

FLÁVIA XAVIER VALENTE

AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES
EM PORTADORES DE DOENÇA CELÍACA

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2013

FLÁVIA XAVIER VALENTE

**AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS
CARDIOVASCULARES EM PORTADORES DE DOENÇA CELÍACA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título *Magister Scientiae*.

APROVADA: 28 de fevereiro de 2013.

Luciana Moreira Lima

Ana Vlória Bandeira Moreira

Maria do Carmo Gouveia Peluzio
(Orientadora)

*Dedico esta dissertação
à todos vocês que fizeram parte desta incrível jornada*

“A maioria de nós, em um momento ou outro, é impelida, mesmo que o impulso seja breve, a ajudar a resolver os problemas da sociedade, e a maioria de nós sabe, no fundo do coração, que é nossa responsabilidade deixar o mundo um pouco melhor do que o encontramos ”

(Cyril Joad)

AGRADECIMENTOS

À Deus por se fazer presente em minha vida, guiando meus passos e me dando forças para superar todos os desafios.

Aos meus amados pais Suely e Francisco por sempre acreditarem em mim em toda a minha caminhada, me incentivando e apoiando. Obrigada pelos ensinamentos e exemplo de vida, pelo carinho de cada dia, pela confiança e amor incondicional.

Aos meus irmãos, Rafael e Raquel, que mesmo na distância nunca deixaram de ser meus fiéis companheiros. Obrigada pela torcida, cumplicidade e amizade que sempre iremos compartilhar.

Ao Hugo pelo carinho, incentivo e por fazer parte de todos os momentos desta trajetória, ficando ao meu lado com alegria e serenidade. Obrigada pelo apoio e torcida, pela paciência, pelo companheirismo nas horas boas e ruins e por nunca duvidar que tudo daria certo!

À minha querida orientadora, professora Maria do Carmo Gouveia Peluzio, por sempre me apoiar, incentivar e acreditar em mim desde a graduação. Obrigada pela convivência, pela disposição em ajudar e transmitir seus ensinamentos, proporcionando meu crescimento pessoal e profissional.

À Tatiana Campos pela amizade, carinho e respeito. Por sempre me ajudar, aconselhar e acreditar no meu trabalho.

Ao Nando por estar sempre por perto disposto a ajudar. Obrigada por dividir comigo os momentos difíceis durante a coleta de dados.

Às minhas amigas de infância e de toda a vida, Janaína, Elisa e Maria Fernanda pela amizade e companheirismo de sempre.

À todas as amigas do Bloco de Nozes por se fazerem presentes em todos os momentos, torcendo e vibrando com as minhas conquistas.

À Dani, Nandinha, Aline e Vanessinha pela amizade sincera, pelas palavras de incentivo e força em todos os aspectos da minha vida, pelos conselhos, risadas e ótimos momentos juntas. Obrigada por sempre estarem por perto!

À Kika por dividir comigo todos os momentos, tanto de alegrias e diversão, como os de estresse e tristeza. Por ser minha companheira de caminhadas, de conversas e de laboratório em fins de semana intermináveis. Obrigada pelo carinho, amizade e terapias sem fim!

Ao amigo do coração Leandro pela disponibilidade em ensinar e ajudar a qualquer dia e qualquer hora, pela paciência, pelos conselhos, pelas conversas sem fim, pelo incentivo e pelo apoio durante esta caminhada.

Aos moradores e agregados da república “Os Largados”, Cristian, Túlio, Anderson, Bruno, Fábio e Vítor por me acolher e tornar meus dias mais alegres e divertidos.

Aos amigos do LABIN, Tatiana Fiche, Mariana, Catarina, Sandra, Luciana, Mayrete, Lisiane e Toninho pela convivência, companheirismo e amizade.

À Patrícia Fontes por todo carinho, apoio, incentivo e ensinamentos durante nossa convivência no LABIN.

À Damiana pela amizade, paciência e disponibilidade em ajudar a qualquer momento.

Às (minhas) queridas irmãs Carol e Nana, um agradecimento especial pelo carinho e companhia até altas horas no departamento para que eu conseguisse terminar as análises. Obrigada por toda ajuda e torcida!

Às queridas Nathane e Letícia pela ajuda nas horas do aperto, pela amizade e carinho.

À galera do Laboratório de Vitaminas, em especial à Ceres, Laura, Vívian, Kellen e Soraia por toda ajuda e companheirismo durante as análises das vitaminas.

Ao Carlos pela disponibilidade em ajudar, pelas conversas e conselhos, por me fazer companhia nos momentos que precisei, tornando meu trabalho mais fácil.

Aos amigos do mestrado Crislaine, José Luis, Naiara, Cristiana, Bárbara, Sarinha, Luiza e Dayane pelo apoio, incentivo e troca de experiências.

À Karlinha e à Luiza pela disposição e ajuda durante as análises.

À professora Helen Hermana Miranda Hermsdorff pelo incentivo, atenção e pelos ensinamentos e contribuições durante este trabalho.

À professora Giana Zarbato Longo pela paciência, disposição e ensinamentos de estatística durante todo o mestrado.

À professora Helena Maria Pinheiro Sant'Ana por gentilmente abrir as portas do Laboratório de Vitaminas para realização das análises desta dissertação.

À professora Ana Vlândia Bandeira Moreira por gentilmente ceder o Laboratório de Análise de Alimentos para as análises dos ácidos graxos e por alegremente aceitar o convite para participar da banca de defesa desta dissertação.

À professora Silvia Eloísa Priori pela disponibilidade e orientações iniciais deste trabalho.

Aos demais professores do Departamento de Nutrição e Saúde pelos ensinamentos transmitidos durante minha formação.

À professora Luciana Moreira Lima por gentilmente aceitar participar da banca de defesa desta dissertação.

Ao Dr. Flávio Augusto Barros Gilbert pela disponibilidade e ajuda durante a elaboração deste trabalho.

Ao Eduardo Rezende Pereira pelo auxílio com as análises de ácidos graxos.

À Rita Stampini pela disposição de sempre ajudar com tanto carinho e simpatia.

Aos voluntários por proporcionarem a realização deste trabalho.

Aos funcionários da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa, em especial à Cida, Wanderson, Divino, José Valente, Valquíria, Hattane e Cremilson por toda ajuda, disponibilidade e paciência.

Aos funcionários do laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa pela grande receptividade e dedicação nas análises bioquímicas.

À Universidade Federal de Viçosa, por me acolher e permitir que eu crescesse a cada dia desde a graduação.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

À vocês, muito obrigada!!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1 ASPECTOS GERAIS DA DOENÇA CELÍACA.....	24
2.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA CELÍACA	26
2.3 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA	28
2.4 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA CELÍACA.....	32
2.5 TRATAMENTO DA DOENÇA CELÍACA: DIETA LIVRE DE GLÚTEN	33
2.6 DOENÇA CELÍACA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	36
2.7 DOENÇA CELÍACA E LIPÍDIOS	38
2.8 DOENÇAS CELÍACA E HOMOCISTEÍNA	42
3 OBJETIVOS	56
3.1 GERAL	56
3.2 ESPECÍFICOS.....	56
4 METODOLOGIA	57
4.1 APRESENTAÇÃO	57
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	57
4.2.1 Critérios de inclusão	58
4.2.2 Critérios de exclusão	58
4.3 DESENHO DO ESTUDO	59
4.4 MÉTODOS UTILIZADOS NA COLETA DE DADOS	59
4.4.1 Questionários.....	59
4.4.2 Avaliações bioquímicas	64
4.4.2.1 Coleta de sangue	64

4.4.2.2	Determinação de vitamina B ₆ sérica	65
4.4.2.3	Determinação de retinol sérico	67
4.4.2.4	Determinação de α -tocoferol e β -caroteno sérico.....	68
4.4.2.5	Perfil de ácidos graxos de eritrócitos.....	69
4.4.2.6	Índice ω - 3	70
4.4.3	Avaliação do Consumo Alimentar.....	70
4.4.4.	Avaliação Antropométrica e da composição corporal	73
4.4.5.	Aferição da Pressão Arterial	75
4.4.6.	Retorno aos pacientes.....	76
4.4.7.	Análises Estatísticas	76
5	RESULTADOS.....	80
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO	80
5.2	ARTIGO 1	90
5.3	ARTIGO 2	110
6	CONCLUSÕES	128
7	APÊNDICES	129
APÊNDICE A	– COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS	129
APÊNDICE B	– TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	130
APÊNDICE C	– QUESTIONÁRIO GERAL.....	131
APÊNDICE D	– QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ).....	134
APÊNDICE E	– QUESTIONÁRIO ALIMENTAR.....	135
APÊNDICE F	– QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA ADESÃO À DLG	136
APÊNDICE G	– PERFIS CROMATOGRÁFICOS DAS VITAMINANALISADAS	137
APÊNDICE H	- INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DOS REGISTROS ALIMENTARES...	141
APÊNDICE I	– FORMULÁRIO DE RETORNO DOS RESULTADOS AOS PACIENTES.....	144
APÊNDICE J	– FOLDER PARA PACIENTES CELÍACOS	147
APÊNDICE K	– FOLDER PARA INDIVÍDUOS DO GRUPO GCO	149

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μL	Microlitro
μg	Micrograma
μm	Micrômetro
μmol	Micromol
ω -3	Ômega-3
ω -6	Ômega-6
AA	Ácido Araquidônico
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ABS	Absorvância
AF	Atividade Física
AG	Ácidos Graxos
AGA	Anticorpo Anti-Gliadina
AL	Ácido linolênico
ALA	Ácido α -linolênico
Anti-tTG	Anti-transglutaminase 2
APCs	Célula Apresentadora de Antígeno
AVE	Acidente Vascular Encefálico
B ₆	Vitamina B ₆ - Piridoxina
B ₁₂	Vitamina B ₁₂ - Cianocobalamina
Ca ⁺²	Íons cálcio
C β S	Cistationia β -sintase
CT	<i>Cholesterol Total</i>
DC	Doença Celíaca
DCV	Doenças Cardiovasculares
DEXA	Raios-x de dupla energia
DGP	Anti-peptídeos Deamidados da Gliadina
dL	Decilitro
DCV	Doenças cardiovasculares
DIC	Doenças Isquêmicas do Coração
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DLG	Dieta livre de glúten
DHA	Ácido docosahexaenóico
DP	Desvio-padrão
DRI's	<i>Dietary Reference Intakes</i>
E _{1%} _{1cm}	Coefficiente de Absorvidade
EAR	Necessidade Média Estimada
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
EER	Necessidade de Energia Estimada
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	Anticorpo anti-endomísio
EPA	Ácido Eicosapentanóico
EUA	Estados Unidos
g	Gramas
GCO	Grupo Controle
GDC	Grupo Doença Celíaca
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade
HETEs	Ácidos Hidroxieicosatetraenóico
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos

HPETEs	Ácidos Hidroperoxieicosatetraeunóicos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IELs	Linfócitos Intraepiteliais
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL-15	Interleucina 15
IL-18	Interleucina 18
IL-21	Interleucina 21
IMC	Índice de Massa Corporal
INF- γ	Interferon Gama
IOM	Instituto de Medicina
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
kcal	Quilocaloria
kg	Quilograma
KOH	Hidróxido de Potássio
L	Litro
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
LAV	Laboratório de Análises de Vitaminas
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade
LTs	Leucotrienos
LXs	Lipoxinas
M	Molar
m	Metro
mm	Milímetro
Min	Minutos
mg	Miligrama
MG	Minas Gerais
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Maior
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mmol	Milimol
MTHFR	Metileno Tetrahydrofolato Redutase
n	Amostra
NaCl	Cloreto de Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
NAF	Nível de Atividade Física
NK	Célular Natural Killer
nm	Nanômetros
nmol	Nanomol
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	Nível de significância estatística
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PGs	Prostaglandinas
PLP	Piridoxal 5'-Fosfato
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar
PUFA	Ácidos Graxos Poliinsaturados
RA	Registro Alimentar

RPM	Rotações Por Minuto
RCQ	Relação Cintura Quadril
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
TACO	Tabela de Composição de Alimentos Brasileira
TG	Triglicerídeos
TGF- β	Fator de Transformação do Crescimento Beta
tTG	Transglutaminase tecidual
TXs	Tromboxanos
UFV	Universidade Federal de Viçosa
UL	Nível Máximo de Ingestão Tolerável
VET	Valor Energético Total
VLDL-c	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade de Colesterol
vs	<i>Versus</i>
WGO	World Gastroenterology Organization
WHO	Organização Mundial de Saúde

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1. Algoritmo para diagnóstico da DC	29
Quadro 1. Sensibilidade e especificidade dos principais anticorpos utilizados no screening sorológico da DC	30
Quadro 2. Classificação progressiva das lesões da mucosa do intestino delgado segundo critério de Marsh, adaptado por Oberhuber	32
Quadro 3. Alimentos substitutos do glúten	34
Figura 2. Síntese de ácidos graxos poliinsaturados	39
Figura 3. Metabolismo da homocisteína	43

METODOLOGIA

Figura 1. Fluxo de recrutamento e exclusão dos voluntários portadores de doença celíaca	58
Figura 2. Procedimento adotado para a coleta de dados	59
Quadro 1. Teor alcóolico (v/v) das bebidas consumidas pelos participantes do estudo	60
Quadro 2. Padronização das medidas caseiras de consumo de bebidas alcóolicas	61
Quadro 3. Parâmetros bioquímicos, metodologia utilizada e laboratório responsável pelas análises dos parâmetros utilizados neste estudo.	65
Quadro 4. Recomendações de ingestão de nutrientes e referências utilizadas na análise do consumo alimentar	72
Quadro 5. Níveis de atividade física (NAF) para cálculo da EER de acordo com a classificação do IPAQ	73
Quadro 6. Pontos de corte e classificação do estado nutricional segundo Índice de Massa Corporal (IMC)	74
Quadro 7. Pontos de corte e risco de complicações metabólicas em relação ao perímetro da cintura, perímetro do quadril e relação cintura quadril	74
Quadro 8. Pontos de corte e classificação do percentual de gordura corporal	75
Quadro 9. Pontos de corte utilizados na avaliação da pressão arterial em adulto	76

RESULTADOS

Caracterização da população

Figura 1. Caracterização da população estudada segundo sexo e faixa etária	80
Figura 2. Principais sintomas relatados pelos pacientes celíacos e proporção de indivíduos que os apresentaram antes do diagnóstico da DC, Viçosa-MG, 2013	83
Figura 3. Distribuição percentual da adequação dos exames bioquímico do GDC de acordo com os valores de referência. Viçosa-MG, 2013	84

Figura 4. Proporção de indivíduos do GDC com consumo de nutrientes abaixo do recomendado, adequado ou acima do recomendado. Viçosa-MG, 2013	87
Artigo 1	
Figura 1. Fluxograma de recrutamento e exclusão dos voluntários portadores de doença celíaca	94
Figura 2. Índice ω -3 dos participantes do estudo de acordo com o gênero e com a presença ou não da DC. Viçosa-MG, 2013.	102

LISTA DE TABELAS

RESULTADOS

Caracterização da população

Tabela 1. Hábitos de vida segundo presença ou ausência da DC. Viçosa-MG, 2013	81
Tabela 2. Características da história clínica de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013	82
Tabela 3. Avaliação dos marcadores bioquímicos de acordo com o gênero. Viçosa-MG, 2013	85
Tabela 4. Consumo alimentar de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013	86
Tabela 5. Disponibilidade per capita de óleo, açúcar e sal nos domicílios de acordo com presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013	87
Tabela 6. Medidas antropométricas e de composição corporal segundo gênero. Viçosa-MG, 2013	88

Artigo 1

Tabela 1. Caracterização dos indivíduos participantes do estudo segundo presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013	99
Tabela 2. Marcadores do perfil lipídico sérico de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013	100
Tabela 3. Composição dos ácidos graxos de eritrócitos dos participantes do estudo de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013	101

Artigo 2

Tabela 1. Características sócio demográficas e antropométricas segundo presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013	118
Tabela 2. Consumo alimentar de vitaminas do complexo B, relacionadas ao metabolismo de homocisteína, de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013	119
Tabela 3. Concentrações séricas de albumina, vitamina B ₆ , B ₁₂ , folato e homocisteína de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013.	119

RESUMO

VALENTE, Flávia Xavier. M.Sc. Universidade Federal de Viçosa, fevereiro, 2013. **Avaliação dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em portadores de doença celíaca.** Orientadora: Maria do Carmo Gouveia Peluzio. Coorientadoras: Helen Hermana Miranda Hermsdorff e Giana Zarbato Longo.

A doença celíaca é uma condição autoimune sistêmica desencadeada pela exposição ao glúten que se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos em qualquer idade. O único tratamento é a dieta livre de glúten (DLG) por toda a vida que, devido ao seu caráter restritivo, pode fornecer ingestão inadequada de nutrientes, como altas quantidades de lipídios nos produtos isentos de glúten, principalmente em ácidos graxos saturados, em detrimento aos ácidos graxos ω -3, além de baixas quantidades de vitaminas, principalmente ácido fólico, B₆ e B₁₂. Estes nutrientes são fortemente associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), uma das principais causas de morte entre os pacientes celíacos. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a influência da DLG no desenvolvimento de fatores de risco para DCV em portadores de doença celíaca. Foram incluídos no estudo vinte pacientes celíacos ($36,3 \pm 13,7$ anos; $22,5 \pm 3,2$ kg/m²), com diagnóstico confirmado por biópsia intestinal e em tratamento com DLG e trinta e nove não portadores da doença celíaca ($36,0 \pm 13,0$ anos; $23,8 \pm 3,7$ kg/m²), pareados por sexo e idade com os pacientes celíacos na proporção de 2:1. Realizou-se avaliações sócio-demográficas e antropométricas, bem como análise do consumo alimentar e de adesão à DLG, determinação da composição de ácidos graxos eritrocitários e das concentrações séricas de lipoproteínas, ácido fólico, vitaminas B₆, B₁₂, albumina e homocisteína. Calculou-se o índice ω -3 como marcador da ingestão dos ácidos graxos eicosapentanoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA). A população de pacientes celíacos foi composta predominantemente por mulheres (65%), sendo o tempo de diagnóstico e de seguimento da DLG de $1,2 \pm 0,6$ anos. Todos os resultados do teste sorológico do anticorpo IgA anti-transglutaminase foram negativos, demonstrando aderência à DLG. A comparação entre os grupos não demonstrou diferenças em relação às variáveis sócio-demográficas e antropométricas. Em relação ao consumo alimentar, os pacientes celíacos apresentaram consumo maior de colesterol do que o grupo de comparação ($288,3 \pm 96,5$ vs. $230,2 \pm 79,4$ mg, $p=0,023$) e todos os pacientes celíacos

apresentaram ingestão de ácido fólico deficiente em relação à Necessidade Média Estimada (EAR). Além disso, ambos os grupos apresentaram baixa frequência de consumo de peixes fonte de ω -3 ($0,4 \pm 0,5$ vs $0,7 \pm 0,9$ vezes por semana). A avaliação dos marcadores bioquímicos demonstrou que as mulheres celíacas apresentaram maiores concentrações de colesterol total e triglicérides do que as mulheres do grupo de comparação ($298,9 \pm 111,0$ vs. $269,2 \pm 66,9$ mg/dL, $p < 0,05$ e $106,6 \pm 33,9$ vs $80,9 \pm 37,7$ mg/dL, $p < 0,05$ respectivamente). De modo interessante, os pacientes celíacos apresentaram maiores valores de albumina sérica ($3,8 \pm 0,1$ vs $3,6 \pm 0,2$ g/L, $p = 0,01$) e menores valores para ácido fólico sérico ($7,7 \pm 3,5$ vs. $12,8 \pm 4,2$ ng/mL, $p < 0,001$) do que os indivíduos do grupo de comparação. A proporção de pacientes celíacos com concentrações de homocisteína elevada (≥ 12 μ mol/L para homens e ≥ 10 μ mol/L para mulheres) foi de 40%, considerada alta em relação a outros estudos. A composição de ácidos graxos dos eritrócitos revelou maior consumo de ácidos graxos da família ω -6 ($25,0 \pm 6,7\%$ vs. $15,1 \pm 7,1$, $p < 0,001$) e menor consumo de EPA e DHA refletido pelo baixo valor do índice ω -3 ($3,4\%$ vs $6,7\%$, $p < 0,05$) por parte dos pacientes celíacos. Desta forma, foi possível concluir que o tratamento com DLG está relacionado à deficiências nutricionais em pacientes com doença celíaca que se associam ao risco de desenvolvimento de DCV no grupo estudado.

ABSTRACT

VALENTE, Flavia Xavier. M.Sc. Universidade Federal de Viçosa, February, 2013. **Assessment of risk factors for cardiovascular disease in patients with celiac disease.** Advisor: Maria do Carmo Gouveia Peluzio. Co-advisors: Helen Hermana Miranda Hermsdorff and Giana Zarbato Longo.

