- Fluxograma da estratégia de busca de dados

5.4 Pontuação dos estudos pelo Protocolo STROBE

Os estudos foram avaliados pelos critérios do STROBE, de modo que dos 9 estudos avaliados, a maior pontuação obtida foi 20 pontos, associado a uma maior parte dos estudos com pontuações entre 16 e 18 pontos. Todas essas informações estão contidas no Quadro 1.

Quadro 1. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens essenciais da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*.

	Sel Cg, <i>et al</i>	Parisi P, <i>et al</i>	Isikay S, <i>et al</i>	Seref Simsek, <i>et al</i>	Nenna R, <i>et al</i>	Ruggieri M, <i>et al</i>	Cakir D, <i>et al</i>	Bukulmez A, <i>et al</i>	Kayali S, <i>et al</i>
Título e resumo	x	x	.	x
INTRODUÇÃO									
Contexto e Justificativa
Objetivos
MÉTODOS									
Desenho de estudo
Contexto
Participantes
Variáveis
Fontes de dados/Mensuração
Viés	x	x	x	x	x	x	x	x	.
Tamanho do estudo	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Variáveis quantitativas	x
Métodos estatísticos	.	x	x
RESULTADOS									
Participantes
Dados descritivos
Desfechos
Resultados principais	.	.	x	.	.	.	x	.	.
Outras análises	x	x	x	x	.	x	x	x	x
DISCUSSÃO									
Resultados principais	.	.	.	x
Limitações	x	x	x	.
Interpretação
Generalização
OUTRAS INFORMAÇÕES									
Financiamento	x	x	.	x	x	x	x	x	.
TOTAL									
	17	16	17	17	18	17	16	17	20
LEGENDA									
? Item atendido pelo artigo									
X Item não atendido ou parcialmente atendido pelo artigo									

5.5 Características gerais e clínicas dos estudos

Na presente Revisão Sistemática foram incluídos nove artigos, totalizando dois mil e noventa e oito participantes, com predomínio do gênero feminino e idades variando entre 3,5 meses e 17 anos. Os artigos selecionados eram em sua maioria coortes e estudos de caso-controle feitos na Turquia, com tempo de seguimento/duração variando entre 8 meses a 8 anos e 4 meses (Tabela 1).

Tabela 1- Tabela de características gerais dos estudos.

Autores	Ano	Métodos	País	Nº de participantes	Idade	Gênero
Sel Cg, <i>et al.</i>	2017	Coorte retrospectiva	Turquia	117 (8)	3,5 meses-13 anos (Mediana 5,2 anos)	6 H 2 M
Parisi P, <i>et al.</i>	2015	Coorte prospectiva	Itália	19	3-17 anos	3 H 16 M
Isikay S, <i>et al.</i>	2015	Caso-controle	Turquia	220 (167)	5-17 anos (Média 9,23 anos)	79 H 88 M
Seref Simsek, <i>et al.</i>	2015	Coorte Prospectiva	Turquia	25	1-16 anos	7 H 18 M
Bukulmez A, <i>et al.</i>	2013	Caso-controle	Irlanda	97	9,56 +/- 4,37 anos	41 H 56 M
Nenna R, <i>et al.</i>	2016	Coorte retrospectiva	Itália	1131 (883)	5,7-13,9 anos	402 H 481 M
Kayali S, <i>et al.</i>	2020	Caso-Controle	Turquia	44 (37)	9-16 anos	15 H 22 M
Ruggieri M, <i>et al.</i>	2007	Caso-controle	Itália	1519 (835)	9-17 anos (mediana 7,8 anos)	231 H 604 M
Cakir D, <i>et al.</i>	2007	Transversal	Turquia	27	4,27 +/- 11,22 anos	9 H 18 M

Legenda: M= mulheres; H= homens; Nº de participantes entre parênteses = nº de participantes realmente inclusos em cada estudo.

