

Diagnóstico de distúrbios relacionados ao glúten: doença celíaca, sensibilidade ao glúten não celíaca e alergia ao trigo em crianças de 1 a 12 anos de idade

Autoria: Maria Eduarda de Holanda Coelho, Júlia Cruvinel Rabello, Érica Harumi Kanai Suzuki, Beatriz Barifaldi Hirs Quintiere, Isabela Neves de Camargo

Editor Acadêmico:

Dr. PhD João de Sousa Pinheiro Barbosa

Dr. PhD Neulânio Francisco de Oliveira

Recebido: 30 de agosto de 2024

Revisado: 10 de março de 2025

Aceito: 10 de abril de 2025

Publicado: 30 de abril de 2025

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença celíaca é uma doença de caráter multissistêmico, autoimune, provocado pela ingestão do glúten. Ocorrendo em indivíduos geneticamente predispostos, esta propensão relaciona-se ao sistema HLA e é uma das principais etiologias de diarreia crônica em crianças. **OBJETIVO:** Este artigo objetiva revisar acerca do diagnóstico de distúrbios associados ao glúten: doença celíaca, sensibilidade ao glúten não celíaca e alergia ao trigo, focando na abordagem clínica de crianças entre 1 a 12 anos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A revisão foi realizada nos bancos de dados nacionais e internacionais, como Scielo e PubMed, com artigos publicados entre 2018 e 2023. **DISCUSSÃO:** Os distúrbios relacionados ao glúten são muito comuns em pacientes pediátricos. A doença celíaca é tratada de acordo com protocolos gastroenterológicos, sendo diagnosticada através de sorologias, biópsia duodenal e presença de HLA-DQ2/DQ8, enquanto a alergia ao trigo é desencadeada por um mecanismo IgE dependente. A sensibilidade ao glúten é considerada separadamente por não ser uma doença autoimune ou alérgica. **CONCLUSÃO:** As três enfermidades se assemelham significativamente em sua sintomatologia, sendo essencial realizar testes de diagnóstico diferencial entre elas.

Palavras chaves: distúrbios gastrointestinais, doença celíaca, glúten, alergia ao trigo, sensibilidade não celíaca ao glúten, crianças

1. INTRODUÇÃO

A doença celíaca, bem como a sensibilidade ao glúten não celíaca e a alergia ao trigo, constituem distúrbios gastrointestinais extremamente significativos diante de seu impacto nos hábitos alimentares dos pacientes que os apresentam e das possíveis complicações oriundas de um diagnóstico tardio. Estas doenças ganham ainda mais destaque quando analisadas na população infantil, visto que suas repercussões alimentares apresentam maior relevância nestas faixas etárias de desenvolvimento e de crescimento do corpo(ser) humano. A partir disso, identificar as principais manifestações sintomáticas destas enfermidades, bem como as vantagens e dificuldades de suas ferramentas diagnósticas, é imperativo para melhor compreensão do quadro clínico dessas doenças em crianças e adolescentes. (SAHIN, 2021)

Considera-se, então, a doença celíaca (DC) como uma enfermidade de múltiplas manifestações clínicas possíveis, podendo apresentar sintomas associados ou não ao sistema gastrointestinal, como anemia, osteoporose, dor abdominal, náuseas, diarreia, astenia, perda de peso, distensão abdominal, entre outros. Ainda, este distúrbio inflamatório genético e autoimune do intestino delgado é usualmente desencadeado pela ingestão de alimentos contendo glúten, podendo ocorrer de forma assintomática. A doença celíaca, presente em cerca de 1% da população e maior predomínio de pacientes do sexo feminino, pode ser diagnosticada diante de uma combinação variável de sintomas, além da análise de anticorpos positivos para esta enfermidade, presença de HLA-DQ2/DQ8 e histologia duodenal, e não só por um mecanismo diagnóstico específico, por apresentar variações de paciente para paciente. (SAHIN, 2021)

A alergia ao trigo, no contexto pediátrico, ocorre especialmente devido à presença de uma reação mediada por IgE às gliadinas insolúveis do trigo, podendo envolver uma investigação diagnóstica com teste padrão-ouro de ingestão de alimentos por via oral. Dessa forma, ao analisar a melhor forma para o diagnóstico desse distúrbio, constatou-se que o experimento usando extrato de trigo EtOH a 10% interno produziu melhor precisão do que extrato comercial para diagnosticar tipo imediato de alergia ao trigo em crianças e não causou prejuízos para a criança, ao evitar o choque anafilático, que poderia levar à morte da criança. Essa enfermidade pode apresentar, ainda, uma sintomatologia semelhante à da DC e da sensibilidade ao glúten não celíaca, com possível presença de desconforto respiratório, vômitos, eritemas, congestão nasal e outros sintomas. Assim, dentre as três doenças nomeadas, considera-se que a alergia ao trigo apresenta a maior prevalência, com 15 a 20% de incidência na população, sendo especialmente comum entre pacientes pediátricos. (PACHARN, 2020)

Por outro lado, a sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) é uma enfermidade que ainda não possui biomarcadores sensíveis e específicos, o que dificulta o diagnóstico da doença.