Celiac disease is a systemic autoimmune condition triggered by exposure to gluten in genetically predisposed individuals at any age. The only treatment is a gluten-free diet (GFD) for life. Due to its restrictive nature, it may provide inadequate nutrient intake, for instance, higher amounts of lipids in gluten-free products, especially saturated instead of ω -3 fatty acids. In addition, lower quantity of vitamins, such as folic acid, B₆ and B₁₂ can also be found. All these nutrients are strongly associated with the development of cardiovascular disease (CV), an important cause of death among celiac patients. The objective of this study was to investigate the influence of GFD on CV risk in patients with celiac disease. The study included twenty celiac patients (36.3 ± 13.7 years old and 22.5 ± 3.2 kg/m²), following a GFD and thirty-nine healthy individuals (36.0 ± 13.0 years old and 23.8 ± 3.7 kg/m²). They were matched for age and sex with celiac patients in a ratio of 2:1. There was assessment to sociodemographic and anthropometric data as well as analysis of food consumption, adherence to GFD. Moreover, erythrocyte fatty acid composition, serum levels of lipoproteins, folic acid, vitamins B₆ and B₁₂ plus albumin and homocysteine were also measured. It was calculated the ω -3 index as a marker of eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) fatty acid intake. The population of celiac patients was predominantly female (65%). The time of diagnosis and follow-up of GFD were the same (1.2 ± 0.6 years). All results of the serological antibody IgA anti-transglutaminase were negative, demonstrating adherence to GFD. The comparison between groups showed no differences in relation to sociodemographic and anthropometric variables. Regarding to food intake, celiac patients had higher consumption of cholesterol intake than the comparison group (288.3 ± 96.5 vs. 230.2 ± 79.4 mg, $p = 0.023$). All celiac patients had deficient intake of folic acid in relation to the Estimated Average Requirement (EAR). Furthermore, both groups had low frequency of ω -3 fish consumption (0.4 ± 0.5 vs 0.7 ± 0.9 times per week). Evaluation of serum biochemical markers showed that celiac women had higher total serum cholesterol and triglycerides than women from the comparison

group (298.9 ± 111.0 vs. 269.2 ± 66.9 mg/dL, $p < 0.05$ and 106.6 ± 33.9 vs 80.9 ± 37.7 mg/dL, $p < 0.05$, respectively). Interestingly, celiac patients had the highest serum albumin values (3.8 ± 0.1 vs. 3.6 ± 0.2 g/L, $p = 0.01$) and lower serum folic acid (7.7 ± 3.5 vs. 12.8 ± 4.2 ng/mL, $p < 0.001$) than individuals from the comparison group. The proportion of celiac patients with elevated homocysteine concentrations (≥ 12 mmol/L for men and ≥ 10 mmol/L for women) was 40%, considered higher when compared to other studies. The erythrocyte fatty acid composition showed higher consumption of ω -6 fatty acid family ($25.0 \pm 6.7\%$ vs. 15.1 ± 7.1 , $p < 0.001$) and lower consumption of EPA and DHA, reflected by low value of the ω -3 index (3.4% vs 6.7% , $p < 0.05$) by the celiac patients. Thus, it can be concluded that the GFD treatment is related to nutritional deficiencies and higher CV risk in patients with celiac disease.

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma condição autoimune sistêmica relacionada com uma permanente intolerância ao glúten que se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos em qualquer momento da vida^{1,2}. O glúten é uma proteína encontrada em cereais como trigo, centeio e cevada formada por dois grupamentos protéicos denominados prolaminas e gluteninas que conferem ao glúten seu poder imuoestimulatório³.

É caracterizada por um processo inflamatório que envolve a mucosa do intestino delgado, resultando em achatamento das vilosidades intestinais com consequente desenvolvimento de um quadro de má absorção com um amplo espectro de manifestações tanto intestinais quanto extra-intestinais, com diferentes graus de severidade^{4,5}.

Historicamente, era considerada uma doença que acometia predominantemente crianças, no entanto, a prevalência vem aumentando nas últimas décadas, estimando-se que cerca de 1% da população seja portador da DC^{6,7}. Esta maior prevalência pode estar relacionada à melhora no diagnóstico, ao reconhecimento das desordens associadas e dos quadros clínicos suspeitos e maior entendimento das diferenças da DC no adulto e na criança^{1,8-10}.

O único tratamento para a DC é a dieta livre de glúten (DLG) por toda a vida que tem como objetivo o alívio dos sintomas, regeneração da atrofia vilositária intestinal, com redução do risco de complicações e reversão das consequências da má absorção^{11,12}. Porém a dieta imposta é muito restritiva ocasionando, mesmo após melhora da má absorção, uma ingestão inadequada de nutrientes¹³.

As deficiências nutricionais no paciente celíaco podem ser explicadas por hábitos e escolhas alimentares inadequadas^{13,14}, pela produção de produtos sem glúten com farinhas refinadas e sem fortificação¹⁵⁻¹⁸, pela baixa oferta de produtos no mercado, além da alta restrição imposta pela DLG que resulta em escolhas de alimentos e produtos nutricionalmente inadequados¹⁹.

Como já está bem estabelecido que os pacientes celíacos apresentam risco de mortalidade maior do que a população geral^{20,21} e que as doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das principais causas de morte nestes pacientes^{22,23}, a DLG deveria adotar todas as premissas de uma dieta benéfica para a saúde cardiovascular¹⁹.

Porém, estudos que avaliaram o conteúdo da DLG têm demonstrado o fornecimento inadequado tanto em relação a quantidade como qualidade de lipídios^{17,24-26}, com conseqüente menor disponibilidade de ácidos graxos ω -3²⁷ bem como baixas quantidades de vitaminas do complexo B^{16,25,28-30}, principalmente ácido fólico, B₆ e B₁₂, vitaminas relacionadas ao metabolismo da homocisteína, um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCV³¹.

Como até o momento, não se tem conhecimento de estudos brasileiros sobre a adequação de nutrientes da DLG relacionados às DCV, reconhece-se a importância da obtenção de maiores informações a respeito do consumo alimentar de pacientes celíacos brasileiros, como forma de prevenir o aparecimento de outras complicações para estes pacientes, como as DCV.

1.1 Referências Bibliográficas

1. World Gastroenterology Organisation. **Celiac disease**. Global guidelines. WGO, 2012. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/ceciac-disease.html>>. Acessado em 07/10/2012.
2. L. RODRIGO-SÁEZ, L; PÉREZ-MARTÍNEZ, I. Adult celiac disease – a common, significant health problem worldwide. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v.102, n.9, p.461-465, 2010.
3. TJON, J.M.L. et al. Celiac disease: how complicated can it get? **Immunogenetics**, v.62, p.641-651, 2010.
4. SABATINO, A.D.; CORAZZA, G.R. Coeliac disease. **The Lancet**, v.37, p.1480-93, 2009.
5. PETEIRO-GONZÁLEZ, D. et al. Enfermedad celíaca del adulto: aspectos endocrinológicos y nutricionales. **Nutrición Hospitalaria**, v.25, p.860-863, 2010.
6. REWERS, M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? **Gastroenterology**, v.128, p.S47–S51, 2005.
7. SILVA, T.S.G.; FURLANETTO, T.W. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, n.1, p.122-126, 2010.
8. PETER, H.R.; GREEN, B J. Coeliac disease. **The Lancet**, v.362, p.383-391, 2003.
9. CHAND, N.M.D.; MIHAS, A.A. Celiac Disease: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.40, n.1, p.3-14, 2006.

10. PEREIRA, M.A. et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. **World Journal of Gastroenterology**, v.12, n.40, p.6546-50, 2006.
11. MURRAY, J.A. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v.21, n.1, p.1-15, 2006.
12. GARCÍA-MANZANARES, A. LUCENDO, J. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v.26, n.163, 2011.
13. RAYMOND, N. et al. the gluten-free diet: an update for health professionals. **Practical Gastroenterology**, gluten-free series #1, p.73-91, 2006.
14. KUPPER, C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. **Gastroenterology**, v.128, n.4, p.S121-S127, 2005.
15. THOMPSON, T. Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: is there cause for concern? **Journal of the American Dietetic Association**, v.99, n.7, p.858-862, 1999.
16. HALLERT, C. et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.16, p.1333–1339, 2002.
17. THOMPSON, T. et al. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? **Journal of Human Nutrition & Dietetics**, v.18, n.3, p.163-169, 2005.
18. PAGANO, A.E. Whole grains and the gluten-free diet. **Practical Gastroenterology**, celiac diet series #2, p.66-78, 2006.
19. DINGA, M.; DINGA, A. Heart health and celiac disease. **Practical Gastroenterology**, celiac diet series #4, p.70-71, 2006.
20. METZGER, M.H. et al, Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg Cohort Study 1989-1998. **European Journal of Epidemiology**, v.21, n.5, p.359-365, 2006.
21. RUBIO-TAPIA A. et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. **Gastroenterology**, v.137, n.1, p.88-93, 2009.
22. PETERS, U. et al. Causes of death with celiac disease in population-based Swedish cohort. **Archives of Internal Medicine**, v.163, n.13, p.1566–1572, 2003.
23. LUDVIGSSON, J.F. et al. Small intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. **JAMA**, v.302, n.11, p.1171-1178, 2011.
24. SHEPHERD, S.J.; GIBSON, P.R. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, p.1-10, 2012.

25. HOPMAN, E.G.D. et al. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.43, n. 1, 2006.

26. WILD, D. et al. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake in the gluten-free diet. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.32, p.537-581, 2010.

27. SOLAKIVI, T. et al. Serum fatty acid profile in celiac disease patients before and after a gluten-free diet. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v.44, p. 826-830, 2009.

28. HADITHI, C.M. et al. Effect of B vitamin supplementation on plasma homocysteine levels in celiac disease. **World Journal of Gastroenterology**, v.15, n.8, p.955-960, 2009.

29. HALLERT, C. et al. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.29, p.811-816, 2009.

30. THOMPSON, T. Celiac disease: what gluten-free means today. **Practical Gastroenterology**, nutrition issues in gastroenterology, series #102, p.19-26, 2012.

31. HUMPHREY, L.L. et al. Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: a systematic review and meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v.83, n.11, p.1203-1212, 2008.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Aspectos Gerais da Doença Celíaca

A doença celíaca (DC) é uma forma crônica e imunologicamente determinada de enteropatia que afeta o intestino delgado em crianças e adultos geneticamente predispostos, desencadeada pela ingestão de cereais contendo glúten¹. Também conhecida como spru celíaco, spru não tropical, intolerância ao glúten ou enteropatia sensível ao glúten², é a única doença autoimune na qual o alvo da reação imune já foi identificado³.

O glúten pode ser definido como a fração protéica dos grãos de trigo, centeio e cevada, composto por dois grupamentos protéicos denominados prolaminas e gluteninas. Em cada tipo de cereal, o grupo prolamínico recebe um nome próprio como gliadina no trigo, hordeína na cevada e secalina no centeio⁴. A aveia também apresenta um grupamento prolamínico denominado avenina que apesar de possuir potencial antigênico, sua exclusão da alimentação do paciente celíaco ainda é controversa⁵.

A toxicidade do glúten para os pacientes celíacos está predominantemente relacionada às prolaminas, que correspondem a cerca de 50% da quantidade total do glúten e tem sua composição de aminoácidos rica em prolina (15%) e glutamina (30%). A prolina confere ao glúten seu poder imunoestimulatório devido a sua alta resistência à proteólise pelas enzimas gastrointestinais, que faz com que uma grande quantidade de peptídeos imunogênicos alcance a mucosa intestinal⁶. Os resíduos de glutamina aumentam a imunogenicidade do glúten por constituírem o substrato preferido da enzima transglutaminase tecidual (tTG)⁷.

Historicamente a DC era considerada uma doença que acometia predominantemente crianças e se manifestava por perda de peso e diarreia. Entretanto, tem sido demonstrado que acomete cada vez mais indivíduos na fase adulta, principalmente entre a 4ª e 6ª década de vida⁸. Este fato pode ser decorrente do crescimento do consumo de produtos a base de glúten nos últimos anos, que acarretou em uma maior sensibilização dos indivíduos a esta proteína⁹.

A DC apresenta uma natureza autoimune sistêmica, sendo o intestino o local inicial da doença^{10,11}. Caracterizada por um processo inflamatório que envolve a mucosa do intestino delgado, tem como resultado o achatamento das vilosidades

intestinais¹² e o desenvolvimento de um quadro de má absorção com um amplo espectro de manifestações tanto intestinais quanto extraintestinais, que apresentam diferentes graus de severidade¹³.

A apresentação clínica da DC é muito heterogênea e depende da extensão e do grau de comprometimento da mucosa intestinal. De acordo com as características clínicas, histopatológicas e imunológicas, pode ser classificada em DC clássica (típica), DC subclínica (atípica ou monossintomática) ou silenciosa (assintomática)¹⁴.

A forma clássica é caracterizada pela típica síndrome de má absorção com diarreia, flatulências, distensão abdominal, perda de peso, fadiga, vômitos, dor abdominal e irritabilidade como expressão severa dos danos intestinais que afetam uma grande parte do intestino delgado^{5,15}, o que torna difícil a diferenciação da DC em relação à outras desordens digestivas². Esta forma de apresentação é a mais comum em crianças com até dois anos de idade no Brasil¹⁶.

Na forma subclínica, há uma tendência ao início tardio dos sintomas, sendo os gastrointestinais leves ou ausentes e muitas vezes ofuscados pelas manifestações extraintestinais, especialmente em pacientes com lesões leves na mucosa intestinal, restritas ao intestino delgado proximal⁵.

As manifestações extraintestinais podem ser explicadas pelos déficits nutricionais ou por reações imunológicas que acometem outros órgãos¹⁶. As mais comuns são anemia ferropriva sem causa aparente e resistente à reposição de ferro, dermatite hipertiforme, deficiência de ácido fólico, hipoplasia do esmalte dentário, início prematuro de osteoporose, estomatite aftosa, depressão, ansiedade, disfunções no sistema reprodutivo como menarca tardia, amenorreia, menopausa precoce, infertilidade e abortos espontâneos e desmotilidades intestinais resultando em constipação intestinal⁵.

A forma silenciosa da DC ocorre em pacientes que não apresentam queixas de sintomas gastrointestinais e geralmente é identificada em parentes de primeiro grau de pacientes celíacos, em indivíduos que foram identificados em screenings populacionais ou naqueles com outras doenças imunológicas já diagnosticadas. Apesar da falta de sintomas, estes pacientes apresentam os anticorpos específicos da DC e padrão histológico idêntico à forma clássica, com atrofia da mucosa intestinal^{5,16}.

Existe ainda uma discussão a respeito de outras duas formas da DC denominadas potencial e latente. A forma potencial apresenta-se quando há teste sorológico e tipagem genética positiva e biópsia intestinal normal, portanto sem manifestações da doença e a forma latente, que se caracteriza por teste sorológico positivo e mucosa intestinal com um aumento de linfócitos intraepiteliais porém, sem alteração na arquitetura vilositária da mucosa¹⁷.

Estes conceitos de DC potencial e latente são relativamente recentes e ainda não há um consenso por parte dos autores quanto ao uso destes novos termos para as formas clínicas da DC. Assim as formas subclínicas e silenciosas parecem ser as formas de apresentação mais frequentes em pacientes adultos^{10,16}.

O glúten também pode induzir outras condições patológicas, como a alergia ao glúten e a sensibilidade ao glúten¹. A alergia ao glúten é uma doença mediada pela imunoglobulina IgE em resposta ao glúten, porém não relacionada com nenhuma característica da DC, enquanto a sensibilidade ao glúten, apesar de não apresentar as características genéticas e sorológicas da DC, responde à exclusão do glúten, com consequente melhora dos sintomas¹⁷.

Para todos estes distúrbios relacionados ao glúten, o único tratamento conhecido até o momento é a exclusão do glúten da dieta e a DC não tratada apresenta alta morbidade¹³. O início precoce do tratamento protege contra o desenvolvimento de complicações, sendo as mais comuns: anemia, doenças ósseas, aumento do número de abortos e linfomas¹².

Além das complicações, pacientes com DC podem desenvolver as doenças associadas¹², sendo que 30% dos pacientes celíacos apresentam pelo menos uma dessas doenças¹⁰. Na população brasileira, Kotze¹⁸ encontrou como doenças associadas: depressão, desordens da tireóide, atopia, dermatites, diabetes mellitus tipo 1 e 2, tumores, linfoma, vitiligo, psoríase, deficiências de IgA, colite ulcerativa e síndrome de down, sendo as duas primeiras com maior prevalência entre adultos na faixa etária de 41 a 60 anos.

2.2 Fisiopatologia da doença celíaca

A susceptibilidade à DC e sua ativação e perpetuação envolve a interação entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos. Como principal fator ambiental cita-se o consumo do glúten, que por não ser completamente digerido pelas enzimas

intestinais, gera um acúmulo de grandes fragmentos peptídicos ricos em resíduos de prolina e glutamina no intestino delgado¹².

Os fatores genéticos da DC estão relacionados à expressão das moléculas de HLA-DQ2/DQ8. Os Antígenos Leucocitários Humanos - HLA (Human Leukocyte Antigen) são heterodímeros (proteínas formadas por duas subunidades protéicas diferentes - α e β) e constituem o complexo de histocompatibilidade maior (MHC) dos humanos, responsáveis pela apresentação de antígenos aos linfócitos T CD4+. Os alelos envolvidos na transcrição do heterodímero HLA-DQ2 são os HLA-DQA1*0, HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*0201 e HLA-DQB1*0202 e os alelos envolvidos na transcrição do HLA-DQ8 são HLA-DQA1*03 e HLA-DQB1*0302¹⁹.

Aproximadamente 98% dos pacientes celíacos apresentam os heterodímeros HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, sendo o HLA-DQ2 o mais fortemente associado com a DC^{14,16,19}. Como 20-30% de indivíduos caucasianos saudáveis em países ocidentais e 30-40% da população mundial também expressam os heterodímeros HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 e somente 2 a 3% desenvolvem a DC, a presença destas moléculas pode ser considerada um pré-requisito para o desenvolvimento da DC, porém somente a sua presença não é suficiente, reforçando a importância da interação com outros fatores^{2,5,14}.

A alteração no processamento de enzimas intraluminais e mudanças na permeabilidade intestinal estão relacionadas à ativação da resposta imune inata e adaptativa características da DC¹⁷.

Os peptídeos não digeridos do glúten são capazes de causar um rearranjo no citoesqueleto celular através da ativação da via da zonulina, levando à perda das *tight junctions* que resulta em maior permeabilidade intestinal, permitindo a passagem paracelular destes peptídios para a lâmina própria²⁰.

Ao atingirem à lâmina própria, a tTG modifica estes peptídeos convertendo os resíduos inicialmente neutros de glutamina em ácido glutâmico carregado negativamente, por um processo chamado deamidação, formando novos epítomos com grande afinidade de ligação pelas moléculas de HLA-DQ2 /DQ8. Quando as células T CD4+ reconhecem o complexo peptídeo - HLA-DQ nas células apresentadoras de antígenos (APCs) da mucosa intestinal há o desencadeamento da resposta imunológica adaptativa do tipo TH1, com liberação de fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), interferon gama (INF- γ) e interleucina 21 (IL-21), que ativam as enzimas metil proteinases que degradam a matriz celular,

culminando na destruição das vilosidades dos eritrócitos, além de prostaglandinas e tromboxanos responsáveis pelo processo inflamatório característico da DC^{3,12,14,21}.

Concomitantemente, há o desencadeamento da resposta imunológica TH2 com estimulação da produção de anticorpos anti-gliadina e anti-transglutaminase, bem como a ativação da resposta imunológica inata, com liberação de interleucina 15 (IL-15), responsável pela expressão dos receptores DC94 e NKG2D das células natural killer (NK), aumentando assim a citotoxicidade, apoptose celular e atrofia vilositária^{3,17}.

A maior expressão de autoimunidade da DC é a presença de anticorpos séricos contra a enzima transglutaminase tecidual (tTG), que faz parte de uma grande família de enzimas transglutaminase, responsável por catalisar a formação de ligações isopeptídicas entre o grupo γ -carboxamida de resíduos de glutamina e o grupo ϵ -amino dos resíduos de lisina, em reação dependente de íons Ca^{+2} na região extracelular subepitelial da mucosa²².

Todos estes processos levam às alterações histológicas características da doença celíaca, tais como destruição e achatamento da superfície epitelial, infiltração linfocitária na mucosa do intestino delgado (duodeno e regiões do jejuno) e atrofia das vilosidades intestinais¹.

2.3 Diagnóstico da Doença Celíaca

O denominador comum em todos os pacientes com DC é a presença da combinação variável entre manifestações clínicas dependentes de glúten, anticorpos específicos, presença dos halótipos HLA-DQ2 e/ou DQ8 e diferentes graus de enteropatia, variando desde infiltração linfocitária até completa atrofia vilositária¹⁷.

Desta forma, o amplo espectro dos sinais clínicos e a falta de especificidade dos sintomas normalmente presentes em pacientes celíacos fazem da DC uma condição de difícil diagnóstico^{2,5}, sendo que a proporção de indivíduos diagnosticados e não diagnosticados pode ser de 1:7 e, em torno de 10% dos casos, há discordância entre os achados sorológicos, clínicos e histológicos²³.

A realização do diagnóstico é baseada em três vertentes: relato dos sintomas e complicações, presença de marcadores sorológicos específicos e na biópsia do intestino delgado^{14,16,24}. Em 2012, a *World Gastroenterology Organization*¹ propôs

um algoritmo com os procedimentos padrões para o diagnóstico da DC baseado nestas três vertentes (Figura 1).