Dos nove estudos incluídos, seis utilizaram a biópsia duodenal para confirmação da Doença Celíaca, enquanto o restante utilizou apenas o diagnóstico sorológico. Os principais distúrbios neurológicos avaliados foram convulsões, epilepsia, cefaleia e neuropatia periférica (Tabela 2).

Por conseguinte, dos nove artigos avaliados, sete tiveram como resultado a associação de distúrbios neurológicos com a DC, de modo que as alterações avaliadas foram, em sua maioria, cefaleia, convulsões e neuropatias. Apenas dois estudos tiveram resultados negativos, ou seja, não demonstrando a associação entre DC e anormalidades neurológicas (Bukulmez A e colaboradores, 2013) (Isikay S e colaboradores, 2015).

Oito artigos avaliaram o papel da dieta isenta do glúten frente aos distúrbios neurológicos apresentados em pacientes celíacos previamente não tratados e apenas dois artigos não fizeram essa avaliação (Bukulmez A e colaboradores, 2013) (Isikay S e colaboradores, 2015). Nessa perspectiva, seis estudos demonstram que a dieta isenta de glúten tem papel crucial na regressão da Doença Celíaca e das disfunções neurológicas associadas. As características clínicas dos estudos estão resumidas na tabela 2.

Tabela 2- Tabela de características clínicas dos estudos.

Autores	DC confirmada	Diagnóstico de DC	Distúrbios neurológicos	DSG	Tempo de seguimento	Associação entre DC e distúrbios neurológicos
Sel Cg, <i>et al.</i>	Anti-Ttg e Biópsia de duodeno	1-13,4 anos	Convulsões, TDAH, cefaleia, neurite óptica, encefalopatia	Sim	05/2008-08/2016	Danos neuronais podem se resolver após um longo período de DSG
Parisi P, <i>et al.</i>	Biópsia duodenal	9,28 ± 4,09 anos	Cefaleia, apneia do sono	Sim	2012-2013	Anormalidades no exame desapareceram após 6 meses de exclusão do glúten
Isikay S, <i>et al.</i>	Anti-Ttg e anti-IgA	2,96 ± 2,84 anos	Neuropatia periférica	Não	09/2012-08/2014	Nenhum caso de neuropatia em crianças com DC assintomáticas
Seref Simsek, <i>et al.</i>	Anti-IgA e biópsia duodenal	11,84 meses ± 2,1 anos	Depressão	Sim	07/2012-02/2014	A aderência a DSG levou à redução dos sintomas de depressão

Tabela 2- Continuação Tabela de Características clínicas dos estudos.

Bukulmez A, <i>et al.</i>	Biópsia intestinal	NR	Perda auditiva	Não	06/2009-03/2010	As funções auditivas de crianças com DC recém-diagnosticada foram semelhantes aos controles saudáveis.
Nenna R, <i>et al.</i>	Anti-gliadina, Anti-Ttg, anti-endomísi o e biópsia duodenal	NR	Enxaqueca, cefaleia tensional	Sim	01/2001-11/2012	Redução significativa dos episódios de dor de cabeça após a DSG
Kayali S, <i>et al.</i>	Anti-Ttg e biópsia duodenal	Média 2,05 anos	Neuropatia autonômica	Sim	01/2018-01-2019	Correlação positiva entre a duração da doença com o tempo de DSG
Ruggieri M, <i>et al.</i>	Anti-EMA, Anti-Ttg, IgA AGA e IgG AGA, biópsia duodenal	4 meses-15 anos	Convulsão, epilepsia, cefaleia, retardo mental, ataxia cerebelar	Sim	01/1991-12/2004	Maior prevalência nos controles pode estar relacionada ao não cumprimento da DSG.
Cakir D, <i>et al.</i>	Biópsia duodenal, anti-endomísi o e Anti-gliadina	7,91 ± 4,56 anos	Epilepsia, Neuropatia periférica, ataxia, demência	Sim	1998-2002	A DC está associada com anormalidades neurológicas subclínicas.