Portanto, deve-se excluir a doença celíaca e alergia ao trigo em pacientes que apresentem resposta sintomática mediante ao consumo de glúten. Após o descarte dos diagnósticos diferenciais, desafios de glúten controlados por placebo devem ser realizados para a confirmação diagnóstica de SGNC. A sintomatologia desta doença pode ser intestinal e extraintestinal e se assemelha à da doença celíaca, além da possibilidade de ocorrerem manifestações do sistema nervoso, tais como confusão mental e cefaleia. (CÁRDENAS-TORRES et al., 2021)

Diante do exposto, nota-se uma significativa similaridade dos quadros clínicos de cada enfermidade citada, sendo imperioso o aprofundamento de suas distinções e de seus diagnósticos diferenciais, com testes e exames complementares específicos a cada doença. Este artigo visa, portanto, realizar uma revisão bibliográfica acerca do diagnóstico desses distúrbios relacionados ao glúten em crianças de 1 a 12 anos.

2. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa de literatura com busca no Scielo, pubmed MEDLINE, BVS e LILACS. Foram utilizados os descritores “celiac disease”, “Non-celiac gluten sensitivity”, “wheat allergy in children” e “diagnosis of gluten-related disorders”. O estudo foi delineado com a utilização de 26 artigos científicos, todavia como critérios de inclusão, fez-se a análise subjetiva de revisões sistemáticas, integrativas e de literatura, artigos de revisão e ensaios clínicos com base na pertinência, relevância, abrangência de abordagens teóricas e práticas publicados entre os anos de 2018 e 2023. Ao fim da seleção, os 26 artigos selecionados foram incluídos e lidos na íntegra pela equipe autoral.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Distúrbios relacionados ao glúten

Os distúrbios relacionados ao glúten são muito comuns em pacientes pediátricos. A doença celíaca é uma doença autoimune que na maioria dos países é tratada de acordo com protocolos gastroenterológicos; já a alergia ao trigo geralmente é desencadeada por um mecanismo dependente de IgE; enquanto a sensibilidade ao glúten não é uma doença autoimune nem alérgica (RICCI, 2019).

A síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar é uma manifestação não mediada por IgE, em que bebês desenvolvem vômitos, palidez e letargia de 1 a 4 horas após a ingestão de trigo. A asma e a rinite de Baker resultam da inalação de farinhas de trigo e de cereais. A asma de Baker é um dos tipos mais comuns de asma ocupacional e está associada à

sensibilização alérgica a proteínas inibidoras de α -amilase e LTP de trigo (RICCI, 2019).

3.1.1 Doença celíaca

A doença celíaca (DC) é diagnosticada por uma combinação de sintomas variados, anticorpos celíacos positivos, histologia duodenal e presença de HLA-DQ2/DQ8. Como os sintomas clínicos da DC são muito diversos, os portadores podem apresentar sintomas gastrointestinais, extra intestinais ou nenhum sintoma. Portanto, testes sorológicos para DC devem ser feitos em pacientes com diarreia crônica ou intermitente inexplicável, perda de peso, baixa estatura, déficit de crescimento, amenorréia, puberdade atrasada, náusea, vômito, dor abdominal crônica, distensão abdominal, anemia por deficiência de ferro, estomatite aftosa recorrente, constipação e elevação anormal das enzimas hepáticas (SAHIN, 2021).

Além disso, a DC deve ser investigada em pacientes com alto risco de desenvolvê-la, como pessoas com DM tipo 1, síndrome de Down, doença autoimune da tireoide, síndrome de Turner, deficiência seletiva de IgA, doença hepática autoimune e parentes de primeiro grau de pacientes celíacos, mesmo que assintomáticos (SAHIN, 2021).

O diagnóstico da DC é estruturado na histopatologia do intestino delgado, contudo é conduzido por manifestações clínicas e é mantido pelo achado de marcadores sorológicos como a: antitransglutaminase tecidual (anti-tTG), antiendomísio (anti-EMA), quantificação dos anticorpos Imunoglobulina A (IgA) e antipeptídeo gliadina desamidada (anti-DGP) (Boza Oreamuno DDS, MSc and Rugama Flores BSND, 2028).