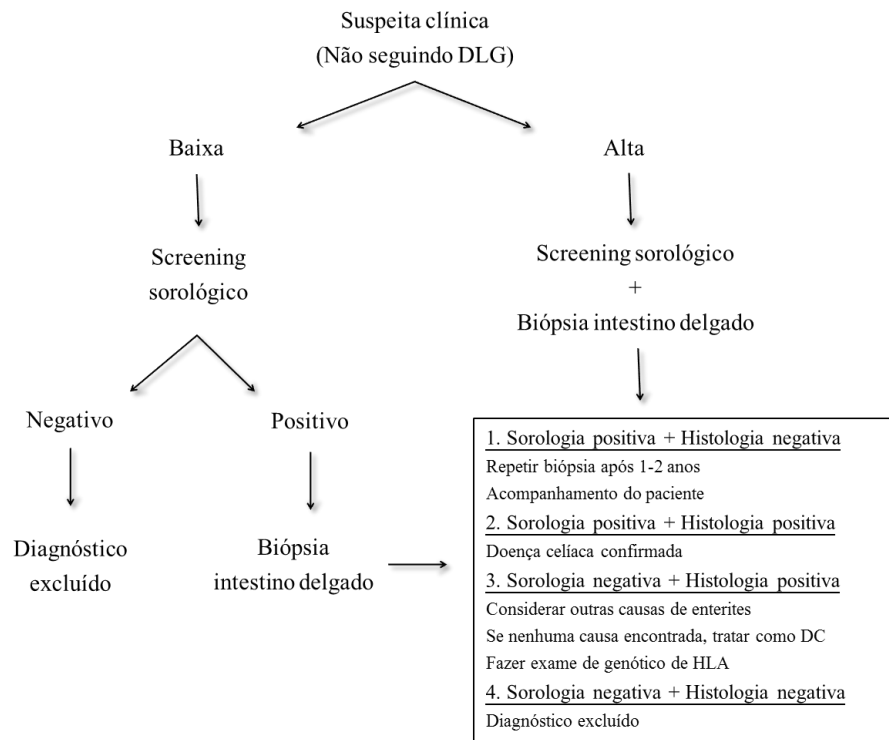


Figura 1 – Algoritmo para diagnóstico da DC

Fonte: Adaptado de WGO¹

Outra forma de estabelecer o diagnóstico, denominado “4 out of 5 rule”, também tem sido relatado. Este método baseia-se na confirmação quando há presença de 4 destes 5 critérios: (1) apresentação dos sintomas típicos; (2) presença de resultado positivo para os anticorpos IgA específicos da DC em altos títulos; (3) presença dos genes que codificam os dímeros HLA-DQ2 ou DQ8; (4) presença de danos à mucosa intestinal característicos da DC detectado por meio de biópsia do intestino delgado e (5) resposta positiva à DLG².

O primeiro passo para o diagnóstico pode ser a realização dos testes sorológicos²³. Segundo Pratesi et al²⁴, o screening sorológico deve ser considerado em adultos e crianças com os sintomas clássicos da doença, em parentes de 1º grau de pacientes celíacos, em portadores de síndromes genéticas e outras doenças auto-imunes, em pacientes com alterações neurológicas sem diagnóstico definido, além de pacientes com osteopenia/osteoporose, dermatite herpetiforme, dores articulares, estomatites aftosas frequentes, constipação crônica, defeitos do esmalte

dentário, hepatite crônica ou hipertransaminasemia persistente, anemia ferropriva resistente ao tratamento, menarca tardia ou menopausa precoce, infertilidade sem causa aparente e baixa estatura.

O screening sorológico da DC pode ser realizado por meio da detecção sérica dos anticorpos classe IgA anti-gliadina do glúten (AGA), anti-endomísio (EMA), anti-transglutaminase 2 (anti-tTG) e anti-peptídeos deamidados da gliadina (DGP)¹. A presença destes anticorpos em pacientes celíacos está associado ao grau de atrofia vilositária²⁵ e possivelmente com o modo de apresentação da DC¹⁰.

Vários estudos já descreveram os diferentes anticorpos com objetivo de estabelecer qual o teste mais apropriado na detecção da DC^{26,27} baseado na sensibilidade e especificidades destes em relação à biópsia intestinal²³ (Quadro 1). Atualmente, o AGA não é mais utilizado devido à sua baixa sensibilidade e especificidade em relação aos outros anticorpos além de também estar presente na sensibilidade ao glúten^{2,22}.

O anticorpo anti-tTG apresenta-se como um marcador essencial na identificação dos indivíduos que deverão ser submetidos à biópsia intestinal e no acompanhamento da adesão à DLG uma vez que a enzima tTG desenvolve um papel central no processo fisiopatológico da DC^{12,28}, além de apresentar alta sensibilidade e especificidade²⁹ (Quadro 1).

O anticorpo EMA é direcionado à enzima tTG no endomísio, tecido conjuntivo ao redor do músculo liso, produzindo um padrão característico, sendo reconhecido por predizer a progressão da atrofia de vilosidades²³.

Quadro 1. Sensibilidade e especificidade dos principais anticorpos utilizados no screening sorológico da DC

Anticorpo	Sensibilidade	Especificidade
AGA	75-95%	80-95%
EMA	80-97%	97-100%
tTG	85-98%	95-99%
DGP	74-98%	90-99%

Fonte: Rostom et al²⁶, Lewis et al²⁷

Hopper et al³⁰, apesar de encontrarem alta sensibilidade para o anticorpo tTG, sugerem que o screening sorológico para DC seja realizado em conjunto com o

anticorpo EMA como forma de compensar o baixo valor preditivo negativo encontrado para o anticorpo tTG.

Em contrapartida, deve-se considerar que um percentual significativo de pacientes com DC apresentam deficiência da classe IgA de anticorpos, gerando resultados falso-negativos²³. Desta forma, concomitantemente aos exames de titulação dos anticorpos, deve-se realizar avaliação da IgA total nestes pacientes³. O screening sorológico utilizando-se anticorpos IgG, (tanto o EMA IgG quanto o anti-tTG IgG) apesar de não ser tão específico para DC como os anticorpos IgA, constituem uma importante alternativa nos pacientes com deficiência de anticorpos IgA².

A biópsia do intestino delgado proximal em indivíduos positivos para os anticorpos específicos da DC e tipagem HLA confirmam o diagnóstico, sendo este método considerado o padrão ouro de diagnóstico da DC^{14,28}. Porém, não é aconselhável definir o diagnóstico apenas a partir dos achados histológicos, pois as alterações encontradas, apesar de características, não são exclusivas da DC^{1,23}.

A lesão histológica característica da DC é a mucosa plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cubóide com vacuolização, borda estriada borrada, com infiltrado linfocitário intraepitelial e na lâmina própria²⁸. O diagnóstico final segue a classificação progressiva de Marsh³¹, adaptada por Oberhuber³² (Quadro 2).

Apesar de características da DC, estas lesões intestinais também podem ser encontradas em outras doenças, como giardíase severa, sensibilidades alimentares infantis, isquemia crônica do intestino delgado, sprue tropical e deficiências de imunoglobulinas¹.

Desta forma, devido às várias faces da DC que dificultam o reconhecimento da doença pelos profissionais de saúde, a falha em realizar os testes diagnósticos apropriados e à falta de um critério diagnóstico específico³³, fazem com que esta patologia permaneça não diagnosticada por longos períodos de tempo, aumentando a severidade das complicações⁸.

Quadro 2. Classificação progressiva das lesões da mucosa do intestino delgado segundo critério de Marsh³¹ (1992), adaptado por Oberhuber³² (1999).

Estágio	Nomenclatura	Características
0	Padrão pré-infiltrativo	Sem alterações histológicas
1	Padrão infiltrativo	Aumento no número de linfócitos intraepiteliais (IELs) para mais de 30% dos enterócitos
2	Hiperplasia de criptas	Em adição ao aumento das IELs, há aumento na profundidade das criptas sem redução da altura das vilosidades
3	Atrofia vilositária	Clássica lesão celíaca. Presença de atrofia vilositária, hiperplasia de criptas e aumento do número de IELs. Subdivida em 03 categorias: A = parcial; B= subtotal; C = total.

Fonte: adaptado WGO¹

2.4 Epidemiologia da Doença Celíaca

Historicamente a DC era considerada uma doença que acometia predominantemente crianças e era manifestada classicamente por perda de peso e diarreia por má-absorção³⁴. Entretanto, tem sido demonstrado que as manifestações da doença são muito variadas e cada vez mais comuns em adultos^{8,11,13} e idosos^{35,36}.

A epidemiologia da DC atualmente é conceitualizada pelo modelo do “iceberg celíaco”, que diz que um grande número de pacientes celíacos encontra-se sem diagnóstico, enquanto apenas uma pequena parte, representada pela “ponta do iceberg” é diagnosticada¹. Este fato pode ser explicado pela ausência de sintomas e pela ampla variabilidade de apresentações clínicas, resultando em um conceito equivocado de que a DC é uma condição rara. Como consequência, a maioria dos casos de DC mantem-se não diagnosticada e sua prevalência subestimada³⁷.

Mesmo assim, nas ultimas décadas observou-se um aumento na prevalência mundial sendo esta estimada em 1%, variando entre 0.7% - 2.00%³⁸. Tal fato se deve à maior especificidade do diagnóstico da doença com a utilização dos testes sorológicos de alta sensibilidade e especificidade, melhora do reconhecimento das

desordens associadas e dos quadros clínicos suspeitos e maior entendimento das diferenças da DC no adulto e na criança³⁹⁻⁴¹.

Dados epidemiológicos recentes mostram que a DC é uma doença comum no mundo todo, sendo que a prevalência varia entre os países⁸. A DC afeta não só indivíduos de ascendência europeia, mas também populações dos países em desenvolvimento (Oriente Médio, Sul da Ásia, África, América do Sul)⁴² e pode afetar vários grupos étnicos⁴³.

Além disso, a prevalência é maior no sexo feminino do que no sexo masculino, com uma relação média de 2:1⁵ e em parentes de primeiro grau de pacientes celíacos, cuja prevalência varia de 10% a 20%^{3,8}. No Brasil, encontrou-se que 15.6% dos parentes de primeiro grau de pacientes celíacos apresentavam também DC³³.

No Brasil, estima-se que haja 300 mil portadores desta doença, mas dados estatísticos oficiais são desconhecidos⁴⁴. O primeiro estudo epidemiológico, utilizando marcadores sorológicos, encontrou prevalência de 1:501 (0.19%) na forma silenciosa e clássica em adultos e 1:215 (0.46%) em crianças⁴⁵. Gandolfi et al⁴⁶ encontraram prevalência de 1:681 (0.14%) entre doadores de sangue em Brasília/DF, enquanto Pereira et al⁴⁷ encontraram prevalência de 1:417 (0.24%) entre descendentes europeus do sul do país e Alencar⁴⁸, também com população de doadores de sangue, encontrou 1:286 (0.34%) revelando aumento da prevalência da DC no Brasil ao longo do tempo.

Sendo assim, a DC pode ser considerada um problema de saúde pública, principalmente devido à alta prevalência, freqüente associação com morbidades a longo prazo e a probabilidade aumentada de aparecimento de complicações graves²⁴.

2.5 Tratamento da Doença Celíaca: Dieta Livre de Glúten

O único tratamento para a DC é a dieta livre de glúten (DLG) por toda a vida, na qual os alimentos fonte de glúten, trigo, centeio, cevada e seus derivados, como o malte, são excluídos da alimentação^{1,40,49}. Conseqüentemente à exclusão do glúten, há melhora da mucosa intestinal e alívio dos sintomas na grande maioria dos indivíduos⁵⁰. Porém, a intolerância é permanente e os danos reaparecem caso o glúten seja reintroduzido¹¹.

O objetivo geral do tratamento da DC é o alívio dos sintomas, regeneração da atrofia vilositária intestinal, com redução do risco de complicações e reversão das consequências da má absorção, além de permitir ao mesmo tempo uma dieta saudável, interessante e prática^{43,51}. A dieta imposta é restritiva, e as mudanças requeridas são difíceis e permanentes, ocasionando alterações na rotina dos indivíduos e de sua família²⁸.

A DLG é simples em seus princípios, porém, eliminar completamente todos os alimentos e ingredientes que contêm glúten é uma tarefa que exige muito esforço e comprometimento⁵⁰. No mundo ocidental, o trigo é o cereal mais consumido e utilizado, uma vez que 70% dos produtos industrializados podem conter glúten⁵¹.

As propriedades visco-eslásticas do glúten são responsáveis pela textura e gosto característicos dos produtos preparados com farinha de trigo⁵². Devido a estas propriedades, o glúten é utilizado não só em pães, biscoitos e massas, mas em uma grande variedade de alimentos, temperos, molhos, sopas instantâneas, carnes industrializadas, doces e até mesmo em preservativos, aromatizadores, corantes, espessantes, emulsificantes e medicamentos^{2,6,50,51}.

Em substituição aos cereais que contêm glúten para o paciente com DC, vários alimentos em suas várias formas, podem ser consumidos e utilizados em preparações livre de glúten (Quadro 3) sendo que vários manuais já encontram-se disponíveis com receitas utilizando estes produtos^{53,54}.

Quadro 3. Alimentos substitutos do glúten

Amaranto	Grão de bico	Sorgo
Araruta	Canjica	Soja
Trigo sarraceno	Algaroba	Fécula de mandioca
Milho	Painço	Farinha de ervilha
Fava	Quinoa	Farinha de batata
Linhaça	Sagu	Farinha de arroz

Fonte: adaptado de Raymonds et al⁵⁰

Apesar da maioria dos celíacos responder bem ao tratamento, ao início da DLG os pacientes podem apresentar algumas deficiências de nutrientes devido ao tempo de doença ativa sem diagnóstico, a extensão do dano intestinal e ao grau de má

absorção⁴³. Estas deficiências devem ser corrigidas por meio de suplementação até que a capacidade de absorção intestinal seja restabelecida completamente⁵¹.

Contudo, mesmo após melhora da má absorção, podem ocorrer desbalanços nutricionais pela simples exclusão dos alimentos que contém glúten da dieta⁵⁵. Estudos anteriores demonstraram que 20 a 38% dos pacientes com DC seguindo DLG apresentam ingestão deficiente de calorias e proteínas⁵⁶, fibra dietética⁵⁷⁻⁶⁰, ferro, magnésio, zinco e cálcio^{58,61-64} e vitaminas do complexo B, principalmente B₁₂, niacina, riboflavina, ácido fólico^{11,65-67}, além de um alto consumo de lipídios^{56,68-70}; principalmente saturados⁵⁹, sugerindo que mais ênfase deve ser dada à qualidade nutricional da DLG⁷¹.

Existem várias hipóteses para estas deficiências nutricionais, sendo a primeira baseada nos hábitos e escolhas alimentares inadequadas dos pacientes celíacos^{50,72}. Outra possível causa é o fato dos produtos sem glúten serem produzidos utilizando-se farinhas refinadas e sem fortificação^{58,65,73,74}. Ao analisarem a composição nutricional dos substitutos do trigo, Thompson et al⁵⁸ concluíram que a maioria contém níveis mais baixos de tiamina, riboflavina, niacina, ácido fólico e ferro em comparação com os que continham trigo.

Além disso, a baixa oferta de produtos no mercado e a alta restrição imposta pela DLG podem levar a escolhas de alimentos e produtos nutricionalmente inadequadas, com baixo conteúdo de fibras e alto conteúdo de açúcar, gordura e calorias⁷⁵. Adicionalmente, alguns pacientes relatam outras intolerâncias e sensibilidades alimentares relacionadas, como intolerância à lactose, que aumentam o risco geral de deficiências nutricionais^{11,72}.

A aveia é um cereal cuja inclusão na alimentação do paciente celíaco ainda é controversa⁵¹. Alguns autores acreditam que a maioria dos adultos com doença celíaca pode consumir quantidades moderadas de aveia sem causar dano à mucosa intestinal, talvez pelo fato do conteúdo de prolaminas da aveia ser menor do que dos outros cereais (10-15% vs 30-50%)^{51,76}. Em contrapartida, existe um pequeno subgrupo de pacientes (< 5%) que parece não tolerar a aveia, sendo o inchaço e o desconforto abdominal as queixas mais frequentes neste⁷⁷.

Por outro lado, a aveia disponível para consumo é frequentemente contaminada com trigo ou cevada, sendo por esta razão não recomendada para consumo de pacientes celíacos^{50,51}. Sendo assim, apesar da inclusão da aveia aumentar a ingestão de alguns nutrientes (vitamina B₁, zinco, ferro, magnésio e

fibras), melhorando assim o valor nutritivo da DGL⁷⁸, parece sensato adicionar aveia apenas quando for garantido que não haja contaminação por outros grãos e quando os pacientes já estiverem bem adaptados à DLG para que possíveis reações adversas possam ser identificadas no acompanhamento clínico de rotina⁷⁹.

Para a maioria dos pacientes, 6 meses após a introdução da DLG há a melhora do quadro inicial, com redução da titulação de anticorpos e melhora dos sintomas^{23,51}. Assim, a adesão à dieta pode ser avaliada por meio de repetidos testes sorológicos após 6 meses ou mais de DLG. Porém, o monitoramento por meio de entrevista com profissional especialista é considerado a melhor ferramenta devido ao baixo custo, não invasividade e alta correlação entre testes sorológicos e dano intestinal^{30,33}.

A onipresença do glúten, somada às grandes restrições alimentares torna a adesão à DLG um desafio para o paciente com DC⁶ sendo que a baixa aderência a DLG pode afetar dois terços dos pacientes³ e levar a aumento da morbidade e mortalidade⁵¹.

Desta forma, os pacientes celíacos não precisam saber apenas quais alimentos evitar, mas também como integrar a dieta a sua rotina. Assim, o sucesso da implementação e adesão à DLG está relacionada ao aprendizado dos indivíduos em relação à leitura dos rótulos de alimentos, ao conhecimento dos alimentos livres de glúten, além do conhecimento de métodos que previnam a contaminação cruzada de alimentos e utensílios e do manejo da dieta fora de casa⁵⁰.

2.6 Doença Celíaca e Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são definidas como um amplo espectro de síndromes que englobam as doenças isquêmicas do coração (angina pectoris e infarto agudo do miocárdio) e o acidente vascular encefálico (AVE)^{80,81}.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)⁸² 80% das mortes por DCV ocorrem em países de média e baixa renda. No Brasil é a principal causa de morte, correspondendo em 2007 a 29,4% dos óbitos⁸³. A região sudeste possui o maior índice de mortalidade por doenças do aparelho circulatório, o que corresponde a 207 mortes/100 mil habitantes⁸⁴.

A base fisiopatológica para os eventos cardiovasculares é a aterosclerose, processo caracterizado pela deposição principalmente de colesterol oxidado na

parede arterial juntamente com a formação de tecido conectivo fibroso, formando a placa de ateroma⁸⁵. A formação desta placa está intimamente relacionada com hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, redução do HDL-c, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e obesidade⁸⁶.

Em relação a DC, estudos têm demonstrado que pacientes celíacos apresentam risco de mortalidade maior do que a população geral^{87,88}, sendo as DCV umas das principais causas de morte nestes pacientes^{89,90}.

O risco de um paciente celíaco desenvolver algum evento cardiovascular foi 1,9 vezes maior do que pacientes não celíacos no estudo de Wei et al⁹¹. Em relação às DCV encontradas nesta população, Ludvigsson et al⁹² demonstraram aumento de 1.19 na chance de desenvolver doenças isquêmicas do coração (DIC) para indivíduos com características histopatológicas correspondente ao estágio Marsh 3 e 1.28 para aqueles que apresentavam somente inflamação sem atrofia vilositária, enquanto Emilsson et al⁹³ encontraram associação positiva entre DC e fibrilação atrial, sendo que pacientes celíacos apresentaram 30% mais chance de desenvolver fibrilação atrial do que a população geral. Ludvigsson et al⁹⁴ encontraram associação positiva entre DC e infarto do miocárdio, angina pectoris, insuficiência cardíaca e AVE nos primeiros 20 a 25 anos após o diagnóstico, sendo que o risco de pacientes celíacos desenvolver uma destas doenças foi de 1.27, 1.46, 1.41 e 1.3 maior do que a população geral respectivamente.

Apesar de todos os achados de risco aumentado de DCV no paciente celíaco, a relação entre DC e DCV ainda é contraditória. A DC é relacionada a fatores protetores para DCV, como menores concentrações de colesterol séricos⁹⁵ e menores níveis pressóricos⁹⁶, mas também é relacionada maiores concentrações séricas de homocisteína^{65,97,98}, um fator de risco independente para DCV⁹⁹.

Já é bem estabelecido que o padrão dietético modula diferentes aspectos do processo aterosclerótico, interferindo na chance de desenvolvimento de eventos cardiovasculares⁸⁶. Uma vez que o único tratamento para a DC é baseado na dieta, esta deveria garantir os princípios nutricionais que reduzem o desenvolvimento dos fatores de risco para DCV⁷⁵. Entretanto, um aumento do consumo de lipídios vem sido observado devido à retirada dos carboidratos que contém glúten da dieta, além de deficiências de alguns nutrientes, como vitamina B₆, B₁₂ e ácido fólico, fatores que aumentam a possibilidade do envolvimento da DLG no desenvolvimento de DCV¹⁰⁰.

Zanini et al¹⁰¹ em coorte com 765 portadores de DC relataram que após um ano de tratamento com DLG, os pacientes apresentaram aumento de colesterol total e IMC que, associados a níveis de homocisteína não reduzidos pela DLG, predizendo um efeito pró-aterogênico e aumento do risco cardiovascular nestes indivíduos enquanto que a redução dos níveis de triglicérides (TG) e aumento do HDL colesterol (HDL-c) apontaram para um efeito contrário.

Assim, como o risco de se desenvolver DCV é baseado na análise conjunta de características que aumentam a chance do indivíduo vir a apresentar a doença, o conhecimento desses fatores associados ao risco é de grande importância para o estabelecimento de estratégias de prevenção¹⁰² e melhora da qualidade de vida.

2.7 Doença Celíaca e Lipídios

Como já é bem estabelecido, a quantidade e qualidade dos ácidos graxos da dieta estão relacionados ao desenvolvimento de fatores de risco para as doenças cardiovasculares⁸⁶. O foco das recomendações dietéticas para prevenção de DCV tem sido no consumo de quantidades adequadas de lipídios, sendo que deve-se reduzir o consumo de ácidos graxos saturadas e trans, substituindo-os por ácidos graxos mono e poliinsaturados¹⁰³.

Os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) são divididos em duas classes, ômega-3 (ω -3) e ômega-6 (ω -6) de acordo com a localização da primeira insaturação a partir do grupo metil da cadeia de carbono. O organismo humano, por não possuir as enzimas delta-12-desaturase e delta-15-desaturase não é capaz de formar os ácidos graxos α -linolênico (ALA) e linolênico (LA), precursores dos outros ácidos graxos destas duas classes respectivamente¹⁰⁴.