Legenda: NR= Não relatado; DSG= Dieta sem glúten; Anti- EMA= anticorpo endomisial; Anti-Ttg= anticorpo anti-transglutaminase; Anti-gliadina= anticorpo gliadina.

6 DISCUSSÃO

A Doença Celíaca é caracterizada como uma enteropatia inflamatória, de caráter autoimune, desencadeada pela ingestão de alimentos contendo glúten, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos. De forma geral, tal patologia tende a ser subdiagnosticada frente às diversas formas possíveis de apresentação clínica. Diante do quadro clínico amplamente variável, vários distúrbios neurológicos têm sido associados à DC não tratada, mesmo em face da ausência de manifestações gastrointestinais simultaneamente presentes nos pacientes acometidos (25).

Na presente revisão sistemática, nove artigos foram selecionados, totalizando uma amostra de 2988 pacientes de diferentes países e faixas etárias. Após análise, este estudo demonstrou associação entre a presença de DC não tratada e manifestações neurológicas, visto que apenas dois dos nove artigos incluídos foram contrários a tal hipótese, sendo que, em ambos, também não foi avaliado o papel da dieta isenta do glúten na evolução dos pacientes (Bukulmez A e colaboradores, 2013) (Isikay S e colaboradores, 2015) (18)(23).

As manifestações extraintestinais da DC têm sido cada vez mais descritas na literatura, sendo que na população pediátrica algumas dessas incluem: cefaleia, o atraso no desenvolvimento, o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), a epilepsia e a ataxia cerebelar. No estudo de Adi Vaknin *et al* (2004), observou-se que 12% dos pacientes apresentavam distúrbios neurológicos, os quais não puderam ser atribuídos a qualquer outra condição clínica, exceto à DC (26). Destarte, a presente revisão sistemática está de acordo com os dados descritos, visto que em um dos artigos incluídos (Cakir D e colaboradores, 2007) ficou demonstrado que a DC associou-se a presença de anormalidades neurológicas sem causa aparente (22). Desse modo, no relato de caso de José Ibiapina *et al* (2004) os autores descreveram que os sintomas neurológicos foram as primeiras e únicas manifestações clínicas da DC (30).

A frequência aumentada de afecções neurológicas em pacientes celíacos não tratados encontrada neste estudo, também está de acordo com o que foi

encontrado por Hilary Jericho e Stefano Guandalini (2018). Esses autores descreveram uma prevalência de 60% de manifestações extraintestinais da DC entre os pacientes pediátricos estudados, sendo que a cefaleia correspondeu a cerca de 30% dos sintomas referidos (27). Embora que ainda não esteja completamente elucidada a fisiopatologia envolvida no desenvolvimento dessas manifestações em pacientes celíacos recém-diagnosticados, algumas hipóteses têm sugerido o envolvimento da deficiência de vitamina B12 e/ou de ácido fólico (3).

Nessa perspectiva, na Revisão Sistemática de Shahriar Nikpour (2012), que incluiu a avaliação de diversos artigos sobre o tema, os autores descreveram que a dieta sem glúten é a pedra angular do tratamento da doença celíaca, bem como pode contribuir para a melhora das manifestações e complicações da doença. O seguimento da dieta dos pacientes é uma medida necessária, pois a adesão dietética pode melhorar os sintomas gastrointestinais durante a primeira e segunda semana, sendo capaz de normalizar os anticorpos e melhorar a histopatologia da mucosa do intestino delgado a curto prazo (28).

No presente estudo, apenas dois artigos não avaliaram o papel da dieta livre do glúten na evolução dos pacientes, enquanto os outros sete demonstraram melhora dos distúrbios neurológicos após a exclusão do glúten da dieta das crianças e adolescentes celíacos avaliados. Tal resultado pareceu dependente de vários fatores, sendo os mais relevantes: adesão e duração dietética, idade em que foi feito o diagnóstico da doença celíaca e tempo de doença.