A biópsia intestinal, que consiste na avaliação da contagem de linfócitos intraepiteliais, arquitetura da mucosa e alterações intracitoplasmáticas, com sorologia positiva representa o padrão-ouro no diagnóstico de DC (Boza Oreamuno DDS, MSc and Rugama Flores BSND, 2018).

O TG2-IgA (ensaios para anticorpos anti-transglutaminase intestinal IgA) é usado como teste de triagem em populações de escolha, por exemplo, populações com baixa incidência de DC. Já o teste de anticorpo endomisial IgA (EMA) é adequado para testes confirmatórios por sua alta especificidade e sensibilidade, porém com desvantagem pelo alto custo e por ser operador-dependente. (HUSBY et al., 2019).

A DC tem associação com a genética, por meio das principais moléculas do sistema de histocompatibilidade HLA-DQ2 (90-95%) e HLA-DQ8 (5-10%) (Boza Oreamuno DDS, MSc and Rugama Flores BSND, 2018). Foi demonstrado que, na prática clínica, a determinação de HLA-DQ2/DQ8 não tem valor diagnóstico adicional em casos com alto nível de anticorpos TG2-IgA séricos. Portanto, a ausência de HLA-DQ2/DQ8 tem sido usada principalmente para excluir a doença com alto valor preditivo negativo e a determinação desse marcador pode ser

reservada para avaliação mais detalhada de pacientes quando o diagnóstico é duvidoso (por exemplo, devido a anticorpos celíacos inconclusivos, histologia ou dieta anterior sem glúten) (HUSBY et al., 2019).

Em 2020, a ESPGHAN lançou novas diretrizes para DC pediátrica, elas relatam que o teste inicial para suspeita de doença celíaca, em qualquer idade, deve ser a combinação do teste tTG-IgA e do dosagem de IgA total. Se o nível total de IgA estiver baixo, o teste tTG-IgG ou EMA-IgG ou DGP-IgG deve ser realizado (SAHIN, 2021).

Se o teste tTG for positivo (> 10 vezes LSN), a análise HLA-DQ2/8 não é recomendada nessas diretrizes, mesmo com paciente assintomático. Têm-se sugerido que o teste EMA deve ser verificado em uma segunda amostra de sangue, e se este for positivo e a família concordar, a DC pode ser diagnosticada sem biópsia (SAHIN, 2021).

Em casos de teste HLA-DQ2/DQ8 negativo, a probabilidade de DC é baixa, mas um teste HLA-DQ2/DQ8 positivo não confirma o diagnóstico de DC. Se o teste tTG for positivo (< 10 vezes o LSN), recomenda-se biópsia intestinal múltipla para descartar falsos positivos. Não é recomendado, em pacientes com deficiência seletiva de IgA, diagnosticar DC sem biópsia, mesmo com positividade de anticorpos baseados em IgG detectada (SAHIN, 2021).

Por último, embora as diretrizes da ESPGHAN de 2020 não recomendem a tipagem HLA-DQ para confirmar um TTG-IgA positivo, esse teste é sugerido para pacientes com risco de sorologia falso-negativa, como aqueles em dieta isenta de glúten (DIG) ou recebendo terapia imunossupressora (HORTON et al., 2022).

As diretrizes da ESPGHAN 2020, recomendam que a via sem biópsia possa ser usado em todas as crianças (sintomáticas/assintomáticas) com:

- TGA-IgA ≥ 10 x LSN.
- EMA-IgA positivo em uma segunda amostra de soro.

Contudo, a via baseada em biópsia ainda continua obrigatória para todas as outras crianças com TGA-IgA < 10 x LSN (TASHTOUSH et al., 2022).

A abordagem sem biópsia demonstrou reduzir potencialmente os procedimentos endoscópicos invasivos e caros em até 50% em todo o mundo. Entretanto, permanecem dúvidas sobre o uso da sorologia do anticorpo anti-TTG como um verdadeiro teste diagnóstico, que compreendem o potencial da biópsias no diagnóstico de um distúrbio subjacente, a falta de padronização do ensaio, o custo e o impacto pessoal de uma DIG ao longo da vida (HORTON et al., 2022).