Desta forma, os ácidos graxos ω -3 e ω -6 devem ser providos pela dieta, sendo os ácidos graxos ALA, eicosapentanoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) os principais representantes da família ω -3 e os ácidos graxos LA e araquidônico (AA) os representantes da família ω -6^{86,104}.

O EPA, DHA e AA são formados no organismo a partir de uma série de reações metabólicas de alongação e dessaturação dos ácidos ALA e AL sendo que este dois competem pelo mesmo complexo de enzimas metabólicas e exercem efeitos fisiológicos opostos¹⁰⁵ (Figura 2).

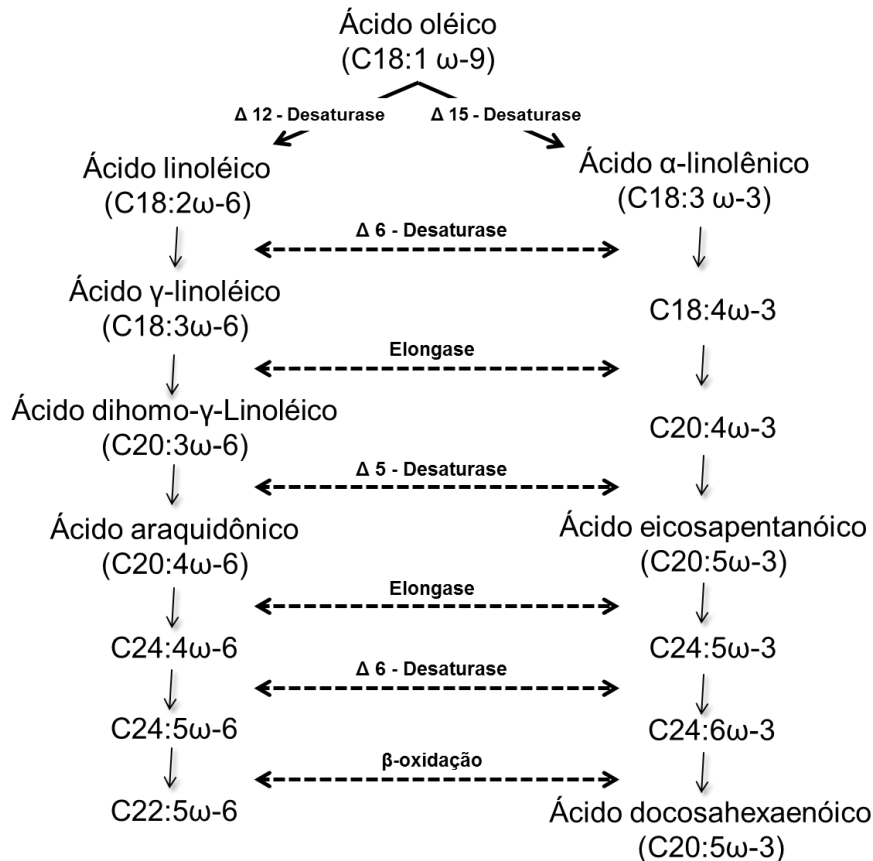


Figura 2. Síntese de ácidos graxos poliinsaturados

Fonte: Adaptado de Simopolos et al¹⁰⁵

Quando o consumo de ácidos graxos ω-6 e ω-3 encontra-se dentro da proporção de 1 a 4:1, estas enzimas apresentam preferência pelo metabolismo dos ácidos graxos ω-3, garantido uma maior disponibilidade de EPA e DHA no organismo^{86,106}. Porém, a dieta ocidental atualmente apresenta proporções alarmantes de ω-6, sendo que a proporção entre estes ácidos graxos por atingir 15:1¹⁰⁵.

Como as dietas restritivas estão sujeitas a inadequações nutricionais⁵⁸, a avaliação da DLG tem resultado em um baixo conteúdo de fibras, vitaminas e minerais e um alto conteúdo de lipídios, principalmente em ácidos graxos saturados^{56,58-60,64,68,69}.

Sendo a DLG um tratamento para a vida inteira, o desbalanço no conteúdo de lipídios da DLG pode ter implicações significativas para a saúde global dos pacientes, tornando-se extremamente importante a avaliação do conteúdo de ácidos graxos da DLG como forma de prevenir a ocorrência de doenças cardiovasculares.

Após avaliação da composição da dieta e adequação nutricional de 18 pacientes em DLG por no mínimo 1 ano, Collins et al⁶⁸ constataram que 35,2% dos pacientes apresentaram baixa ingestão dietética, principalmente em relação a proteínas, ferro, cálcio, vitamina B₁, B₂ e C. Em compensação, o consumo de calorias e lipídios foi alto, sendo que este último correspondeu a 36,5% do valor calórico total da dieta. Hopman et al⁵⁹ relataram que jovens celíacos nas idades de 12 a 25 anos que vivem na Holanda consumiam uma dieta desbalanceada, com altas quantidades de energia e gordura saturada e pobres em ferro e fibras.

Esta tendência pode estar relacionada à tentativa de compensar as restrições severas da DLG, que faz com que os pacientes celíacos consumam qualquer tipo de produto livre de glúten, mesmo que ricos em gorduras, açúcar e calorias⁷⁵. Além disso, produtos sem glúten que mimetizam produtos originais que contêm glúten, como pães, massas e pizza, muitas vezes são consideradas impalatáveis^{56,107} de forma que o aumento no conteúdo dos lipídios nos alimentos livre de glúten é feito na tentativa de melhorar a textura e sabor destes alimentos^{49,76,108} sem levar em consideração o tipo de lipídio utilizado.

Este desbalanço no consumo de nutrientes pode refletir de forma prejudicial na saúde destes pacientes, levantando questões a respeito dos benefícios para saúde da DLG¹⁰⁰. Além disso, como o intestino apresenta papel ativo no metabolismo de lipoproteínas, tanto no processo de absorção como na produção de quilomicrons e do HDL-c, vários estudos foram realizados em relação ao perfil lipídico sérico de pacientes celíacos.

Estudos avaliando o perfil de lipoproteínas de pacientes celíacos encontraram resultados conflitantes. Enquanto Mediene et al¹⁰⁹ e Lewis et al¹¹⁰ encontraram em seus estudos concentrações de colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c significativamente menores do que o grupo controle, Brar et al¹¹¹ encontraram em pacientes adeptos a DLG um aumento significativo nas concentrações séricas de CT e HDL-c, sendo que os pacientes do sexo masculino apresentaram também aumento no LDL-c e triglicerídeos.

Outra forma de avaliar se indivíduos apresentam um perfil favorável em relação ao desenvolvimento de DCV é a determinação de ácidos graxos incorporados a membrana celular. Esta também pode ser utilizada para diagnóstico de deficiência destes ácidos graxos essenciais, especialmente em pacientes que seguem dieta restritiva, uma vez que refletem o consumo de ácidos graxos dietéticos¹¹²⁻¹¹⁴.

Os ácidos graxos são componentes da membrana celular e responsáveis por exercer funções importantes relacionadas à regulação da homeostase do organismo sendo estes componentes influenciados diretamente pelos ácidos graxos dietéticos^{105,112}. O início da ação dos ácidos graxos poliinsaturados se dá com sua incorporação na membrana das células¹¹⁵, uma vez que ao alterarem a fluidez da membrana, são capazes de modificar a função das proteínas e regular os processos de sinalização celular e a expressão gênica, sendo os metabólitos de maior cadeia e maior saturação, como os ácidos graxos EPA, DHA e AA, os mais importantes fisiologicamente¹⁰⁶.

O AA, EPA e DHA são também responsáveis pela modulação da produção de eicosanóides, moléculas mediadoras e reguladoras do processo inflamatório que incluem prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXs), leucotrienos (LTs), lipoxinas (LXs), ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos (HPETEs) e ácidos hidroxieicosatetraenóico (HETEs)^{104,116}.

A síntese destes eicosanóides se dá pela ação das enzimas cicloxigenases, que formam PGs e TXs ou pela ação das lipooxigenases, formando LTs, LXs, HPETEs e HETEs, existindo assim uma competição entre os ácidos graxos AA, EPA e DHA para a formação destes eicosanóides¹⁰⁴. O AA é o precursor das PGs e TXs da série 2 e LTs da série 4, que apresentam ação pró-inflamatória¹¹⁶.

Como a dieta ocidental provê uma maior quantidade de ácidos graxos ω -6, a produção dos eicosanóides derivados do AA é maior, contribuindo para o desenvolvimento de desordens inflamatórias, principalmente em indivíduos susceptíveis¹⁰⁵. A ingestão de peixes e óleo de peixe fornece uma maior quantidade de ácidos graxos ω -3, substituindo os ácidos graxos ω -6 da membrana das células, acarretando em redução da formação de prostaglandinas pro-inflamatórias¹⁰⁴.

Além de seu papel nos processos inflamatórios, já é bem estabelecido que os ácidos graxos essenciais como EPA e DHA apresentam um importante papel na prevenção e tratamento das DCV⁸⁶. Assim, como a DC é um processo inflamatório crônico e seu tratamento é exclusivamente dietético, o consumo de ácidos graxos ω -3 poderia beneficiar no tratamento da doença, bem como prevenir as doenças cardiovasculares nos pacientes celíacos.

Solakivi et al¹¹⁴, encontraram em seu estudo que pacientes celíacos com doença ativa possuíam proporções mais elevadas de ácidos graxos saturados e monoinsaturados, e menores concentrações de poliinsaturados séricos do que o

grupo controle. Após a instituição da DLG, observaram um aumento significativo dos ácidos graxos polinsaturados (araquidônico, docosapentaenóico e docosahexaenóico) em pacientes com a doença celíaca em remissão. Porém, apesar deste aumento, estes valores permaneceram menores do que nos indivíduos do grupo controle. Entretanto, nenhum estudo avaliando o conteúdo de ácidos graxos da DLG foi encontrado.

Assim, o estudo da ingestão de ácidos graxos essenciais pelos pacientes celíacos poderia ajudar na verificação da adequação da DLG em relação a estes nutrientes, e o seu papel na prevenção contra as DCV.

2.8 Doenças Celíaca e Homocisteína

A homocisteína é um aminoácido sulfurado formado exclusivamente pelo catabolismo da metionina. No fígado, seu metabolismo faz-se por meio das vias de desmetilação, que ocorre preferencialmente no jejum e de transulfuração, quando há sobrecarga dietética de metionina^{117,118}.

A via de desmetilação inicia-se com a remoção de um grupo metil da metionina com formação inicial de S-adenosilmetionina e, em seguida, S-adenosil homocisteína e homocisteína pelo ciclo da metionina. Este ciclo é dependente de ácido fólico uma vez que a conversão de homocisteína em metionina ocorre através da transferência de um grupamento metil fornecido pelo 5-metiltetrahidrofolato, reação catalisada pela enzima metionina sintase dependente de vitamina B₁₂¹¹⁸ (Figura 3).

A via de transulfuração envolve o catabolismo da homocisteína a cistationina, reação dependente da enzima cistationina β -sintase (C β S) que tem a vitamina B₆ como seu cofator, com formação sequencial de cisteína e sulfato, que é excretado pela urina (Figura 3)⁸⁵.

A homocisteína pode ser encontrada na circulação ligada a proteínas que contenham um grupamento tiol (de 70-80%), principalmente a albumina, ou na forma livre, tanto oxidada, formando dissulfetos com a própria homocisteína ou com cisteína, como reduzida, que corresponde a 2-5% da homocisteína sérica nesta forma¹¹⁷.

Concentrações séricas aumentadas de homocisteína refletem defeitos na integridade de suas vias metabólicas¹¹⁷, sendo que vários fatores genéticos, fisiológicos, medicamentosos, hormonais e nutricionais podem influenciar no

metabolismo da homocisteína e levar ao aumento das concentrações deste composto no sangue (Cardoso et al, 2009)¹¹⁸.

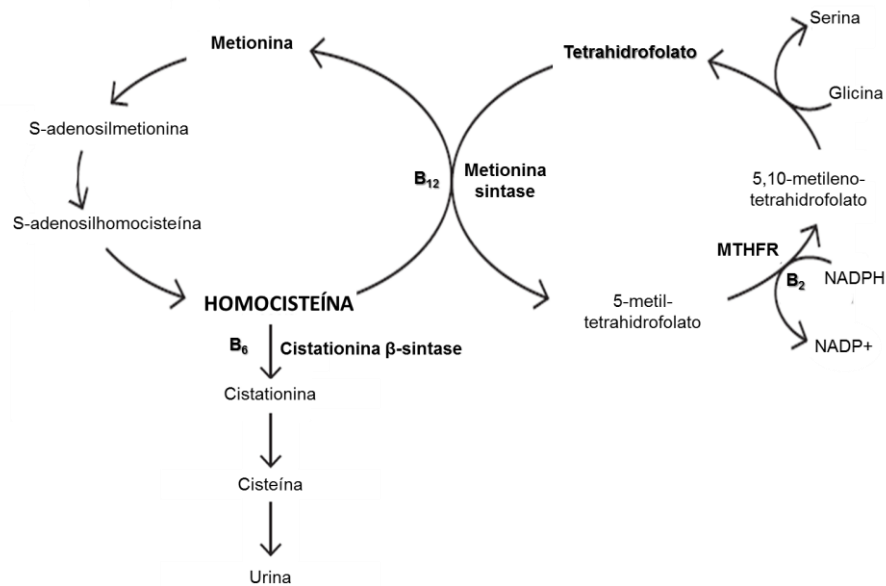


Figura 3. Metabolismo da homocisteína

Fonte: adaptado de Cardoso et al (2009)¹¹⁸

As bases genéticas determinantes da hiperhomocisteína estão relacionadas a mutações nas principais enzimas desta via metabólica, como a metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR), do metabolismo do ácido fólico, que apresenta 10 mutações já descritas, sendo que uma delas é uma mutação missense termolábil, e a enzima CβS que apresenta 33 mutações pontuais no cromossomo 21 e ocorre em 1% da população geral. Estas mutações levam a perda de até 60% da função enzimática, com conseqüente aumento dos níveis de homocisteína sérica¹¹⁹. Hiperhomocisteinemia severa ocorre, na maioria das vezes, em homozigotos para deficiência de CβS e MTHFR, ao passo que hiperhomocisteinemia moderada ocorre em heterozigotos para deficiência de ambas enzimas associadas a deficiência de folato e uso de drogas¹¹⁷.

Indivíduos do sexo masculino saudáveis apresentam concentrações séricas de homocisteína 21% superiores às de mulheres sendo tal fato característico do próprio gênero, uma vez que homens apresentam maior formação de massa muscular que é associado com a formação simultânea de homocisteína em conexão com a formação creatina/creatinina⁸⁵.

Enquanto os fatores genéticos e fisiológicos afetam o metabolismo da homocisteína por meio de alterações enzimáticas e de forma intrínseca respectivamente, todos os outros fatores supracitados interferem na ingestão ou absorção de ácido fólico, vitamina B₆ e B₁₂.

O aumento da homocisteína com a idade se associa ao fato de que indivíduos idosos apresentam menor consumo e reabsorção renal das vitaminas correlatas à homocisteína¹²⁰, sendo que Henriquez et al¹²¹ encontraram em seu estudo aumento de 30% nos níveis de homocisteína com aumento da faixa etária de 18-25 anos para 65-75 anos em ambos os sexos.

Com relação ao uso de medicamentos, sabe-se que o ácido fólico está diminuído durante terapia com metotrexato e anticonvulsivantes (fenitoína e carbamazepina); a vitamina B₁₂, com uso de anestésico (óxido nitroso), e a vitamina B₆, com a teofilina¹¹⁷. O uso de anticoncepcionais não está mais relacionado à hiperhomocisteína, provavelmente devido ao melhoramento deste medicamento ao longo do tempo, com a inclusão de ácido fólico em sua composição⁸⁵ e a interação de medicamentos que atuam na bomba de prótons gástrica com o nível de homocisteína não é conhecida, apesar de acreditar-se que haja uma interferência na absorção de vitamina B₁₂ devido a modificações no pH intestinal⁸⁵. Além disso, a diminuição da concentração de estrogênio em mulheres na menopausa e o hipotireoidismo aumentam os níveis de homocisteína¹²².

Distúrbios nutricionais que prejudiquem a ingestão ou absorção dos três principais cofatores dietéticos do metabolismo da homocisteína, vitaminas B₆ (em sua forma ativa piridoxal-5-fosfato), vitamina B₁₂ e folato, bem como hábitos dietéticos desfavoráveis acarretam em elevação da homocisteína plasmática⁶⁵. A baixa ingestão destas vitaminas é a causa mais comum de altas concentrações séricas de homocisteína nos Estados Unidos⁹⁹ e aproximadamente dois terços dos casos de homocisteína elevada estão relacionadas a baixa ou moderada concentração séricas destas vitaminas, dentre as quais o folato é o considerado mais importante¹²³, apesar da deficiência de cobalamina leva a alterações estruturais e funcionais da enzima MTHFR¹²⁴.

Neste contexto, a DC é associada à deficiência de folato, vitamina B₆ e B₁₂ por ser uma síndrome má absorptiva. Porém, além da má absorção, hábitos e escolhas alimentares errôneas por parte pacientes celíacos^{50,125}. Além da substituição dos produtos livre de glúten por outros produzidos com farinhas refinadas e não

fortificadas^{50,73} contribuem para maior deficiência destes nutrientes e, conseqüentemente, suas complicações¹⁸.

Vários estudos encontraram níveis de homocisteína elevado em pacientes celíacos^{55,65,97,98,126,127} de forma que a proporção de pacientes celíacos com hiperhomocisteinemia em torno de 20%. Nestes pacientes a hiperhomocisteinemia foi associada a baixos níveis séricos de folato e piridoxal-5'-fosfato^{65,97} sendo que vários autores encontraram uma baixa ingestão de vitaminas do complexo B por esta população^{49,59,66,128} seja em pacientes recém-diagnosticados¹²⁸ ou com maior tempo de tratamento com DLG⁶⁵.

O tratamento da hiperhomocisteinemia baseia-se na correção dos níveis de vitaminas séricas, com melhora da ingestão, seja por meio de melhora do padrão dietético ou por meio de suplementação, sendo que a normalização dos níveis de homocisteína ocorre dentro de quatro a seis semanas após o início do tratamento¹¹⁷.

Em pacientes celíacos, a suplementação com vitaminas do complexo B e ácido fólico juntamente com a DLG foram efetivas em normalizar os níveis de homocisteína independente da presença de atrofia das vilosidades¹²⁸.

Lim et al¹²⁶ em estudo de caso com paciente do sexo feminino também encontraram redução dos níveis de homocisteína aumentados, com paralela normatização da função endotelial e da pressão arterial após 15 meses de DLG, com utilização de suplemento de vitaminas no início do tratamento.

Hopman et al⁵⁹ não encontraram deficiência de ingestão de micronutrientes uma vez que 64% dos indivíduos faziam uso de produtos livres de glúten enriquecidos com vitaminas e minerais e, daqueles que não faziam uso destes produtos, 47% utilizavam suplemento medicamentoso destes nutrientes.

Até o momento, não se tem conhecimento de estudos brasileiros que analisaram a DLG em relação à adequação de nutrientes. Assim, não existem outros dados científicos que relatem que os pacientes celíacos no Brasil apresentam ingestão deficiente de nutrientes e conseqüentemente concentrações alteradas de homocisteína.

A determinação da homocisteína sérica contribui para identificação de pacientes com elevado risco cardiovascular uma vez que a têm sido considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares devido ao seu potencial aterogênico e trombótico¹²⁹, sendo que um aumento de 5

$\mu\text{mol/L}$ nos níveis de homocisteína sérica elevam o risco de eventos cardiovasculares em 20%, independente de outros fatores de risco⁹⁹.

Boushey et al¹³⁰, em metanálise, concluíram que para valores de homocisteína sérica acima de 10 $\mu\text{mol/L}$, cada aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ estão associados ao aumento de 80% de risco para doença cardiovascular em mulheres e 60% em homens; e 50% para doença cerebrovascular, além de aumentar em 6,8 vezes o risco para doença vascular periférica.

Os mecanismos fisiológicos pelos quais a homocisteína determina a DCV ainda não são bem estabelecidos, mas acredita-se que a hiperhomocisteinemia acarrete lesões nas células endoteliais, crescimento da musculatura lisa vascular, maior adesividade plaquetária, e ativação direta da cascata da coagulação¹³¹.

Além disso, a homocisteína aumentada pode causar rupturas da liberação de óxido nítrico (ON), um importante vasodilatador, que seguido por ativação plaquetária e formação de trombo aumenta o risco de doença cardiovascular⁵⁵. Conseqüentemente, esta perda do controle da vasodilatação mediada pelo ON ou a chamada 'disfunção endotelial' leva a elevação da pressão arterial devido a resistência vascular¹²⁶.

Apesar de ser uma área ainda pouco estudada, evidências tem surgido a respeito da DC conferir um aumento no risco de complicações vasculares, sendo que a ingestão de vitaminas do complexo B e os níveis de homocisteína possam estar envolvidos neste mecanismo¹²⁸.

2.9 Referências

1. World Gastroenterology Organisation. **Celiac disease**. Global guidelines. WGO, 2012. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/ceciac-disease.html>>. Acessado em 07/10/2012.
2. HOROWITZ, S. Celiac disease: new directions in diagnosis, treatment, and prevention. **Alternative and Complementary Therapies**, v.17, n.2, 2011.
3. BRANSKI, D. New insights in celiac disease. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v.3, n.1, p.1-4, 2012.
4. WIESER, H. Chemistry of gluten protein. **Food Microbiology**, v.24, p.115-119, 2007.
5. VOLTA, U.; VILLANACCI, V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. **Cellular and Molecular Immunology**, v.8, n.2, p.96-102, 2011.