A Associação Americana de Gastroenterologia defende ainda que o diagnóstico de DC deve ser considerado em pacientes com puberdade tardia inexplicada, Síndrome do Intestino Irritável, Síndrome de Turner, Neuropatia periférica, ataxia cerebelar e enxaqueca recorrente, bem como crianças com baixa estatura, sendo estas consideradas complicações ou patologias associadas à DC (29). No presente estudo, cinco artigos (55,6%) também avaliaram a ocorrência de algumas destas patologias em pacientes celíacos, bem como a interferência da dieta isenta do glúten na evolução destes. (Sel Cg e colaboradores, 2017; Parisi P e colaboradores, 2015; Nenna R e

colaboradores, 2016; Ruggieri M e colaboradores, 2007; Cakir D e colaboradores, 2007). Apenas dois dos artigos incluídos não avaliaram tal associação (Bukulmez A e colaboradores, 2013) (Isikay S e colaboradores, 2015).

As evidências de associação entre doença celíaca e manifestações neurológicas sugerem ainda que a dieta isenta de glúten em pacientes celíacos não tratados pode ocasionar melhora dos sintomas, além de ser uma terapia comprovadamente eficaz contra as outras apresentações e complicações da doença. Da mesma forma, diante da presença de associação de doença celíaca e distúrbios neurológicos, a abordagem dietética para a DC pode contribuir para a melhora dos sintomas neurológicos, podendo evitar investigações e tratamentos desnecessários, exaustivos e/ou custosos aos pacientes.

Como pontos fortes desta revisão sistemática, incluem-se a busca extensa e rigorosa de dados e a análise detalhada para a seleção dos estudos incluídos. Suas limitações podem estar relacionadas com as limitações dos próprios estudos selecionados, como: heterogeneidade da faixa etária, a diferença entre os tamanhos amostrais e a possibilidade de que existam artigos em outros idiomas, que não o inglês e o português.

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou associação entre doença celíaca e distúrbios neurológicos, principalmente cefaleia e/ou enxaqueca, neuropatia periférica e epilepsia, tendo em vista a frequência de pacientes pediátricos celíacos com os referidos sintomas neurológicos sem causa aparente.

Ademais, os pacientes celíacos com manifestações neurológicas se beneficiaram com a dieta isenta de glúten, havendo melhora da sintomatologia, bem como normalização dos níveis de autoanticorpos e melhora histológica da mucosa intestinal.

Contudo, mais estudos são necessários, principalmente entre a população brasileira e com maior tamanho amostral, para reforçar a indicação de testes de triagem para a doença celíaca em pacientes com distúrbios neurológicos sem causa aparente.

8 REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Pediatria. Doença Celíaca [Internet]. [cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/doencas/doenca-celiaca/>
2. Jericho H, Guandalini S. Extra-intestinal manifestation of celiac disease in children. *Nutrients*. 2018;10(6).
3. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: What is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(8):700–7.
4. Diet V, Pancreatic E, Using F, Tests F. High prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected hospital population in north-eastern Brasil (Recife, Pernambuco). 2004;(August):212–8.
5. Coordenador JCB, Co-coordenadora CC, Itália RC, Suíça MF, Uruguai CO, Irã R, et al. Doença celíaca. 2016;
6. Lewkonja RM. Samuel Gee, Aretaeus, and the Coeliac Affection. *Br Med J*. 1974;2(5916):442.
7. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112–20.
8. AI HET. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2005;1–19.
9. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27.
10. Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, Rossini M, Coppa G V., Giorgi PL, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*. 1994;343(8891):200–3.
11. Mowat AMI. Coeliac disease - A meeting point for genetics, immunology,