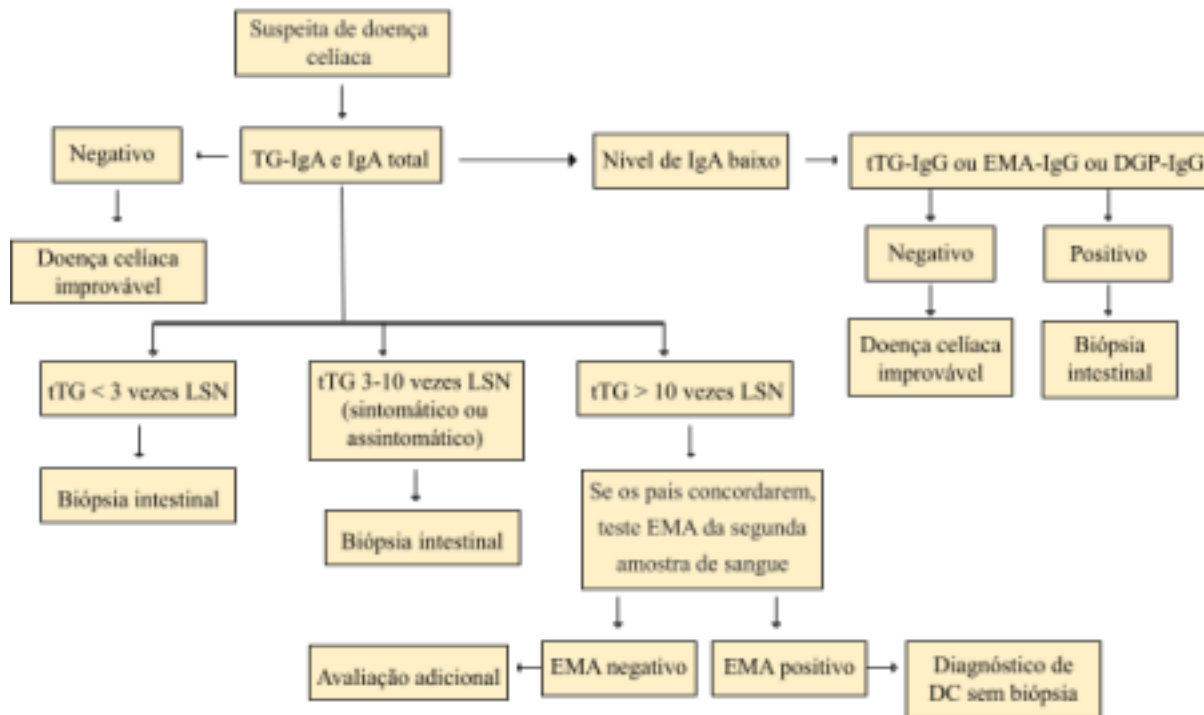


Figura 1: Algoritmo para o diagnóstico da doença celíaca. DC: doença celíaca; DGP: Peptídeo de gliadina deaminada; EMA: Anticorpo endomisial; tTG: Anticorpo transglutaminase tecidual; LSN: limite superior do normal.

Em suma, de acordo com "Atualização da Prática Clínica da AGA sobre Diagnóstico e Monitoramento da Doença Celíaca—Mudando a Utilidade da Sorologia e Medidas Histológicas: Revisão de Especialistas" (HUSBY et al., 2019):

- A sorologia é fulcral na detecção e diagnóstico de DC, principalmente transglutaminase-imunoglobulina A tecidual (TG2-IgA), teste de IgA e EMA.
- A análise histológica completa de biópsias duodenais com classificação de Marsh, contagem de linfócitos por campo de alta ampliação e morfometria é significativo para o diagnóstico e diagnóstico diferencial.
- TG2-IgA, em níveis elevados ($> \times 10$ vezes LSN) é um teste confiável e acurado para o diagnóstico de DC ativa. Quando têm-se a combinação de um TG2-IgA fortemente positivo e um anticorpo endomisial positivo em uma segunda amostra de sangue, o valor preditivo positivo para DC é aproximadamente 100%.
- A deficiência de IgA é uma etiologia incomum, porém importante em pacientes com DC e teste de isotipo de IgA negativos, apesar da forte suspeita. Recomenda-se a medição dos níveis totais de IgA, testes de anticorpo gliadina desamidada IgG e teste TG2-IgG nesses casos.
- O teste de isotipo IgG para anticorpo TG2 não é específico na ausência de deficiência de IgA.
- Não é mais utilizado o anticorpo anti-gliadina no diagnóstico de DC.
- Deve ser

realizada a sorologia específica para celíacos, em pacientes diagnosticados com DC por biópsias intestinais, como um teste confirmatório antes do início de uma dieta sem glúten, uma vez que a histologia não é patognomônica de DC. - A sorologia deve sempre ser feita antes da biópsia; se a biópsia for negativa diante de sorologia positiva, deve-se realizar revisão da lâmina obrigatoriamente. Avaliar necessidade de nova biópsia no futuro