6. TJON, J.M.L. et al. Celiac disease: how complicated can it get? **Immunogenetics**, v.62, p.641-651, 2010.
7. FERRETI, G. et al. Celiac disease, inflammation and oxidative damage: a nutrigenetic approach. **Nutrients**, v.4, p.243-257, 2012.
8. RODRIGO-SÁEZ, L.; PÉREZ-MARTÍNEZ, I. Adult celiac disease – a common, significant health problem worldwide. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v.102, n.9, p.461-465, 2010.
9. VOLTA, G.; DE GIORGIO, R. New understanding of gluten sensitivity. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v.9, p.295-299, 2012.
10. GREEN, P.H.R. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. **Gastroenterology**, v.128, p.S74-S78, 2005.
11. BARTON, S.H. et al. Nutritional deficiencies in celiac disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v.36, n.1, p.93-108, 2007.
12. SABATINO, A.D.; CORAZZA, G.R. Coeliac disease. **The Lancet**, v.37, p.1480-93, 2009.
13. PETEIRO-GONZÁLEZ, D. et al. Enfermedad celíaca del adulto: aspectos endocrinológicos y nutricionales. **Nutrición Hospitalaria**, v.25, p.860-863, 2010.
14. KAGNOFF, M.F. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v.117, n.1, p.41-49, 2007.
15. STOJILJKOVIĆ, V. et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in small intestinal mucosa of children with celiac disease. **Clinical Biochemistry**, v.42, p.1431–1437, 2009.
16. BAPTISTA, M.L. Doença celíaca: uma visão contemporânea. **Pediatria**, v.28, n.4, p.262-271, 2006.
17. TRONCONE, R.; JABRI, B. Coeliac disease and gluten sensitivity. **Journal of Internal Medicine**, v.269, n.6, p.582-590, 2011.
18. KOTZE, L.M.S. Celiac disease in brazilian patients: associations, complications and causes of death - forty years of clinical experience. **Archives of Gastroenterology**, v.46, p.261-69, 2009.
19. ABADIE, V. et al. Integration of Genetic and Immunological Insights into a Model of Celiac Disease Pathogenesis. **Annual Review of Immunology**, v. 29, n. 1, p. 493-525, 2011.
20. VISSER, J. et al. Tight junctions, intestinal permeability and autoimmunity celiac disease and type 1 diabetes paradigms. **Annal of the New York Academy of Sciences**, v.1165, p.195-205, 2009.

21. SCHUPPAN, D. et al. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. **Gastroenterology**, v. 137, p. 1912-1933, 2009.
22. CAJA, S. et al. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 8, p. 103-109, 2011.
23. SILVA, T.S.G.; FURLANETTO, T.W. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, n.1, p.122-126, 2010.
24. PRATESI, R.; GANDOLFI, L. Doença celíaca: a afecção com múltiplas faces. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 5, 2005.
25. ZANINI, B. et al. High tissue-transglutaminase antibody level predicts small intestine villous atrophy in adult patients at high risk of celiac disease. **Digestive and Liver Disease**, v.44, p.280-285, 2012.
26. ROSTOM et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. **Gastroenterology**, v.128, p.S38–S46, 2005.
27. LEWIS et al. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.31, p.73-81, 2010.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 307** de 17 de setembro de 2009. Republicação de 26 de maio de 2010.
29. ROSTOM, A. et al. American Gastroenterological Association (AGA). Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. **Gastroenterology**, v.131, n.6, p.1981-2002, 2006.
30. HOPPER, A.D. et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? a prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.6, p.314-320, 2008.
31. MARSH, M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). **Gastroenterology**, v.102, p.330-354, 1992.
32. OBERHUBER, G. et al The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v.11, p.1185–94, 1999.
33. KOTZE, L.M.S. et al A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring. **World Journal of Gastroenterology**, v.15, n.35, p.4423-4428, 2009.
34. WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. **Practice Guidelines: Doença Celíaca**, 2005.

35. VILPPULA, A. et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. **BMC Gastroenterology**, v.11, n.1, p.136, 2011.
36. MUKHERJEE, R. et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. **Digestive Diseases and Sciences**, v.55, n.11, p.3147-3153, 2010.
37. LIONETTI, E.; CATASSI, C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. **International Reviews of Immunology**, v.30, n.4, p.219-231, 2011.
38. REWERS, M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? **Gastroenterology**, v.128, p.S47–S51, 2005.
39. PETER, H.R.; GREEN, B J. Coeliac disease. **The Lancet**, v.362, p.383-391, 2003.
40. CHAND, N.M.D.; MIHAS, A.A. Celiac Disease: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.40, n.1, p.3-14, 2006.
41. PEREIRA, M.A. et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. **World Journal of Gastroenterology**, v.12, n.40, p.6546-50, 2006.
42. CATALDO, F.M.G. Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, n.15, p.2153-2159, 2007.
43. SEE, J.; MURRAY, J.A. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v.21, n.1, p 1-15, 2006.
44. ARAÚJO, H.M.C. et al. Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida. **Revista de Nutrição**, v.23 n.3, p.467-474, 2010.
45. GARCIAS, S.G. **Rastreamento de prováveis casos de doença celíaca entre pacientes adultos usuários de laboratórios de análises clínicas em Hospital Geral, no Distrito Federal**. 1999. Dissertação. Brasília: Universidade de Brasília, DF, 1999.
46. GANDOLFI, L. et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. **The American Journal of Gastroenterology**, v.95, p.689-92, 2000.
47. PEREIRA, M.A.G. et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. **World Journal of Gastroenterology**, v.12, n.40, p. 6546-6550, 2006.
48. ALENCAR, M. L. **Estudo da prevalência da doença celíaca em doadores de sangue na cidade de São Paulo**. 2007. Tese. São Paulo: Universidade de São Paulo, SP, 2007.

49. THOMPSON, T. Celiac disease: what gluten-free means today. **Practical Gastroenterology**, nutrition issues in gastroenterology, series #102, p.19-26, 2012.
50. RAYMOND, N. et al. the gluten-free diet: an update for health professionals. **Practical Gastroenterology**, gluten-free series #1, p. 73-91, 2006.
51. GARCÍA-MANZANARES, A. LUCENDO, J. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v.26, n.163, 2011.
52. FERRETI, G. et al. Celiac disease, inflammation and oxidative damage: a nutrigenetic approach. **Nutrients**, v.4, p.243-257, 2012.
53. FENACELBRA – Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil. **Guia orientador para celíacos**. São Paulo: Escola Nacional de Defesa do Consumidor, Ministério da Justiça, 2010.
54. BENATI, R.; DE PAULA, F.A. **Vida sem glúten: (sobre)vivendo em comunidade**. associação dos celíacos do brasil - seção Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <www.riosemgluten.com>. Acessado em: 12/07/2012.
55. CASELLA, G. et al. Is hyperhomocysteinemia relevant in patients with celiac disease? **World Journal of Gastroenterology**, n.17, v.24 p.2841-2944, 2011.
56. BARDELLA, M. T. et al. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.72, n.4, p.937-939, 2000.
57. THOMPSON, T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. **Journal of the American Dietetic Association**, v.100, n.11, p.1389-1396, 2000.
58. THOMPSON, T. et al. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? **Journal of Human Nutrition & Dietetics**, v.18, n.3, p.163-169, 2005.
59. HOPMAN, E.G.D. et al. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.43, n.1, 2006.
60. SHEPHERD, S.J.; GIBSON, P.R. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, p.1-10, 2012.
61. RUDE, R.K.; OLERICH, M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. **Osteoporosis International**, v.6, n.6, p.453-461, 1996.
62. ANNIBALE, B. et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. **The American Journal of Gastroenterology**, v.96, n.1, p.132-137, 2001.

63. OJETTI, V. et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. **Digestion**, v.71, n.2, p.106-110, 2005.

64. WILD, D. et al. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake in the gluten-free diet. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.32, p.537-581, 2010.

65. HALLERT, C. et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.16, p.1333-1339, 2002.

66. HALLERT, C. et al. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.29, p.811-816, 2009.

67. SATURNI, L. et al. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. **Nutrients**, v.2, n., p.16-34, 2010.

68. COLLINS, B.J. et al. Dietary history and nutritional state in treated coeliac patients. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v.79, p.206-209, 1986.

69. KEMPPAINEN, T.A. et al. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet: association with the grade of mucosal villous atrophy. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.67, p.482-487, 1998.

70. MARIANI et al. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.27, n.5, p.519-523, 1998.

71. ALVAREZ-JUBETE, L. et al. Nutritive value of pseudocereals and their increasing use as functional gluten-free ingredients. **Trends in Food Science & Technology**, v.21, n.2, p.106-113, 2010.

72. KUPPER, C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. **Gastroenterology**, v.128, n.4, p.S121-S127, 2005.

73. THOMPSON, T. Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: is there cause for concern? **Journal of the American Dietetic Association**, v.99, n.7, p. 858-862, 1999.

74. PAGANO, A.E. Whole grains and the gluten-free diet. **Practical Gastroenterology**, celiac diet series #2, p. 66-78, 2006.

75. DINGA, M.; DINGA, A. Heart health and celiac disease. **Practical Gastroenterology**, celiac diet series #4, p.70-71, 2006.

76. THOMPSON, T. Oats and the gluten-free diet. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 103, p. 376-379, 2003.

77. TRONCONE, R. et al. Issues related to gluten-free diet in coeliac disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v.11, n.3, p.329-333, 2008.

78. KEMPPAINEN, T. A. et al. Nutrient intakes during diets including unkilned and large amounts of oats in celiac disease. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 1, p. 62-67, 2010.

79. GARSEED, K.; SCOTT, B. B. Can oats be taken in a gluten-free diet? A Systematic review. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v.42, n.2, p.171-178, 2007.

80. FERREIRA, A.I.S.; FERREIRA, G. Prevalência de mortalidade por doenças cardiovasculares em uma cidade do sul de Minas Gerais nos anos de 1999 a 2008. **Revista Ciências em Saúde**. n.2, v.2, 2012.

81. MANSUR, A.P. et al. Transição epidemiológica da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.93, n.5, p.506-510, 2009.

82. WORLD HEALTH ORGANISATION. **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: Policies, strategies and interventions**, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/index.html> Acessado em: 03/01/2013.

83. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Brazilian Journal of Hypertension** v.17, p.1-64, 2010.

84. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica número 14**. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais, 2006.

85. DE BREE, A. et al. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary. **Heart Disease Pharmacol**, v.54, p.599-618, 2002.

86. SANTOS, R.D. et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.100, supl.3, p.1-40, 2013.

87. RUBIO-TAPIA A. et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. **Gastroenterology**, v. 137, n. 1, p. 88-93, 2009.

88. METZGER, M.H. et al, Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg Cohort Study 1989-1998. **European Journal of Epidemiology**, v.21, n.5, p.359-365, 2006.

89. PETERS, U. et al. Causes of death with celiac disease in population-based Swedish cohort. **Archives of Internal Medicine**, v.163, n.13, p.1566–1572, 2003.

90. LUDVIGSSON, J.F. et al. Small intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. **JAMA**, v.302, n.11, p.1171-1178, 2011.
91. WEI, L. et al. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.27, p.514–519, 2008.
92. LUDVIGSSON, J.F. et al. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. **Circulation**, v.123, p.483-490, 2011.
93. EMILSSON, L., et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with coeliac disease: a nationwide cohort study. **European Heart Journal**, v.32, p.2430-2437, 2011.
94. LUDVIGSSON, J.F. Vascular disease in a population-based cohort of individuals hospitalised with coeliac disease. **Heart**, v.93, p.1111-1115, 2007.
95. LEWIS, N.R. Cholesterol profile in people with newly diagnosed coeliac disease: a comparison with the general population and changes following treatment. **British Journal of Nutrition**, n.102, p.509-513, 2009.
96. WEST, J. et al. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population-based study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 20, p. 73-79, 2004.
97. GEFEL, D. Recurrent stroke in a young patient with celiac disease and hyperhomocysteinemia. **The Israel Medical Association Journal**, n.4, p.222-223, 2002.
98. DICKEY, W. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: effects of gluten exclusion and histological recovery. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 43, p. 682-688, 2008.
99. HUMPHREY, L.L. et al. Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: a systematic review and meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v.83, n.11, p.1203-1212, 2008.
100. NORSA, L. et al. Gluten-free diet in celiac disease: protective or providing additive risk factors for the development of cardiovascular disease? **Nutritional Therapy & Metabolism**, v. 30, n.1, p. 1-9, 2012.
101. ZANINI, B. et al. Are cardiovascular risk factors affected by gluten free diet in celiac patients? Results in a cohort of 765 patients. **Abstracts of the XVII National Congress of Digestive Diseases / Digestive and Liver Disease**, v.43, p.127-128, 2011.
102. CASTRO, L.C.V. Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. **Revista de Nutrição**, v.17, n.3, p.369-377, 2004.
103. SIRI-TARINO, P.W. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.91, p.502-509, 2010.

104. TEITELBAUMA, J.E.; WALKER, W.A. Review: the role of omega 3 fatty acids in intestinal inflammation. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.12, p. 21-32, 2001.
105. SIMOPOULOS, A.P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 60, p. 502-507, 2006.
106. PATTERSON, E. et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. **Journal of Nutrition and Metabolism**, p. 1-16, 2012.
107. FERRARA, P. et al. High fat consumption in children with celiac disease. **Acta Gastro-Enterologica Belgica**, v.72, p.296-300, 2009.
108. LEE, A. R. et al. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. **Journal of Human Nutrition & Dietetics**, v.22, n.4, p.359-363, 2009.
109. MÉDIÈNE, S. et al. Serum lipoprotein profile in Algerian patients with celiac disease. **Clinica Chimica Acta**, n.235, p.189-196, 2005.
110. LEWIS, N.R. Cholesterol profile in people with newly diagnosed coeliac disease: a comparison with the general population and changes following treatment. **British Journal of Nutrition**, v.102, p.509-513, 2009.
111. BRAR, P. et al. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet. **The American Journal of Medicine**, n.119 p.786-790, 2006.
112. KATAN, M.B. et al. Biological Markers of Dietary Intake, with Emphasis on Fatty Acids. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v.35, p.249-252, 1991.
113. SUN, Q. et al. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.86, p.74-81, 2007.
114. SOLAKIVI, T. et al. Serum fatty acid profile in celiac disease patients before and after a gluten-free diet. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v.44, p.826-830, 2009.
115. HARRIS, W.S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: A case for omega-3 index as a new risk factor. **Pharmacological Research**, v.55, p.217-223, 2007.
116. CALDER, P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. **Biochimie**, v.91, p.791-795, 2009.
117. NEVES, L.B. Homocisteína. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.40, n.5, p.311-320, 2004.
118. CARDOSO, I.L. Homocisteína e a doença cardiovascular. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, v. 6, p. 198-206, 2009.

119. NAIR, K.G. et al. The genetic basis of hiperhomocysteinemia. **IHJ**, v.52, p.S16-S17, 2000.

120. KOEHLER, K.M. et al. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.73, p.628–637, 2001.

121. HENRÍQUEZ, P. et al. Nutritional determinants of plasma total homocysteine distribution in the Canary Islands. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, p. 111–118, 2007.

122. FERNÁNDEZ-MIRANDA C. et al. Influencia de la menopausia en la concentración plasmática de la homocisteína. **Medicina Clínica**, v.116, p.206, 208, 2001.

123. VOUTILAINEN, S., et al. Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.80, p.317-323, 2004.

124. MCCULLY, K.S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.86, p.1563S-1568S, 2007.

125. KUPPER, C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. **Gastroenterology**, v.128, n.4, p.121-127, 2005.

126. LIM, P.O. et al. Reversible hypertension following coeliac disease treatment: the role of moderate hyperhomocysteinaemia and vascular endothelial dysfunction. **Journal of Human Hypertension**, n.16, p.411–415, 2002.

127. SAIBENE, S. et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate and genetics. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.3, p.574-580, 2005.

128. HADITHI, M. Effect of B vitamin supplementation on plasma homocysteine levels in celiac disease. **World Journal of Gastroenterology**, v.15, n.8, p.955-960, 2009.

129. KAUL, S. et al. Homocysteine Hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v.48, n.5, p.914-923, 2996.

130. BOUSHEY, C. J. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease—Probable benefits of increasing folic acid intakes. **JAMA**, v.274, p.1049-1057, 1995.

131. DURAND, P. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. **Laboratory Investigation**, v.81, n.5, p. 645-72, 2001.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Verificar a relação da dieta livre de glúten com fatores de risco para doença cardiovascular em portadores de doença celíaca.

3.2 Específicos

- Descrever características sócio-demográficas, sociais, clínicas, antropométricas e bioquímicas de portadores de doença celíaca em tratamento com DLG;
- Analisar a relação da DLG no perfil de lipoproteínas séricas e composição de ácidos graxos de eritrócitos de portadores de doença celíaca em tratamento com DLG;
- Avaliar a ingestão e as concentrações séricas das vitaminas B₆, B₁₂, ácido fólico e homocisteína de pacientes celíacos em tratamento com DLG.

4 METODOLOGIA

4.1 Apresentação

Este trabalho é parte integrante do projeto intitulado “Avaliação nutricional, dos fatores de risco cardiovascular e da microbiota intestinal de adultos portadores de doença celíaca”, desenvolvido pelo Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV sob o Of. Ref. nº 146/2011 de 10 de outubro de 2011 (Apêndice A).

Após esclarecimentos sobre os objetivos e metodologias da pesquisa todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B).

4.2 População do estudo

A população estudada foi composta por adultos portadores e não portadores de doença celíaca que atenderam os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: grupo de portadores de doença celíaca (GDC) e um grupo de comparação (GCO) composto por não portadores de DC, que foram pareados com os celíacos em relação à idade e sexo, na proporção de 2:1.

Como a prevalência da DC é desconhecida, foram identificados pacientes com diagnóstico de doença celíaca em clínicas de gastroenterologia do município de Viçosa – MG e no programa de extensão PRO-CELÍACOS do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa direcionado para o atendimento de portadores de doença celíaca, além da divulgação da pesquisa por meio de cartazes e anúncios na internet. Ao todo, 96 indivíduos foram identificados e contactados via telefone. Destes, 13 não foram localizados após 05 tentativas de contato telefônico em dias e horários alternados e 63 indivíduos foram excluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, constituindo assim uma amostra de conveniência (Figura 1).

Após a coleta de dados do GDC, foram recrutados via cartazes e anúncios na internet 40 indivíduos sem diagnóstico de doença celíaca, pareados quanto ao gênero e idade com o GDC, considerando uma margem de 02 anos para mais ou menos. Ao final, um participante deste grupo foi excluído devido à impossibilidade de novo contato, totalizando então 39 indivíduos.

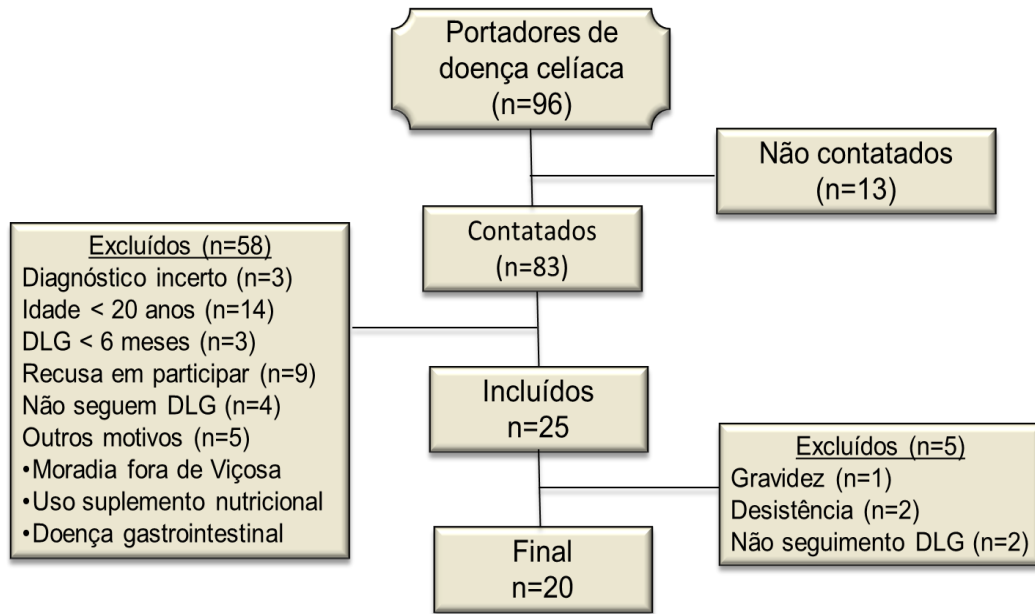


Figura 1. Fluxo de recrutamento e exclusão dos voluntários portadores de doença celíaca

4.2.1 Critérios de inclusão

Para formar o GDC, foram incluídos indivíduos adultos, com idade entre 20 e 59 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de DC confirmado por meio de pelo menos uma biópsia da porção proximal do intestino delgado mostrando anormalidades histológicas características da DC conforme critério da *Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*¹ e que estavam seguindo o tratamento com dieta livre de glúten (DLG) estrita há pelo menos 6 meses no momento do contato.

Para o GCO, foram convidados a participar indivíduos não portadores de doença celíaca, de acordo com o sexo e idade dos indivíduos já recrutados. Após concordância em participar do estudo, estes foram primeiramente submetidos ao teste sorológico da antitransglutaminase IgA como forma de confirmar a exclusão de doença celíaca.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do GDC indivíduos em uso ou que utilizaram suplementos nutricionais e/ou antibióticos nos últimos 03 meses; que apresentavam outras

doenças intestinais inflamatórias diagnosticadas e/ou doenças que afetam a ingestão dietética normal, além de gestantes e lactantes.