- and protein chemistry. *Lancet*. 2003;361(9365):1290–2.
12. Crespo Pérez L, Castillejo De Villasante G, Cano Ruiz A, León F. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2012;23(1):9–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2011.08.030>
 13. Lagana SM, Bhagat G. Biopsy Diagnosis of Celiac Disease: The Pathologist's Perspective in Light of Recent Advances. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2019;48(1):39–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.003>
 14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344–9.
 15. Inacio Bastos F, Maria Ferreira Magnanini Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva II MI, Oswaldo Cruz Rio de Janeiro F, Malta M. STROBE checklist. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2010;44(3):559–65. Available from: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>
 16. Parisi P, Pietropaoli N, Ferretti A, Nenna R, Mastrogiorgio G, Del Pozzo M, et al. Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. *Seizure* [Internet]. 2015;25:181–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2014.09.016>
 17. Simsek S, Baysoy G, Gencoglan S, Uluca U. Effects of gluten-free diet on quality of life and depression in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(3):303–6.
 18. Bükülmez A, Dalgiç B, Gündüz B, Sari S, Bayazit YA, Kemaloğlu YK. The evaluation of hearing loss in children with celiac disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(2):175–9.
 19. Nenna R, Petrarca L, Verdecchia P, Florio M, Pietropaoli N, Mastrogiorgio G, et al. Celiac disease in a large cohort of children and adolescents with

- recurrent headache: A retrospective study. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016;48(5):495–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.015>
20. Kayali S, Selbuz S. Assessment of Autonomic Nervous System in Children with Celiac Disease: A Heart Rate Variability Study. *Indian Pediatr*. 2020;57(8):719–22.
 21. Ruggieri M, Incorpora G, Polizzi A, Parano E, Spina M, Pavone P. Low Prevalence of Neurologic and Psychiatric Manifestations in Children with Gluten Sensitivity. *J Pediatr*. 2008;152(2).
 22. Cakir D, Tosun A, Polat M, Celebisoy N, Gokben S, Aydogdu S, et al. Subclinical neurological abnormalities in children with celiac disease receiving a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(3):366–9.
 23. Işıkay Ş, Işıkay N, Kocamaz H, Hizli Ş. Triagem eletrofisiológica de neuropatia periférica em crianças com doença celíaca. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(2):134–8.
 24. Sel ÇG, Aksoy E, Aksoy A, Yüksel D, Özbay F. Neurological manifestations of atypical celiac disease in childhood. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(3):719–27.
 25. Pengiran Tengah DSNA, Wills AJ, Holmes GKT. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2002;78(921):393–8.
 26. Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. Neurological abnormalities associated with celiac disease. *J Neurol*. 2004;251(11):1393–7.
 27. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):75–9.
 28. Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol* [Internet]. 2012;11(2):59–64. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24250863>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3829244>

29. Angelica MD, Fong Y. Medical Position Statement on Celiac Disease. *Gastroenterol Natl Inst Heal*. 2006;131(6):520–9.
30. Siqueira Neto JI, Leite Vieira Costa AC, Magalhães FG, Sampaio Silva G. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(4):969–72.

9 ANEXOS

ANEXO A- Aprovação do PROSPERO



**National Institute
for Health Research**

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Home | About PROSPERO | How to register | Service information
Search | My PROSPERO | Logout: Luana Couto

Register your review now

Edit your details

You have 1 records

My other records

These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.

ID	Title	Status	Last edited
CRD42021223244	<p>Assessment of the association between neurological disorders and untreated cell disease in children and adolescents: a systematic review</p> <p style="color: red; font-size: x-small;">To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.</p>	Registered	15/03/2021

ANEXO B- STROBE

Tabela. Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	<p>Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado</p> <p>Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado</p>
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (<i>follow-up</i>) e coleta de dados.
Participantes	6	<p>Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento.</p> <p>Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles</p> <p>Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.</p> <p>Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos.</p> <p>Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.</p>
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.

Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes (“missing data”) Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)

Tabela continuação

Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.