- É desestimulada a redução ou evasão do glúten antes do teste de diagnóstico, visto que pode reduzir a sensibilidade da sorologia e da biópsia.
- Em casos de pacientes que já iniciaram uma DIG antes do diagnóstico, é indicado o retorno a uma dieta normal com 3 fatias de pão de trigo diariamente, de preferência por 1 a 3 meses antes de repetir a determinação de TG2-IgA.
- A determinação de HLA-DQ2/DQ8 tem um papel limitado no diagnóstico de DC, uma vez que está relacionada ao seu valor preditivo negativo para descartar DC em pacientes soronegativos em faces de alterações histológicas, em pacientes sem confirmação sorológica no momento do diagnóstico e naqueles com histórico de diagnóstico de DC; especialmente em crianças muito novas que não tiveram conversão da sorologia específica para celíacos.

3.1.2 Sensibilidade ao glúten não celíaca

Devido à ausência de biomarcadores sensíveis e específicos para o diagnóstico de SGNC, os desafios de glúten controlados por placebo devem ser realizados para seu diagnóstico. Precedido a isso, um passo fundamental na investigação de SGNC é a exclusão de DC e alergia ao trigo (WA). Ademais, vale ressaltar que os casos de SGNC não desenvolvem danos intestinais como na DC ou sensibilização às proteínas do trigo como na WA (CÁRDENAS-TORRES et al., 2021).

Dessa forma, os critérios dos especialistas de Salerno determinaram um procedimento padronizado para o diagnóstico de SGNC: 6 semanas de dieta isenta de glúten - com avaliação simultânea e contínua dos sintomas e sua intensidade, seguida de medição do efeito da reintrodução do glúten após um período de tratamento com dieta sem glúten. Para avaliação dos sintomas é aplicável uma versão modificada da Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS). Contudo, essa abordagem é limitada e de difícil aplicação na prática clínica diária, pois a maioria dos pacientes se auto diagnosticam e começam uma DIG, e eles não estão dispostos a ingerir glúten novamente (CÁRDENAS-TORRES et al., 2021 e ROSZKOWSKA et al., 2019).

Embora limitado, o procedimento duplo-cego controlado por placebo (DBPC) continua a

ser o padrão ouro na investigação de SGNC, porém, na prática clínica diária, é permitido a realização do procedimento simples-cego (ROSZKOWSKA et al., 2019).

Atualmente, foram sugeridos vários biomarcadores para o diagnóstico de SGNC, como a avaliação de eosinófilos, células T CD3 + intraepiteliais, linfócitos T auxiliares, mastócitos, níveis séricos de citocinas e anticorpos, transcritos de RNA e assinaturas de miRNA. A determinação desses biomarcadores permite a diferenciação de casos potenciais de SGNC de outras doenças, visto que não são específicos de NCGS (CÁRDENAS-TORRES et al., 2021).

Outrossim, os sintomas clínicos da SGNC podem se sobrepor aos encontrados em outras doenças, como outros distúrbios relacionados ao glúten (DC e WA) e distúrbios gastrointestinais funcionais, como síndrome do intestino irritável (SII) e dispepsia funcional.

A sobreposição com DC e WA é comum, no entanto, pacientes com SGNC não apresentam autoanticorpos IgA anti-TTG2 ou anticorpos IgE específicos contra proteínas do trigo e, o haplótipo II MHC HLA-DQ2 e HLA-DQ8 típico para DC está presente apenas em cerca de 50% dos pacientes com SGNC, comparados com > 95% dos pacientes com DC. Além disso, os sintomas provocados pela SGNC são de menor intensidade do que os sintomas na DC e WA e não há evidência de complicações a longo prazo como na DC (CÁRDENAS-TORRES et al., 2021).

Têm-se ainda, que o início dos sintomas difere entre os três distúrbios: SGNC (horas a dias), WA (minutos a horas) e DC (dias a semanas). Além disso, pacientes com SGNC apresentam uma subclasse diferente de anticorpos IgG anti-gliadina, a IgG4, quando comparados com pacientes com DC e indivíduos saudáveis (IgG2) (CÁRDENAS-TORRES et al., 2021).

Em relação à biópsia duodenal, pacientes com SNCG tendem à classificação de Marsh-Oberhuber 0 a II, e os com DC apresentam Marsh I a IV, com domínio de Marsh III e IV. (CÁRDENAS-TORRES et al., 2021).