Do GCO, foram excluídos indivíduos que apresentaram sorologia positiva para DC; que apresentavam sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e flatulência anormal) recorrentes; em uso ou que utilizaram suplementos nutricionais e/ou antibióticos nos últimos 03 meses; que apresentavam doenças intestinais inflamatórias diagnosticadas e/ou doenças que afetam a ingestão dietética normal, além de gestantes e lactantes.

4.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal com grupo de comparação. A coleta de dados foi realizada de outubro de 2011 a março de 2012 na Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

O procedimento para coleta de dados de ambos os grupos ocorreu em 03 encontros de acordo com Figura 2. A fim de assegurar a qualidade da coleta dos dados, todos os encontros foram realizados por nutricionistas previamente treinados em todas as metodologias utilizadas.

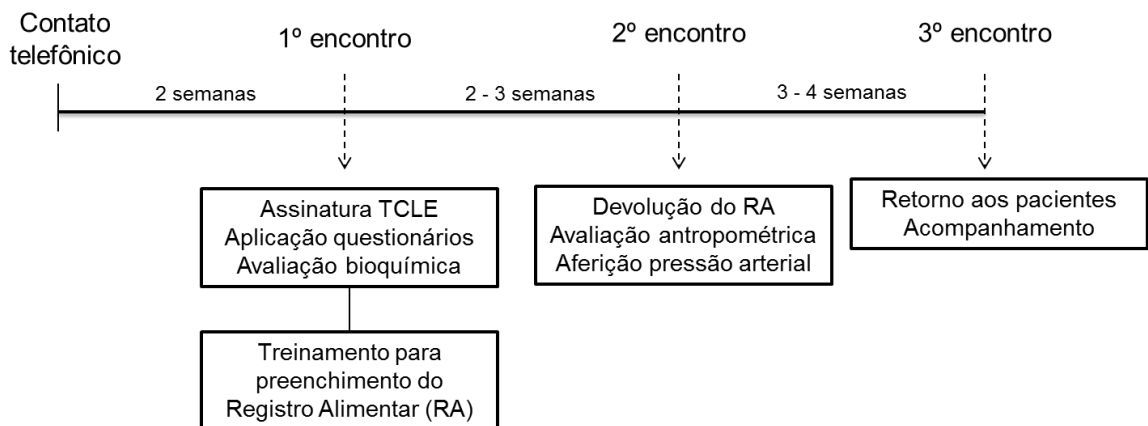


Figura 2. Procedimento adotado para a coleta de dados

4.4 Métodos utilizados na coleta de dados

4.4.1 Questionários

Foram utilizados para a coleta de dados 04 questionários:

▪ Questionário Geral: composto por questões sobre o nível socioeconômico, histórico social, histórico da doença celíaca, história clínica e hábitos alimentares (Apêndice C). As variáveis compreendidas neste questionário, utilizadas neste estudo, foram:

- Sexo
- Idade
- Classe social: foi utilizado o Critério de Classificação Econômico desenvolvido pela Associação Brasileira de empresas de Pesquisa², que por meio do somatório de pontos classifica os voluntários nas classes sociais A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E. Para as análises posteriores, as classes A1, A2, B1 e B2 foram agrupadas na categoria AB enquanto as classes C1, C2, D e E foram agrupadas na categoria CDE.
- Escolaridade: avaliada em relação a anos de estudo.
- Raça
- Tabagismo
- Etilismo
- Frequência do consumo de bebidas alcoólicas
- Quantidade de bebida alcoólica consumida: calculado em gramas de etanol por dia. De acordo com o relato da quantidade e tipo de bebida alcoólica consumida pelos participantes do estudo, calculou-se a quantidade de etanol referente a esta quantidade utilizando-se o teor alcoólico de cada bebida (Quadro 1).

Quadro 1. Teor alcóolico (v/v) das bebidas consumidas pelos participantes do estudo

Vinho – 13%	Cerveja – 4.5%
Ice – 5,5%	Cachaça – 45%
Vodka – 45%	Champagne – 11%
Whisky – 40%	

Como o relato das quantidades consumidas foram realizadas em medidas caseiras, fez-se a padronização destas medidas (Quadro 2) Sendo assim, a quantidade de etanol consumida foi calculada pela multiplicação da quantidade da bebida consumida pelo seu teor alcóolico. Em seguida, realizou-se uma regra de três de acordo com o relato da frequência de consumo para encontrar a quantidade

de etanol consumida em 1 dia. No caso de indivíduos que relataram consumir mais de um tipo de bebida, utilizou-se a média da quantidade de etanol consumido.

Quadro 2. Padronização das medidas caseiras de consumo de bebidas alcóolicas

Medida caseira	Quantidade correspondente
Copo de cerveja	150 mL
Garrafa de cerveja	600 mL
Garrafa de vinho	750 mL
Taça de vinho	130 mL
½ taça de vinho	60 mL
Garrafa de Ice	275 mL
Dose de destilado	40 mL
Lata de cerveja	350 mL
Garrafa de champagne	750 mL

- Intolerância à lactose
- Hipertensão arterial sistêmica
- Hipertrigliceridemia
- Hipercolesterolemia
- Infarto agudo do miocárdio
- Familiar com DCV: foram considerados como doença cardiovascular: infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, angioplastia com implantação de Stent, além dos fatores de risco como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemias e obesidade.
- Grau de parentesco do familiar com doença cardiovascular: foram considerados como parentes de 1º grau pai e mãe; de 2º grau avós e irmão; de 3º grau tios, sobrinhos e bisavós e de 4º grau sobrinho-neto e primos. Para as análises posteriores os indivíduos foram agrupados em duas categorias: 1º grau = indivíduos que possuíam pelo menos um parente de 1º grau com alguma das doenças cardiovasculares consideradas anteriormente; ≥ 2º grau = aqueles que possuíam parentes de 2º grau ou mais e que não possuíam parentes de 1º grau com algumas das doenças cardiovasculares consideradas anteriormente.
- Menopausa

- Reposição hormonal: considerado em mulheres na menopausa que possuíam prescrição média para uso de medicamento para reposição hormonal.
- Uso de medicamentos
- Descrição dos medicamentos utilizados
- Tempo de diagnóstico da doença celíaca
- Presença de sintomas antes do diagnóstico
- Sintomas relatados antes do diagnóstico da doença celíaca
- Tempo de seguimento da dieta livre de glúten
- Acompanhamento nutricional da dieta livre de glúten
- Frequência do acompanhamento nutricional

▪ Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): foi utilizada a versão curta do IPAQ versão 8.0 validado para a população brasileira por MATSUDO et al³ (Apêndice D). Para determinar o nível de atividade física dos voluntários, levou-se em consideração o tempo de atividade física realizada na semana anterior à entrevista, calculando-se o escore de atividade física por meio da soma do tempo gasto com atividades físicas de intensidade moderada e caminhada com o tempo gasto com atividades físicas vigorosas multiplicado por dois [AF = AFmoderadas + Caminhadas + (AFvigorosas x 2)]⁴. Os indivíduos que obtiveram escore ≥ 150 minutos de atividade física foram classificados como fisicamente ativos e indivíduos que apresentaram escore < 150 minutos de atividades físicas foram classificados como irregularmente ativos.

▪ Questionário Alimentar: composto por questões referentes à frequência de compra de sal, açúcar e óleo vegetal, bem como do consumo peixes ricos em ácidos graxos ω -3 e hortaliças refogadas (Apêndice E). As variáveis compreendidas neste questionário, utilizadas neste estudo, foram:

- Quantidade de óleo comprado por mês: caso a frequência de compra fosse maior que um mês, considerou-se como compra a quantidade comprada dividida pelo tempo de duração até a próxima compra. Este cálculo também foi considerado para açúcar e sal.
- Quantidade de açúcar comprado por mês
- Quantidade de sal comprado por mês
- Número de pessoas que moram na mesma casa

- Disponibilidade de sal, açúcar e óleo: foi calculada pela divisão da quantidade comprada destes produtos por 30, fornecendo assim a quantidade disponível por dia. Em seguida, dividiu-se este valor pelo número de pessoas que moram na mesma casa encontrando-se a disponibilidade destes itens por pessoa. Para as análises posteriores os indivíduos foram classificados em adequados ou acima da recomendação individual, sendo considerado adequado para óleo uma disponibilidade $\leq 16\text{mL}^5$, para açúcar, $\leq 56\text{g}^5$ e para sal $\leq 5\text{g}^6$.
- Frequência do consumo de peixes fonte de ω -3: neste caso considerou-se somente o consumo de cavala, arenque, sardinha, salmão, atum, truta e bacalhau. Considerou-se como frequência a quantidade de dias da semana que os indivíduos consumiam estes peixes multiplicados pelas quantidades de vezes ao dia de consumo. Este cálculo também foi utilizado para a frequência do consumo de hortaliças refogadas
- Frequência do consumo de hortaliças: considerou-se, neste caso, somente hortaliças verde escuras.

- Questionário de avaliação a adesão à DLG: questionário adaptado de Biagi et al⁷ que fornece escores de acordo com a adesão dos portadores de doença celíaca à DLG (Apêndice F). Este questionário foi escolhido devido à falta de instrumentos no Brasil validados e calibrados que fornecem dados de adesão à DLG. Além disso, trata-se de um questionário simples, baseado em 4 perguntas de fácil e rápida aplicação. Apenas a pergunta de número 4, referente às inscrições de alerta nos rótulos e embalagens dos produtos livres de glúten, foi modificado para se referir à descrição “Não contém glúten” de acordo com a legislação brasileira ao invés de se referir à descrição de “aprovado pela associação celíaca daquele país”. Este instrumento fornece um escore final de cinco níveis (0-4), que a partir de um ponto de vista clínico foram agrupados em 3 níveis: escore 0 ou 1 representam não adesão à DLG; escore 2 representa que os indivíduos seguem a DLG com erros que requerem correção e os escores 3 ou 4 representa adesão estrita à DLG de forma estrita

4.2.2 Avaliações bioquímicas

4.2.2.1 Coleta de sangue

Como este trabalho é parte de um projeto maior, foram coletados por punção venosa da veia antecubital após 12 horas de jejum, 28 mL de sangue de todos os participantes do estudo por profissional bioquímico capacitado do Laboratório de Bioquímica Nutricional do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV. O sangue foi coletado da seguinte forma:

- 01 tubo soro-gel de 5 mL, protegido da luz, para análises séricas de ácido fólico, ferritina, vitamina B₁₂ e transferrina;
- 01 tubo soro-gel de 5 mL para análise de albumina, colesterol total e frações, triglicerídeos, proteínas totais e cálcio sérico;
- 01 tubo soro-gel de 5 mL para análise do anticorpo IgA-antitransglutaminase;
- 01 tubo soro-gel de 5 mL, protegido da luz, para análise de homocisteína sérica, retinol e interferon gama;
- 01 tubo com EDTA de 4 mL, para análise do hemograma completo;
- 01 tubo EDTA de 4 mL, protegido da luz, para análise de α -tocoferol, β -caroteno, vitamina B₆, e ácidos graxos de eritrócitos.

Para termos deste trabalho, apenas os parâmetros α -tocoferol, β -caroteno, ácido fólico, ácidos graxos de eritrócitos, anticorpo IgA-transglutaminase, colesterol total e frações, homocisteína, retinol, triglicerídeos, vitamina B₆ e B₁₂, colesterol total e frações e triglicerídeos serão utilizados.

Alguns parâmetros foram analisados por metodologias padronizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal de Viçosa enquanto outros foram analisados em parceria com o Laboratório Álvaro de Cascavél-PR. O quadro 3 descreve os parâmetros avaliados por estes laboratórios, bem como os métodos utilizados e os valores de referência adotados.

Abaixo serão descritas as metodologias de determinação dos parâmetros apresentados neste estudo que não foram realizadas pelos laboratórios citados acima.

Quadro 3. Parâmetros bioquímicos, metodologia utilizada e laboratório responsável pelas análises dos parâmetros utilizados neste estudo.

Parâmetros	Método
Laboratório de Análises Clínicas - UFV	
Hemoglobina (g/dL)	
Hematócrito (%)	
VCM (fl)	Impedância elétrica
Leucócitos (/mm ³)	
Colesterol total (mg/dL)	
HDL-colesterol (mg/dL)	
LDL-colesterol (mg/dL)	
Triglicerídeos (mg/dL)	Enzimático colorimétrico
Colesterol total/HDL	
Colesterol LDL/HDL	
Albumina (g/L)	
Glicose (mg/dL)	Glicose oxidase
Laboratório Álvaro - PR	
IgA anti-transglutaminase (U/mL)	ELISA*
Ferritina (ng/mL)	
Transferrina (mg/dL)	
Homocisteína (µmol/L)	Quimioluminescência
Ácido fólico (ng/mL)	
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	

*ELISA: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

4.4.2.2 Determinação de vitamina B₆ sérica

A dosagem de vitamina B₆ sérica foi realizada por meio da análise do isômero de maior concentração no plasma humano, o piridoxal-5'- fosfato (PLP), por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), no Laboratório de Análise de Vitaminas do Departamento de Nutrição e Saúde, UFV.

A metodologia utilizada foi padronizada a partir das metodologias propostas por Kimura et al⁸ e Deitrick et al⁹. A extração foi realizada a partir da adição de 0,5 mL

de ácido perclórico 8 M em 500 µL de plasma com posterior homogeneização em vórtex por 1 minuto e centrifugação a 35000 rpm por 20 minutos. O sobrenadante foi retirado e filtrado em filtros de 0,45µm antes de ser injetado.

Foi utilizado cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) (Shimadzu, SCL 10AT VP) equipado com bomba de alta pressão, modelo LC-10AT VP; injetor automático SIL-10AF com alça de amostragem de até 50 µL, modelo SIL-10AF; detector de fluorescência (RF-10A XL), modelo SPD-M10A. Os sistemas CLAE foram controlados pelo software “Multi System”, modelo Class VP 6.1.

As condições incluíram coluna cromatográfica de fase reversa C18 (RP-18) Phenomenex Luna, 150 x 4,6 mm, 5 µm, munida de coluna de guarda Phenomenex ODS (C18), 4 mm x 3 mm. Utilizou-se modo de eluição gradiente, sendo a fase móvel A composta por 0,1mol/L de tampão de fosfato monobásico de potássio, 0,1 mol/L de perclorato de sódio e 0,5 g/L de bissulfito de sódio, ajustado para pH 3,0 com ácido fosfórico e fase móvel B composta por acetonitrila: água (30:70), sendo ambos preparados diariamente. Utilizou-se fluxo de 1,0 mL/min, volume de 50 µL e comprimento de onda de excitação de 300 nm e de emissão de 400 nm.

O gradiente consistiu de fase móvel A por 6 minutos, seguida por limpeza da coluna com fase B por 9 minutos e reequilíbrio da coluna com fase móvel A por 10 minutos. A fase de limpeza fez-se necessário para eliminação da eluição de picos aberrantes em injeções subsequentes e o tempo de reequilíbrio permitiu estabilização da coluna⁹.

A identificação da vitamina B₆ foi realizada comparando os tempos de retenção obtidos nas amostras com o tempo de retenção dos padrões (Apêndice G). A curva padrão foi elaborada utilizando-se uma amostra de padrão de piridoxal – 5'-fosfato (Sigma®, EUA) nas concentrações de 0,04; 0,2; 0,4, 0,67 e 1,00 µg/mL. A concentração real do padrão foi determinada por espectrofotometria, fazendo a leitura do padrão de PLP diluído em solução de HLC 0,1 M. A equação e coeficientes de absorvidade utilizados para o cálculo desta concentração real foram:

$$C (\mu\text{g/mL}) = \text{ABS} \times 10^4 / E_{1\%1\text{cm}}$$

Sendo C a concentração real do padrão, ABS é a absorvância máxima (lida a 290 nm) e E_{1%1cm} é o coeficiente de absorvidade, que para PLP diluído em 0,1M de HLC é de 422¹⁰.

4.4.2.3 Determinação de retinol sérico

O retinol sérico foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), no Laboratório de Análise de Vitaminas (LAV), do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV.

A extração ocorreu conforme o método de Neto¹¹, adaptado para o LAV, na qual 200 µL de soro foram pipetados para ependoffs previamente identificados e protegidos da luz, juntamente com 200 µL de padrão interno, acetato de retinil, na concentração de 0,4 µg/mL. Após homogeneização das duas soluções em vórtex por 1 minuto, foi acrescentado 200 µL de hexano e novamente homogeneizado por 2 minutos em vórtex. Em seguida, o homogenato foi centrifugado a 13000 rpm por 15 minutos. O sobrenadante foi retirado e seco em névem de nitrogênio até posterior análise por CLAE.

Para as análises, o sobrenadante foi ressuspendido em 200 µL de solução metanol:água (95:5) e injetados em CLAE (Shimadzu, SCL 10AT VP) equipado com bomba de alta pressão, modelo LC-10AT VP; injetor automático SIL-10AF com alça de amostragem de até 50µL, modelo SIL-10AF; detector de fluorescência (RF-10A XL), modelo SPD-M10A. Os sistemas CLAE foram controlados pelo software “Multi System”, modelo Class VP 6.1.

A fase móvel foi composta por metanol:água (95:5), com fluxo de 1,0 mL/min, volume de injeção de 50 µL e comprimento de onda de emissão de 455 nm e de excitação de 360. A identificação do retinol foi realizada comparando os tempos de retenção obtidos nas amostras com o tempo de retenção dos padrões interno e externo (Apêndice G).

A curva padrão foi elaborada utilizando-se uma amostra de acetato de retinol com nas concentrações de 0,02; 0,1; 0,2; 0,4; 0,67 e 1,00 µg/mL. A concentração real do padrão foi determinada por espectrofotometria sendo a leitura realizada com padrão de retinol diluído em metanol:água (95:5) e a equação e coeficientes de absorvidade utilizados para o cálculo desta concentração real foram:

$$C (\mu\text{g/mL}) = \text{ABS} \times 10^4 / E^{1\%}_{1\text{cm}}$$

sendo C a concentração real do padrão, ABS a absorvância máxima (lida a 290 nm) e $E^{1\%}_{1\text{cm}}$ é o coeficiente de absorvidade, que para o acetato de retinol em metanol:água (95:5) foi de 1820.

4.4.2.4 Determinação de α -tocoferol e β -caroteno sérico

As concentrações destes compostos foram determinadas por CLAE no LAV, do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV.

Ambas as vitaminas foram extraídas segundo o método de Ueda e Igarashi¹². Em 400 μ L de plasma foram acrescentados 1 mL de solução de pirogalol 6% em etanol. As amostras foram incubadas em banho-maria a 70°C por 5 minutos. Em seguida foi adicionado 0,2 mL de solução de KOH (60%) com posterior incubação em banho-maria a 70°C por 30 minutos. Os tubos de ensaio foram resfriados em banho-de-gelo e em seguida acrescidos de 4,5 mL de NaCl 1,0% e homogeneizados em vórtex. Em seguida, foram adicionados 3,0 mL de acetato de etila (10% em hexano). As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 5 minutos e o sobrenadante foi retirado e reservado em tubos de hemólise previamente identificados e protegidos da luz. As amostras foram secas em nuvem nitrogênio e posteriormente congeladas em freezer.

As amostras foram ressuspensas em 0,15 mL de metanol e filtradas em unidades filtrantes, com poros de 0,45 μ m. A análise dos dois compostos foi realizada simultaneamente na mesma corrida por CLAE (Shimadzu, SCL 10AT VP), equipado com bomba de alta pressão, modelo LC-10AT VP; injetor automático SIL-10AF com alça de amostragem de até 50 μ L, modelo SIL-10AF; coluna de fase reversa Machery-Nagel C-18, 250 x 4,6 mm; detector de arranjo de diodos UV-V, modelo SPD-M10A. Os sistemas CLAE foram controlados pelo software "Multi System", modelo Class VP 6.1.

A fase móvel foi composta por metanol:água (98:2), com fluxo de 2,0 mL/min, volume de injeção de 40 μ L e comprimento de onda de 292 nm para α -tocoferol e 449 nm para β -caroteno. A identificação dos compostos foi realizada comparando os tempos de retenção obtidos nas amostras de α -tocoferol e β -caroteno com o tempo de retenção dos padrões (Apêndice G).

As curvas padrão de α -tocoferol e β -caroteno foram elaboradas utilizando-se amostras de acetato de α -tocoferol e β -caroteno nas concentrações de 0,02; 0,1; 0,2; 0,4; 0,67 e 1,00 μ g/mL. As concentrações reais dos padrões foram determinadas por espectrofotometria sendo a leitura realizada com padrão de α -tocoferol em éter e de β -caroteno em éter de petróleo. A equação e coeficientes de absorvidade utilizados para o cálculo destas concentrações foram:

$$C (\mu\text{g/mL}) = \text{ABS} \times 10^4 / E^{1\%}_{1\text{cm}}$$

sendo C a concentração real do padrão, ABS a absorvância máxima (lida a 292 nm para α -tocoferol e 450 nm para β -catoteno) e $E^{1\%}_{1\text{cm}}$ é o coeficiente de absorvidade, que para o acetato de α -tocoferol em éter foi de 70.8 e de β -catoteno 2592.

4.4.2.5 Perfil de ácidos graxos de eritrócitos

Os ácidos graxos de eritrócitos foram determinados por cromatografia gasosa, no Laboratório de Bioquímica Nutricional e no Laboratório de Análise de Alimentos do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV.