Portanto, por mais que existam alguns biomarcadores propostos para o diagnóstico de SGNC, todos eles carecem de sensibilidade e especificidade. Dessa forma, mesmo com a dificuldade de realização na prática clínica e ausência de veículo apropriado de glúten e placebo desenvolvidos, os desafios de glúten DBPC continuam como o padrão-ouro para o diagnóstico de SGNC (CÁRDENAS-TORRES et al., 2021).

3.1.3 Alergia ao trigo

O trigo é o grão alimentício mais consumido no mundo pela sua capacidade de crescer em diferentes áreas climáticas, porém é um dos alérgenos alimentares mais comuns em crianças - está entre as razões mais frequentes de alergias e de intolerâncias alimentares relacionadas à sua ingestão ou inalação (I. Pasha et al.) - e pode ser responsável por vários distúrbios,

dependendo da via de exposição ao alérgeno (cutânea ou oral) e dos mecanismos imunológicos. (RICCI, 2019).

Contém mais de 100 proteínas, sendo algumas alergênicas. A alergia alimentar ao trigo é frequente em crianças e bebês e é um dos seis alérgenos alimentares mais comumente implicados (I. Pasha et al.). As proteínas do trigo são divididas em quatro classes com base na extração nos solventes: albuminas (extraídas em água), globulinas (extraídas em solução salina diluída), gliadinas (extraídas em misturas de álcool/água) e gluteninas (extraídas em ácido diluído). As duas últimas representam 85% das proteínas do trigo e são conhecidas como glúten ou prolamina, devido ao seu alto teor de prolina. As gliadinas são classificadas em três grupos com base em sua mobilidade eletroforética em pH baixo: são α/β -gliadinas (rápidas), γ -gliadinas (intermediárias) e ω -gliadinas (lentas). As gluteninas são classificadas em grupos de alto peso molecular (HMW) e baixo peso molecular (LMW) após separação por eletroforese. (RICCI, 2019).

De acordo com o tipo de trigo, as proteínas (albumina, globulina e glúten) variam em proporção e essa variabilidade resulta em reações não consistentes em diferentes produtos de trigo, havendo diferentes reações ao ingerir trigo. É importante salientar que o glúten é encontrado apenas no trigo, embora o termo seja comumente usado para se referir a qualquer proteína semelhante à prolamina em qualquer grão. As proteínas do trigo pertencentes às frações solúvel e insolúvel podem atuar como alérgenos em indivíduos sensibilizados. Nesse sentido, as proteínas solúveis parecem ser responsáveis por alergias respiratórias, como a asma de Backer decorrente da inalação de farinha (I. Pasha et al.).

A produção de IgE pelos linfócitos β é controlada principalmente pela interleucina (IL)-4 produzida por linfócitos TH2, mastócitos ou basófilos e por CD40– Interações do ligante CD40 entre linfócitos β e T. A IL-4 é regulada positivamente durante a intolerância à gliadina, que modula ainda mais o fenótipo e a função dos linfócitos β e T e monócitos/macrófagos. Em células β e monócitos/macrófagos, IL-4 induz a expressão de CD23 que amplifica a produção de IgE induzida por IL-4. Além desses mecanismos imunológicos, foi demonstrado que o estado redox celular também controla essa produção, em que o metabolismo redox é responsável pelo controle das funções das células dendríticas e, portanto, medeia a imunidade protetora. A gliadina pode induzir um desequilíbrio redox nas células epiteliais gastrointestinais e macrófagos provavelmente devido à superprodução de radicais livres (I. Pasha et al.).

O trigo contém albumina/globulina que pode ser responsável pela alergia ao trigo, incluem: β -amilase, inibidores de enzimas hidrolíticas (principalmente α -amilase e proteinases) e proteínas de superfície ativa, como proteínas de transferência de lipídios inespecíficas (LTPs)

e puroindolinas. Os alérgenos inibidores de α -amilase e LTPs reagem de forma cruzada com alérgenos de pólen do trigo. Inibidores de α -amilase e inibidores de tripsina são alérgenos resistentes ao calor e estão comumente envolvidos na asma de Baker, anafilaxia e também na anafilaxia induzida por exercício dependente de trigo (WDEIA). Tri a 19 é uma ω -5-gliadina insolúvel em água e foi identificada como o principal alérgeno em indivíduos com WDEIA, que está presente em cerca de 80-90% dos pacientes, mesmo sendo sensibilizados a vários alérgenos de trigo. Os pacientes que têm anticorpos IgE contra Tri a 37 (proteína de defesa vegetal, altamente estável e resistente ao calor e à digestão) têm um risco quatro vezes maior de sintomas alérgicos graves (RICCI, 2019).

A ingestão de trigo geralmente é responsável por reações típicas mediadas por IgE, com o desenvolvimento de sintomas dentro de 2 horas após a ingestão, como urticária, angioedema, obstrução brônquica, náusea, dor abdominal ou anafilaxia sistêmica podem ocorrer após a ingestão de suas proteínas (RICCI, 2019).

O risco de desenvolver alergia alimentar é influenciado pela herança genética do paciente, assim, as alergias alimentares, à semelhança da dermatite atópica e da asma, são mais prováveis de ocorrer em lactentes com história familiar de doença atópica. Em crianças com alergia ao trigo, frequentemente coexistem distúrbios atópicos, incluindo dermatite atópica (53-87%), asma (48-75%), rinite alérgica (34-62%) (RICCI, 2019). Cerca de 90% das crianças são alérgicas a outros alimentos, em que leite de vaca e/ou ovo são mais frequentemente associados a alergia ao trigo e menos frequentemente peixe, soja e nozes. A sensibilização a gramíneas está associada a um risco aumentado de ocorrência de sensibilização a trigo ao longo do tempo. Em crianças com IgE positiva para Phl p12 (profilina) e para MUXF3 CCD (determinante de carboidrato de reação cruzada), a reatividade cruzada grama-trigo parece ser mais comum (RICCI, 2019).

Fatores genéticos podem influenciar a relação entre a exposição primária ao alérgeno e o risco de sensibilização alimentar. Para crianças com história parental de asma ou alergia, deve-se introduzir alimentos complementares entre 4 a 6 meses de idade para reduzir o risco de sensibilização a alérgenos na idade de 2 a 3 anos, a fim de desenvolver tolerância à exposição a grandes quantidades de proteínas alimentares em um momento em que o intestino e o sistema imunológico são imaturos (RICCI, 2019).

No entanto, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica recomenda a introdução de alimentos complementares após os 4 meses de idade, de acordo com as práticas normais de desmame e recomendações nutricionais, para todas as crianças, independentemente da hereditariedade atópica. Em lactentes com alto risco de alergias, o desmame deve ser iniciado por volta dos seis meses de idade, de acordo com as tradições culturais recomendadas pela

Organização Mundial da Saúde (OMS), já que a amamentação protege o desenvolvimento da doença atópica, sendo esse efeito protetor ainda mais forte em crianças com história familiar de atopia. Todos os alimentos podem ser introduzidos progressivamente na dieta no primeiro ano de vida. (RICCI, 2019).

A idade média de resolução da alergia ao trigo foi de aproximadamente 6 anos e meio. Aos 4 anos de idade, 29% se tornaram tolerantes e, aos 10 anos, 62% se tornaram tolerantes. 35% permaneceram alérgicos na adolescência. As crianças com maior risco de alergia ao trigo persistente foram pacientes que apresentaram reação anafilática antes dos 3 anos de idade em resposta a todos os alimentos e ao trigo e pacientes com alto nível de anticorpos IgE específicos de trigo ou ω -5 gliadina. A tolerância ao trigo se desenvolve em 76-96% dos pacientes entre 16 e 18 anos de idade (RICCI, 2019).

4. CONCLUSÃO

A partir da revisão bibliográfica realizada neste trabalho, conclui-se que a semelhança sintomatológica da doença celíaca, da alergia ao trigo e da sensibilidade ao glúten não celíaca dificulta a realização do diagnóstico diferencial entre elas. Apesar disso, há fatores e critérios de investigação diagnóstica que auxiliam na distinção dessas enfermidades. Nesse sentido, a doença celíaca constitui uma resposta imunomediada ao glúten, cujos haplótipos HLA DQ2/DQ8 induzem uma resposta por anticorpos IgA EMA, IgA tTG e IgG DGP. Diferentemente da doença celíaca, dissacarídeos não absorvíveis podem alterar a permeabilidade intestinal, levar à doenças alérgicas e induzir a sensibilidade ao glúten não celíaca, cujos marcadores biológicos não apresentam a relevância e a correlação clínica existentes nas outras enfermidades.

Por fim, a alergia ao trigo constitui uma resposta alérgica às proteínas presentes no trigo, e não ao glúten, como nas outras doenças citadas. Assim, essa enfermidade é mediada por anticorpos IgE's contra as proteínas antigênicas.