Os ácidos graxos totais foram extraídos conforme o método proposto por Folch; Less¹³ e esterificados pelo método de Hartman; Lago¹⁴ adaptado pelo Laboratório de Bioquímica Nutricional, do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Para a extração de lipídios foram pipetados 1 mL de papa de hemácias em tubos de ensaio, acrescentados de 1,9 mL de reagente clorofórmio:metanol (2:1) e em seguida foram homogeneizados em vórtex por 3 minutos. A esse homogenato foi acrescentado 0,4 mL de metanol, sendo centrifugado por 10 minutos a 3000 rpm. Em seguida, o sobrenadante foi transferido para um tubo com tampa rosqueável previamente pesado e identificado. Foram então adicionados 0,8 mL de clorofórmio e 0,64 mL de NaCl 0,73% a este sobrenadante, que foi homogeneizado em vórtex por 1 minuto e centrifugado por 10 min a 3000 rpm. A fase superior foi então desprezada e a parede do tubo lavada 03 vezes com 0,3 mL de solução de Folch. Como última etapa, os tubos destampados foram deixados em estufa semiaberta *overnight* a 37°C para evaporação dos reagentes.

Neste mesmo tubo, após evaporação, foram acrescentados 4 mL do reagente de saponificação (NaOH 2% em metanol) e os tubos foram deixados em banho-maria, tampados, a 80°C por 15 minutos. Em seguida foram adicionados 3 mL do reagente de esterificação (cloreto de amônia + metanol + ácido sulfúrico concentrado) e os tubos tampados foram deixados em banho-maria a 80°C durante 15 minutos e, em seguida, resfriados até aproximadamente 40°C. Logo após foram adicionados 1,5 mL de cloreto de sódio a 20% e 0,5 mL de hexano e agitados em vórtex. O sobrenadante foi transferido para eppendorfs previamente identificados. Os tubos foram lavados mais 2 vezes com 0,5 mL e hexano, sendo o sobrenadante colocado

no mesmo eppendorf. O conteúdo dos eppendorfs foi seco em névem de nitrogênio e congelado a -20°C , sob proteção da luz e umidade, até análise.

Para análise dos ácidos graxos, ressuspendeu-se as amostras em 600 μL de hexano e 01 μL foi injetado em cromatógrafo a gás da marca CG-17 Shimadzu/Class equipado com detector de ionização e coluna cromatográfica capilar de sílica fundida SP-2560 (biscianopropil polysiloxane SP-2560) de 100 metros de comprimento e 0.25 mm de diâmetro. A temperatura do injetor foi de 240°C e do detector, 260°C . O gás de arraste utilizado foi o nitrogênio, com vazão de 20 cm/segundo.

Para identificação e quantificação dos ácidos graxos presentes nas amostras realizou-se a comparação do tempo de retenção das amostras com o padrão de mistura de ácidos graxos (FAME – SupelcoTM de C 4:0 à C 24:0, Sigma-Aldrich[®], EUA), sendo os resultados expressos em percentual.

4.4.2.6 Índice $\omega-3$

O índice $\omega-3$ foi calculado pela soma dos ácidos graxos EPA (c20:5 n-3) e DHA (c22:6 n-3) encontrados em cada amostra, em relação a concentração total de ácidos graxos dos eritrócitos¹⁵. Aquelas amostras em que não houve detecção destes ácidos graxos não foram contabilizadas nas análises estatísticas posteriores.

4.4.3 Avaliação do Consumo Alimentar

A ingestão dietética atual foi avaliada utilizando-se registros alimentares (RA) de três dias não consecutivos, abrangendo dois dias de semana e um dia de final de semana.

Todos os voluntários receberam um treinamento prévio ao preenchimento, com orientações verbais e escritas (Apêndice H), utilizando-se ainda registros fotográficos para facilitar a estimativa das porções. Os voluntários foram orientados a não modificar seu padrão alimentar habitual e a anotar todos os alimentos e bebidas consumidos durante os dias escolhidos, inclusive aqueles consumidos fora de casa, de maneira detalhada (marca e modo de preparo) em medidas caseiras. Anotações sobre a adição de sal, açúcar, óleos, molhos e afins também foram requeridos, bem como especificações adicionais dos produtos, como *diet*, *light* ou “enriquecido com”. Como as receitas caseiras e os produtos industrializados livres

de glúten não estão incluídos nas tabelas de composição de alimentos utilizadas, os participantes foram instruídos a fornecer o rótulo dos alimentos consumidos¹⁶.

Após um tempo estipulado de 2 a 3 semanas do treinamento, os voluntários foram novamente contactados para devolução dos RA. Todos os registros foram revisados, por nutricionista experiente, juntamente com o voluntário para reduzir os erros inerentes ao método.

Para a conversão das quantidades relatadas em medidas caseiras para gramas, utilizou-se a Tabela para Avaliação do Consumo Alimentar em Medidas Caseiras¹⁷. Na ausência de informações utilizou-se como opção um material desenvolvido pela Universidade Federal de Viçosa intitulado Avaliando o Consumo Alimentar por¹⁸ e o livro Consumo Alimentar – Visualizando Porções¹⁹. Caso o alimento relatado não fosse encontrado nestes materiais, procurou-se informações sobre o tamanho das porções descritas nos rótulos dos produtos industrializados ou, em ultimo caso, estimado o peso a partir de um alimentos semelhante.

As análises de nutrientes foram realizadas no *software Avanutri PC Revolution versão 4.0*, sendo utilizada preferencialmente a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO²⁰. Caso o alimento não fosse encontrado nesta tabela, utilizou-se preferencialmente o alimento contido na versão 4.0 da mesma tabela²¹ uma vez que esta versão atualizada ainda não se encontra disponível para este software. Quando o alimento não foi encontrado nestas tabelas, utilizou-se a tabela do IBGE²² ou as informações nutricionais contidas nos rótulos dos alimentos.

O grau de confiabilidade das informações dos registros alimentares em relação à subestimação e superestimação dos dados foi avaliado dividindo-se o valor energético total consumido pela necessidade energética requerida (VET:EER). Considerou-se que houve subestimação da ingestão energética quando os valores dessa razão foram $< 1,2$ ²³. Ao final, 18 voluntários do grupo celíacos e 37 voluntários do grupo controle entregaram corretamente os registros alimentares.

As recomendações para a ingestão de nutrientes e as referencias utilizadas encontram-se na tabela 4. Para a avaliação da adequação da ingestão destes nutrientes, os indivíduos foram classificados em 3 categorias: “abaixo da recomendação”, “adequada” e “acima da recomendação”. Para carboidrato, proteínas, Lipídios e fibras, considerou-se como adequada valores entre as valores mínimos e máximos de acordo com Quadro 4. Para colesterol e ácidos graxos saturados, monoinsaturados e polinsaturados considerou-se adequado valores

abaixo dos pontos de corte descritos acima, sendo que os indivíduos não foram classificados como “abaixo da recomendação”.

Quadro 4. Recomendações de ingestão de nutrientes e referências utilizadas na análise do consumo alimentar

Nutriente	Recomendações	Referências
Carboidratos	45 a 65% do VET	IOM ²⁴
Proteínas	10 a 35% do VET	
Lipídios	20 a 35% do VET	
Colesterol*	< 300 mg	Santos ²⁵
Ácidos graxos saturados	< 10% do VET	
Ácidos graxos monoinsaturados	< 20% do VET	
Ácidos graxos poliinsaturados	< 10% do VET	
Fibras	20 a 30 g/dia	SBC ²⁶
Ácido fólico	320 µg/dia	IOM ²⁴
Vitamina B ₆	< 50 anos: 1.1 mg/dia >51 anos: ♂1.4 ♀ 1.3 mg/dia	
Vitamina B ₁₂	2.0 µg/dia	
Sódio	2.3 g/dia	

*Para os indivíduos que relataram apresentar dislipidemias ou algum episódio de infarto, o ponto de corte foi alterado para 200mg segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia²⁶

VET = Valor Energético Total da dieta

A ingestão de ácido fólico e da vitamina B₆ foi considerada adequada quando os valores de ingestão encontravam-se acima EAR e abaixo da UL (*Tolerable Upper Intake Level*)²⁴, sendo estas 1000 µg/dia e 100 mg/dia respectivamente. A vitamina B₁₂ não possui UL estabelecida e por isso sua adequação foi considerada quando houve ingestão acima da EAR (Quadro 4). Para o consumo de sódio classificou-se os indivíduos como “adequado” quando a ingestão foi abaixo da UL (Quadro 4).

A adequação de energia foi calculada considerando-se a necessidade estimada de energia (EER - Estimated Energy Requirement)²⁴. Classificou-se como abaixo ou acima do recomendado, considerando 100% da EER. As equações para cálculo da EER foram:

- Gênero masculino

$$EER = 662 - 9,53 \times \text{Idade (anos)} + NAF \times [(15,91 \times \text{Peso (kg)}) + 539,6 \times \text{Altura (m)}]$$

- Gênero feminino

$$EER = 354 - 6,91 \times \text{Idade (anos)} + NAF \times [(9,36 \times \text{Peso (kg)}) + 727 \times \text{Altura (m)}]$$

Considerou-se como nível de atividade física (NAF) dos indivíduos os resultados obtidos pela classificação do IPAQ segundo Matsudo et al³, sendo estes aproximados do NAF proposto pelas DRIs²⁴ (Quadro 5).

Quadro 5. Níveis de atividade física (NAF) para cálculo da EER de acordo com a classificação do IPAQ

IPAQ sedentário → NAF = 1.0 para ambos os gêneros
IPAQ irregularmente ativo A ou B → NAF = 1.11 para homens e 1.12 para mulheres
IPAQ ativo → NAF = 1.25 para homens e 1.27 para mulheres
IPAQ muito ativo → NAF = 1.48 para homens e 1.45 para mulheres

Como o controle da ingestão calórica total é essencial quando se deseja avaliar a ação de um nutriente específico, uma vez que diferenças na ingestão calóricas entre grupos podem implicar em diferentes efeitos fisiológicos, determinando viés nos resultados, utilizou-se o método de ajuste residual proposto por Willet; Stampfer²⁷.

A ingestão do nutriente ajustada pela energia foi calculada somando-se o resíduo gerado por um modelo de regressão linear simples, considerando-se o valor energético total consumido a variável independente e o valor observado do nutriente a variável dependente. Todos os nutrientes e energia foram transformados para a base logarítmica para atender aos requisitos do modelo de regressão linear²⁷.

4.4.4. Avaliação Antropométrica e da composição corporal

Para a avaliação antropométrica obteve-se medidas de peso, estatura, perímetro da cintura e do quadril. A partir destes dados construíram-se relações como índice de massa corporal (IMC) e relação cintura/ quadril (RCQ). As medidas foram obtidas por nutricionistas experientes, previamente treinados.

- **Peso:** obtido em balança digital eletrônica, com capacidade de 150 kg e precisão de 50 g. Os voluntários usavam roupas leves, sem adornos e sem objetos que pudessem interferir nesta avaliação²⁸.

- **Estatura:** aferida por meio de antropômetro vertical, dividido em centímetros e subdividido em milímetros. Para tal, os indivíduos encontravam-se descalços e com os calcanhares unidos, com o corpo em contato com o equipamento²⁸.

▪ IMC: calculado a partir da divisão do peso em quilograma pelo quadrado da estatura, em metros. Os pontos de corte utilizados encontram-se no Quadro 6.

Quadro 6. Pontos de corte e classificação do estado nutricional segundo Índice de Massa Corporal (IMC)

IMC (kg/m ²)	Classificação
< 18.5	Baixo Peso
18.5 – 24.9	Eutrofia
25.0 – 29.9	Sobrepeso
30.0 – 34.9	Obesidade grau I
35.0 – 39.9	Obesidade grau II
> 40.0	Obesidade grau III

Fonte: adaptado de WHO²⁹

▪ Perímetro da cintura: aferida utilizando-se fita métrica flexível e inelástica com limite de 2 metros, subdividida em centímetros e milímetros. A aferição foi realizada no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela³⁰. Os pontos de corte utilizado encontram-se no Quadro 7.

▪ Perímetro do quadril: aferida utilizando-se fita métrica flexível e inelástica com limite de 2 metros, subdividida em centímetros e milímetros. A medida foi obtida na maior proeminência da região glútea³⁰.

▪ Relação cintura/quadril (RCQ): calculada a partir da divisão do perímetro da cintura em centímetros, perímetro do quadril também em centímetros³⁰. Os pontos de corte utilizado encontram-se no Quadro 7.

Quadro 7. Pontos de corte e risco de complicações metabólicas em relação ao perímetro da cintura, perímetro do quadril e relação cintura quadril

	Ponto de corte		Risco de complicações metabólicas
	Masculino	Feminino	
Perímetro da cintura	> 94 cm	> 80 cm	Aumentado
	> 102 cm	> 88 cm	Aumentado substancialmente
Relação cintura/quadril	≥ 0.90	≥ 0.85	Aumentado substancialmente

Fonte: adaptado de WHO³⁰

A composição corporal foi realizada por meio da técnica de absorciometria por dupla emissão de raio X (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DEXA) mediante

scaneamento de corpo inteiro em equipamento Lunar Densitometry GE®; software Encore versão 13.3).

Dos resultados obtidos, utilizou-se para análise o percentual de gordura corporal total e a quantidade de gordura na região androide. Os pontos de corte para o percentual de gordura corporal encontra-se no Quadro 8

Quadro 8. Pontos de corte e classificação do percentual de gordura corporal

	Pontos de corte	
	Masculino	Feminino
Eutrofia	12 – 20%	20 – 30%
Limite	21 – 25%	31 – 33%
Obesidade	> 25%	> 33%

Fonte: Adaptado de Bray et al.³¹

4.4.5. Aferição da Pressão Arterial

A aferição da pressão arterial foi realizada por único avaliador treinado, por método indireto, utilizando-se esfigmomanômetro aneróide e maguito, adequados à circunferência braquial de cada voluntário, segundo metodologia da VI Diretriz Brasileira de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁶.

Foram registradas as pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD) correspondentes às fases I e V dos sons de Korotkoff, respectivamente. Primeiramente foram aferidas as pressões de ambos os braços e, em caso de diferença, foi utilizado como referência para as medidas subsequentes o braço com o maior valor.

Foram realizadas três medidas com intervalo de um minuto entre elas, sendo a média das duas últimas consideradas a pressão arterial real. Caso as pressões sistólicas e/ou diastólicas obtidas apresentassem diferença maior que 4 mmHg entre as medidas, novas medidas era realizadas ate que se obtenham medidas com diferença inferior.

Os pontos de corte utilizados para avaliação destes parâmetros estão apresentados no Quadro 9.

Quadro 9. Pontos de corte utilizados na avaliação da pressão arterial em adultos

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Fonte: Adaptado da SBC⁶

4.4.6. Retorno aos pacientes

O retorno aos voluntários foi constituído do fornecimento dos resultados dos exames bioquímicos, das avaliações antropométricas e de composição corporal, densitometria óssea e dietética, através de um relatório nutricional, que também continha orientações nutricionais (Apêndice I).

Os voluntários do GDC receberam um folder desenvolvido pela Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil (FENACELBRA) sobre alimentação saudável na doença celíaca³² (Apêndice J) e todos foram encaminhados para o programa de extensão PRO-CELÍACOS do Departamento de Nutrição de Saúde da Universidade Federal de Viçosa, independente da necessidade de acompanhamento nutricional, uma vez que este programa fornece oficinas e atividades em grupos para esta população.

Os indivíduos do grupo controle que apresentaram alterações nas avaliações realizadas foram orientados e acompanhados pelos pesquisadores. Estes também recebem um folder sobre alimentação saudável produzido por um dos pesquisadores do estudo (Apêndice K).

4.4.7. Análises Estatísticas

O banco de dados foi digitado no *Microsoft Excel* e as análises estatísticas foram realizadas no software *Intercooled Stata 9.0 for Windows*.

Foram realizadas análises das medidas de tendência central e dispersão. Os testes paramétricos e não paramétricos foram aplicados de acordo com a distribuição

das variáveis de interesse.

- *Teste de Shapiro-Wilk*: aplicado para as variáveis quantitativas para testar sua distribuição na curva de Gauss. O valor de $p > 0.05$ definia aquelas variáveis com distribuição normal.

- *Teste t de Student*: utilizado para comparar dois grupos independentes, cujas variáveis apresentam distribuição normal;

- *Teste de Mann-Whitney*: utilizado para comparar dois grupos independentes, cujas variáveis não apresentam distribuição normal;

- *Teste do qui-quadrado*: utilizado para verificar associação entre duas variáveis categóricas;

- *Teste exato de Fisher*: utilizado para verificar associação entre duas variáveis categóricas quando o valor esperado em alguma casela na tabela 2x2 é menor que 5.

O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todas as análises, com exceção do teste de normalidade Shapiro-Wilk.

4.5 Referências

1. WALKER-SMITH, J.A. et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. **Archives of Diseases in Childhood**, v.65, n.8, p.909-911, 1990.

2. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. Disponível em: <<http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>>. Acesso em 25/06/2011.

3. MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista de Atividade Física & Saúde**, v.6, n.2, p.5-18, 2001.

4. PATE, R.R. et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **JAMA**, v.273, p.402-407, 1995.

5. PHILIPPI S.T. et al. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. **Revista de Nutrição**, v. 12, p. 65-80, 1999.

6. SBC - Sociedade brasileira de Cardiologia. VI Diretriz de hipertensão. **Brazilian Journal of hypertension**, v. 17, n.1, p.1-69, 2010.

7. BIAGI, F. et al. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. **British Journal of Nutrition**, v. 102, p. 882-887, 2009.
8. KIMURA, M. et al. Highly sensitive and simple liquid chromatographic determination in plasma of B₆ vitamers, especially pyridoxal 5'-phosphate. **Journal of Chromatography A**, v. 722, p. 295-301, 1996.
9. DEITRICK, C.L. et al. Clinical adaptation of a high-performance liquid chromatographic method for the assay of pyridoxal 5'-phosphate in human plasma. **Journal of Chromatography A**, v. 751, p. 383-387, 2001.
10. KHOR SWAN-CHOO, K.; E-SIONG, T. Development of a HPLC method for the simultaneous determination of several B-vitamins and ascorbic acid. **Malaysian Journal of Nutrition**, v.2, p.49-65, 1996.
11. NETO, M.P. **Estado nutricional de ferro e vitamina A em crianças de 18 a 24 meses no município de Viçosa, Minas Gerais**. 2005. 178f..Dissertação (Mestrado em Ciência da Nutrição) - Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2009.
12. UEDA, T. IGARASHI, O. Determination of vitamin E in biological specimens and foods by HPLC – pretreatment of samples and extraction tocopherols. **Journal of Micronutrient Analysis**, v. 7, p. 79-96, 1990.
13. FOLCH, J. et al. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissue. **The Journal of Biological Chemistry**, p.497-509, 1956.
14. HARTMAN, L.; LAGO, R.C.A. Rapid preparation of fatty acid methyl ester from lipids. **Londres Laboratory Practice**, v.22, p.475-476, 1973.
15. HARRIS, W.S.; SHACHKY, C.V. The ômega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? **Preventive Medicine**, v.39, p.212-220, 2004.
16. FISBERG, R.M. et al. Métodos de inquéritos alimentares. In: ____ **Inquéritos alimentares:métodos e bases científicos**. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2005. p. 2-31.
17. PINHEIRO, A. et al. **Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
18. SALES, R. L. et al. **Avaliando o consumo alimentar por fotos**. 1.ed. Viçosa, 2009.
19. MONTEIRO, J. P. et al. **Consumo alimentar** : visualizando porções. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
20. NEPA/UNICAMP. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)**. 1. ed. Campinas, SP, 2006.
21. _____. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)**. 4.ed. Campinas, SP, 2011.

22. IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. **Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil**. Rio de Janeiro, 2011.

23. WAHRLICH, V.; ANJOS, L. A. D. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. 801-817, 2001.

24. IOM - Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs): Acceptable macronutrient Distribution ranges. In: **Dietary Reference Intakes**. Washington, DC: The National Academy Press, 2002.

25. SANTOS, R.D. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.1. supl.3. p.1-40, 2012.

26. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. IV diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.88. supl.1, p.1-19, 2007.

27. WILLET, W.; STAMPFER, M.J. Total energy intake: implications for epidemiologic analysis. **American Journal of Epidemiology**. v.28, n.1, p. 17-27, 1986.

28. WHO - World Health Organization. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO expert committee. WHO technical report series 894. Geneva: WHO, 1995. Disponível em: <<http://helid.digicollection.org/en/d/Jh0211e/>>. Acesso em 30/05/2011.

29. WHO - World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO, 2000. Disponível em: < http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html> Acesso em: 30/05/2011.

30. WHO - World Health Organization. **Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation**. Geneva: WHO, 2008.

31. BRAY, G. et al. Definitions and proposed current classifications of obesity. **Handbook of obesity**. New York: Marcel Dekker, 1998.

32. SANTOS, S.M. **Dicas iniciais de alimentação saudável na doença celíaca**. Folder. Disponível em: <http://www.riosemgluten.com/folder_dicas_DC_web.pdf> Acesso em: 05/11/2011.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da População

Participaram do estudo 59 indivíduos, sendo 20 portadores de doença celíaca e 39 não portadores de doença celíaca do município de Viçosa-MG. A média de idade do grupo de pacientes celíacos (GDC) foi de $36,3 \pm 13,7$ anos e do grupo de comparação (GCO), $36,0 \pm 12,9$ anos ($p=0,948$), prevalecendo a faixa etária de 20 a 29 anos (49,1%). Em ambos os grupos a maioria dos participantes era do sexo feminino (64,4%) (Figura 1).