REFERÊNCIAS

1. Tashtoush, Lina Bourhan, et al. "PEDIATRIC CELIAC DISEASE DIAGNOSIS and ADHERENCE to the ESPGHAN 2012 and 2020 GUIDELINES: A SINGLE CENTRE EXPERIENCE." *Arquivos de Gastroenterologia*, vol. 59, 15 Apr. 2022, pp. 150–151. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/tVmFVqKpxpS5Cd7PHzbyszs/?lang=en>
2. Boza Oreamuno DDS, MSc, Yadira V., and Maria F. Rugama Flores BSND. "Oral Manifestations of Celiac Disease and Wheat Allergy: Report of Three Cases and Review of Literature." *Odovtos - International Journal of Dental Sciences*, 27 Aug. 2018, pp. 33–45. Disponível em: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-34112021000100018&lang=en
3. Husby, Steffen, et al. "AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review." *Gastroenterology*, vol. 156, no. 4, Mar. 2019, pp. 885–889, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.010>. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)35408-8/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)35408-8/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

4. Cárdenas-Torres, Feliznando Isidro, et al. "Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update." *Medicina*, vol. 57, no. 6, 24 May 2021, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8224613/, <https://doi.org/10.3390/medicina57060526>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/6/526>
5. Roszkowska, Anna, et al. "Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review." *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, vol. 55, no. 6, 28 May 2019, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31142014/, <https://doi.org/10.3390/medicina55060222>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6630947/>
6. SAHIN, Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*, v. 10,4, p. 53-71, 9 Jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8290992/pdf/WJCP-10-53.pdf>.
7. BEN HOUMICH, T et al. Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. *International journal of immunopathology and pharmacology*, v.35, 18 March 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8064516/pdf/10.1177_20587384211008709.pdf
8. HORTON, R K et al. Pediatric Celiac Disease: A Review of Diagnostic Testing and Guideline Recommendations. *The journal of applied laboratory medicine* vol. 7,1 p.294-304, 5 jan. 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/jalm/article/7/1/294/6498233?login=false>
9. PACHARN, P et al. "Accuracy of in-house alcohol-dissolved wheat extract for diagnosing IgE-mediated wheat allergy." *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, vol. 38,2, P.102-107, 2020. Disponível em: <https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/06/4-AP-140218-0265.pdf>
10. DA ROCHA CARVALHO, S et al. Doença celíaca: características clínicas e métodos diagnósticos. *Revista de Pediatria SOPERJ*. 2008;9(2):0. Disponível em: http://revistadepediatricasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=115
11. JEDWAB, C. F. et al.. The role of probiotics in the immune response and intestinal microbiota of children with celiac disease: a systematic review. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 40, p. e2020447, 2022.
12. LAU, W.-Y. S.; HEATON, P. A.; PAUL, S. P.. IMPROVED ADHERENCE TO THE ESPGHAN GUIDELINES IS NECESSARY FOR DIAGNOSING CELIAC DISEASE IN CHILDREN: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 58, n. 2, p. 164–167, abr. 2021.
13. AKAY, S. et al.. Serum iron and vitamin B 12 deficiency could indicate celiac disease by flexible spectral imaging color enhancement. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 6, p. 818–823, jun. 2020.
14. SOARES, R. L. S.. IRRITABLE BOWEL SYNDROME, FOOD INTOLERANCE AND NON CELIAC GLUTEN SENSITIVITY. A NEW CLINICAL CHALLENGE. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, n. 4, p. 417–422, out. 2018.
15. Jimenez, J., Loveridge-Lenza, B., & Horvath, K. (2021). Celiac Disease in Children. *Pediatric clinics of North America*, 68(6), 1205–1219. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.07.007>
16. Ricci, G., Andreozzi, L., Cipriani, F., Giannetti, A., Gallucci, M., & Caffarelli, C. (2019). Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(7), 400. <https://doi.org/10.3390/medicina55070400>
17. CARVALHO, Elisa de. et al. *Gastrologia e Nutrição em Pediatria*. 1º edição. Editora Manole Ltda, 2012. Cap 12.
18. CARVALHO, Elisa de. et al. *Gastrologia e Nutrição em Pediatria*. 1º edição. Editora Manole Ltda, 2012. Cap 15.
19. Kivelä, L., Caminero, A., Leffler, D. A., Pinto-Sanchez, M. I., Tye-Din, J. A., & Lindfors, K. (2021). Current and emerging therapies for coeliac disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(3), 181–195. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00378-1>
20. Vilarinho, M. D. F. S. B., da Cunha Soares, T., da Conceição Rocha, G., da Cunha Soares, T., Monteiro, M. J. D. S. D., de Lima, V. M., ... & de Oliveira, V. A. (2019). Terapia Nutricional na Doença Celíaca: Fatores Associados a Adesão de Crianças e Adolescentes. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (31), e1168-e1168. <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/1168>