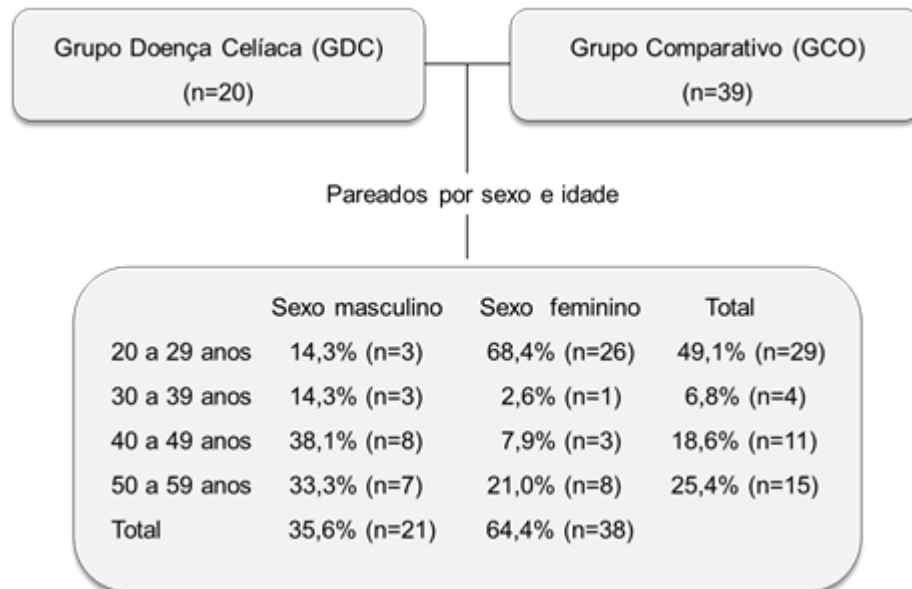


Figura 1. Caracterização da população estudada segundo sexo e faixa etária

Em relação à classe social, 88,9% ($n=16$) e 11,1% ($n=2$) dos pacientes celíacos e 69,2% ($n=27$) e 30,7% ($n=12$) dos indivíduos do GCO eram da classe social AB e CDE respectivamente, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,185$).

Em relação à escolaridade não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,096$), sendo a média de anos de estudo do GDC foi de $14,1 \pm 4,7$ anos (variando de 04 a 22,5 anos) e do GCO foi de $16,3 \pm 5,0$ (variando de 04 a 26,6 anos).

A maioria dos indivíduos do GDC e do GCO se auto-declarou da raça branca (75% vs 71,8% respectivamente) enquanto o restante se auto-declarou da raça

parda (25% vs 28,2% respectivamente), não havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,794$)

Em relação às características sociais e de hábitos de vida dos pacientes celíacos, 100% não eram tabagistas, 60% relataram consumir algum tipo de bebida alcoólica, sendo que a grande maioria destes (58,3%) apresentaram baixa frequência de consumo (< 1 vez/semana) (Tabela 1). Apenas 02 indivíduos (22,2%) do GDC consumiram quantidades de álcool acima do recomendado, não havendo diferença entre os grupos ($p=0,191$).

Tabela 1. Hábitos de vida segundo presença ou ausência da DC. Viçosa-MG, 2013

Variáveis	GDC (n=20)	GCO (n=39)	<i>p</i>
Tabagismo			
Não fumante	20 (100%)	33 (84,6%)	0,064
Fumante	-	6 (15,4%)	
Etilismo			
Não	8 (40%)	10 (25,6%)	0,257
Sim	12 (60%)	29 (74,4%)	
Quantidade de etanol consumida por dia (g)	11,5±16,3	56,7±277,7	0,705
Frequência de etilismo			
≥ 1 vez/semana	5 (41,7%)	21 (72,4%)	0,063
<1 vez/semana	7 (58,3%)	8 (27,6%)	
Atividade física			
Irregularmente ativo	18 (90%)	27 (69,2%)	0,076
Fisicamente ativo	2 (10%)	12 (30,8%)	

Em relação à atividade física, os pacientes celíacos apresentaram uma tendência a serem mais irregularmente ativos (Tabela 1). Em relação ao tempo em que passam sentados, os indivíduos do grupo celíaco relataram ficar sentados em média, 5,2±2,9 horas em dias de semana e 6,8±4,1 horas em fins de semana, e os indivíduos do GCO relataram passar 6,3±3,2 horas sentados em dias de semana e 6,0±3,5 horas em fins de semana, não havendo diferença entre os grupos ($p=0,207$ e $p=0,442$ respectivamente).

Não houve diferença entre os grupos em relação à história clínica, com excessão da presença de intolerância à lactose que se associou com a presença de DC (Tabela 2).

Tabela 2. Características da história clínica de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013

História clínica ^a	GDC (n=20)	GCO (n=39)	<i>p</i>
Intolerância à lactose			
Não	8 (40%)	39 (100%)	0,000*
Sim	12 (60%)	-	
Hipertensão arterial			
Não	18 (90%)	37 (94,9%)	0,598
Sim	2 (10%)	2 (5,1%)	
Hipertrigliceridemia			
Não	17 (85%)	37 (94,9%)	0,325
Sim	3 (15%)	2 (5,1%)	
Hipercolesterolemia			
Não	18 (94,7%)	38 (97,4%)	1,000
Sim	1 (5,3%)	1 (2,6%)	
Infarto agudo do miocárdio			
Não	19 (95%)	38 (97,4%)	1,000
Sim	1 (5%)	1 (2,6%)	
Familiar com DCV ^b			
Não	3(15%)	8 (20,5%)	0,734
Sim	17 (85%)	31 (79,5%)	
Grau de parentesco do familiar com DCV			
1º grau	14 (82,5%)	24 (75%)	0,725
≥ 2º grau	3 (17,6%)	8 (25%)	
Menopausa ^c	3 (15%)	6 (15,4%)	1,000
Reposição hormonal	2 (66,7%)	-	-

^aTodas as doenças foram diagnosticadas antes da DC; ^bDCV = doença cardiovascular. Inclui infarto agudo do miocárdio, AVE, angioplastia com implantação de *Stent*, além dos fatores de risco como diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemias e obesidade.

^cMenopausa foi considerada para mulheres acima de 45 anos.

* Teste exato de Fisher, $p < 0,05$ significância estatística.

Em relação ao uso de medicamentos, 55% (n=11) dos pacientes celíacos relataram fazer uso de algum medicamento, sendo citados aqueles para tratamento de distúrbios da tireóide (18,2%); de refluxo gastroesofágico (45,4%); depressão (63,6%); anti-hipertensivos (27,3%); antilipemiantes (9,0%) e anticoncepcional (18,2%).

Sobre a história da DC, os pacientes celíacos apresentaram um tempo de diagnóstico médio de $1,2 \pm 0,7$ anos (variando de 6 meses a 3 anos), sendo que 95% destes (n=19) apresentavam sintomas antes do diagnóstico, sendo o mais relatado o mal estar geral (65%), caracterizado por fadiga intensa, sensação de tonteira e dores pelo corpo (Figura 2).

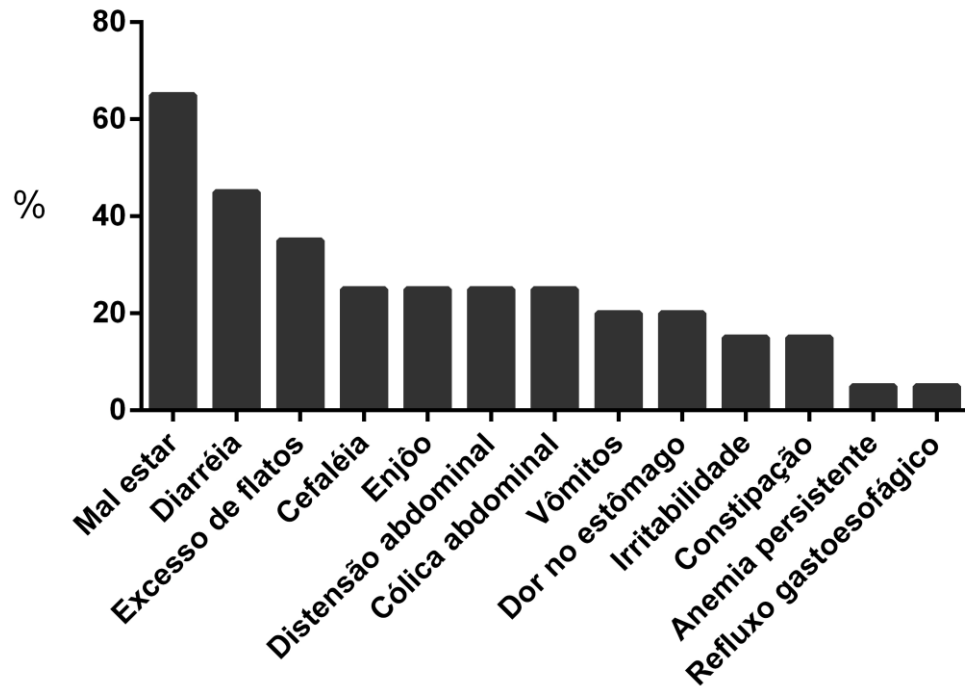


Figura 2. Principais sintomas relatados pelos pacientes celíacos e proporção de indivíduos que os apresentaram antes do diagnóstico da DC, Viçosa-MG, 2013

O tempo de seguimento da DLG foi idêntico ao tempo de diagnóstico ($1,2 \pm 0,7$ anos, variando de 6 meses a 3 anos), o que mostra que estes pacientes iniciaram o tratamento imediatamente após a confirmação do diagnóstico. Em se tratando do acompanhamento nutricional, 60% ($n=12$) relataram não realizar nenhum tipo de acompanhamento enquanto que daqueles que realizam o acompanhamento nutricional (40% $n=8$), 75% ($n=6$) referiram acompanhamento mensal, 12,5% ($n=1$) bimestral e 12,5% ($n=1$) anual.

A avaliação dos exames bioquímicos indicou poucas alterações nos indivíduos do GDC, sendo que a grande maioria dos pacientes celíacos apresentou valores dentro da faixa de normalidade para cada parâmetro mensurado, com exceção dos níveis de α -tocoferol (Figura 3).

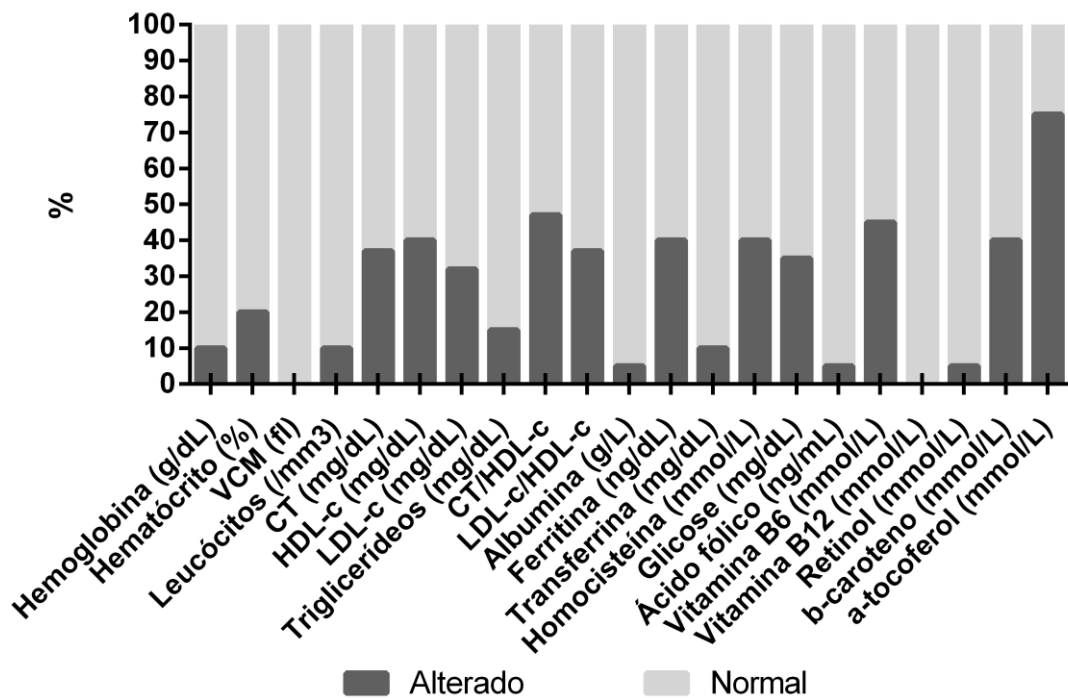


Figura 3. Distribuição percentual da adequação dos exames bioquímicos do GDC de acordo com os valores de referência. Viçosa-MG, 2013

Em comparação ao DCO, os pacientes celíacos apresentaram maiores valores de albumina e transferrina que o grupo controle ($p=0,01$ e $p=0,04$ respectivamente) e menores valores de ácido fólico sérico ($p=0,000$) e as concentrações séricas de CT, TG, VLDL-c e transferrina das mulheres do GDC foram significativamente maiores em relação às mulheres do GCO (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliação dos marcadores bioquímicos de acordo com o gênero. Viçosa-MG, 2013

Biomarcador	GDC (n=20)		GCO (n=38)		Valores de referência
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	
Hemoglobina (g/dL)	12,7±0,8	14,8±0,7	13,0±0,8	14,6±1,3	12-16
Hematócrito (%)	39,9±2,4	46,1±2,6	41,1±2,6	45,8±4,0	36-46
VCM (fl)	88,2±2,1*	90,9±2,2	90,7±3,1*	90,1±3,2	80-100
Leucócitos (/mm ³)	5361,5±1125,9	5280±911,7	5648±1447,4	5589,7±1444,7	4500-11000
Colesterol total (mg/dL)	298,9±111,0*	269,2±66,9	220,1±89,6*	251,1±49,3	<200
HDL-c (mg/dL)	55,4±13,4	41,3±5,9	55,4±15,9	40,8±12,0	>45**
LDL-c (mg/dL)	115,9±36,1	121,7±47,9	101,4±29,9	116,8±27,6	<130
VLDL-c (mg/dL)	21,3±6,8*	31,4±21,9	16,1±7,5*	27,4±15,3	-
Triglicerídeos (mg/dL)	106,6±33,9*	157,3±109,5	80,8±37,7*	136,7±75,7	<150
CT/HDL	3,7±1,3	4,9±1,6	3,2±0,7	0,9±1,4	≤4,4
LDL/HDL	2,3±1,1	3,1±1,7	1,9±0,6	3,1±1,1	≤2,9
Albumina (g/L)	3,7±0,2	3,8±0,1*	3,6±0,3	3,6±0,2*	3,5-5,5
Ferritina (ng/mL)	57,2±44,0	283,1±137,31	66,7±36,8	283,4±221,1	♂ 30-323; ♀ 12-150
Transferrina (mg/dL)	295,5±66,6*	246,1±10,1	246,0±39,8*	230,4±40,4	♂ 215-365; ♀ 250-380
Homocisteína (μmol/L)	9,3±3,1	11,4±3,1	8,5±1,7	10,7±3,1	♂ 4-12; ♀ 4-10
Glicose (mg/dL)	82,9±7,7	87,0±14,3	77,7±8,3	84,2±8,7	70-90
Ácido fólico (ng/mL)	8,8±3,9*	5,7±1,5*	13,5±4,4*	11,7±3,7*	3-17
Vitamina B ₆ (μmol/L)	129,0±43,2	132,9±17,9	120,9±44,2	148,4±63,2	21-138
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	325,5±106,2	445,1±112,6	346,3±137,7	352,8±96,63825	180-900
Retinol (μmol/L)	1,3±0,4	1,8±0,9	1,4±0,5	1,8±0,5	>0,7
α-tocoferol (μmol/L)	3,5±1,3	2,4±0,8	2,8±1,7	2,9±1,5	>11,6
β-caroteno (μmol/L)	0,1±0,1	0,13±0,01	0,1±0,1	0,2±0,2	>0,13

VCM = Volume corpuscular médio; HDL-c = Lipoproteína de alta densidade de colesterol; LDL-c = Lipoproteína de baixa densidade de colesterol; VLDL = lipoproteína de muito baixa densidade de colesterol; CT/HDL = razão colesterol total/HDL-c; LDL/HDL = razão LDL-c/HDL-c
*Teste t de Student, p<0.05 significância estatística; ** Para mulheres na menopausa, considerou-se como valor de referência valores acima de 4mg/dL

Em relação a ingestão alimentar, nenhum paciente apresentou superestimação ou subestimação da ingestão calórica, considerando como para tais um relato de $\pm 20\%$ respectivamente. Os pacientes celíacos apresentaram maior consumo de colesterol do que o GCO, não havendo diferenças entre os grupos em relação aos outros nutrientes e calorias (Tabela 4).

Tabela 4. Consumo alimentar de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013

Nutrientes	GDC (n=18)	GCO (n=37)	<i>p</i>
Carboidratos (%VET)	51,0 \pm 9,3	52,5 \pm 5,5	0,460
Proteínas (%VET)	16,2 \pm 4,2	16,5 \pm 3,4	0,784
Lipídios (%VET)	31,7 \pm 7,3	30,2 \pm 3,8	0,971
VET (Kcal)	1977,6 \pm 260,8	2084,6 \pm 336,5	0,085
Colesterol (mg)	288,3 \pm 96,5	230,2 \pm 79,4	0,023*
AG saturados (%VET)	8,7 \pm 2,3	8,4 \pm 2,0	0,626
AG monoinsaturados (%VET)	8,5 \pm 3,1	7,7 \pm 2,0	0,553
AG poliinsaturados (%VET)	4,7 \pm 1,9	4,8 \pm 1,5	0,879
Fibras (g)	18,0 \pm 5,1	17,8 \pm 6,4	0,666
Ácido fólico	130,8 \pm 53,6	140,7 \pm 64,7	0,579
Vitamina B ₆	2,3 \pm 1,3	2,6 \pm 1,2	0,399
Vitamina B ₁₂	1,9 \pm 1,2	2,4 \pm 5,0	0,578
Sódio	2255,3 \pm 702,9	2293,3 \pm 660,5	0,845

VET = Valor energético total da dieta; AG = ácidos graxos

* Teste t de Student, $p < 0,05$ significância estatística

A média dos valores de EER calculados para ambos os grupos foram 2392,0 \pm 413,1 kcal para o GDC e 2549,1 \pm 435,7 kcal para o GCO, não havendo diferença entres os grupos ($p=0,255$). Em relação à adequação do consumo, 100% dos pacientes celíacos apresentaram consumo abaixo do recomendado para ácido fólico e 61% para fibras (Figura 4). Uma maior a proporção de indivíduos do GDC consumiram colesterol acima do recomendado (41,2% vs 10,8%, $p=0,01$).

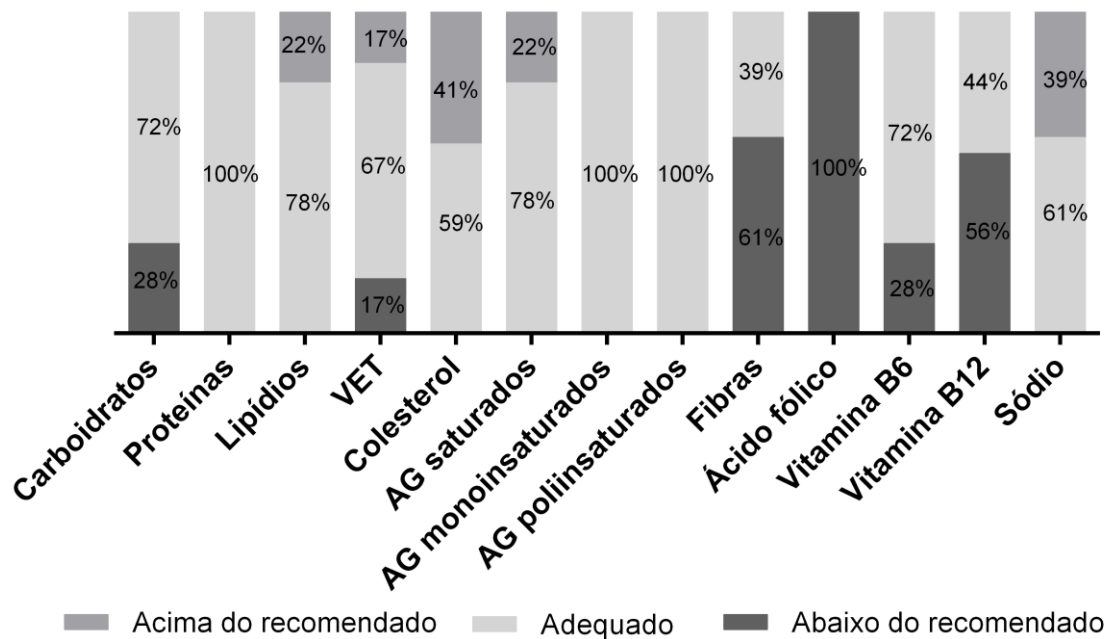


Figura 4. Proporção de indivíduos do GDC com consumo de nutrientes abaixo do recomendado, adequado ou acima do recomendado. Viçosa-MG, 2013

VET = Valor energético Total

AG = Ácido graxo

* teste do Qui-quadrado, $p < 0,05$ significância estatística.

Uma grande proporção dos pacientes celíacos apresentou disponibilidade per capita de açúcar e sal adequados enquanto que a disponibilidade per capita de óleo acima da recomendação associou-se com a doença celíaca (Tabela 5).

Tabela 5. Disponibilidade per capita de óleo, açúcar e sal nos domicílios de acordo com presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013

	Recomendação individual	GDC		GCO		p
		Adequado	Acima	Adequado	Acima	
Óleo ^a	16 mL	42,1% (n=8)	57,9% (n=11)	77,1% (n=27)	22,8% (n=8)	0,010*
Açúcar ^a	56 g	78,9% (n=15)	21,0% (n=4)	87,9% (n=29)	12,1% (n=4)	0,443
Sal ^b	5 g	52,6% (n=10)	47,4% (n=9)	54,5% (n=18)	45,4% (n=15)	0,894

^aRecomendação da pirâmide alimentar¹; ^bSBC².

*Teste do Qui-quadrado, $p < 0,05$ significância estatística.

Comparando-se os grupos em relação às variáveis antropométricas e de composição corporal foi possível observar que os pacientes celíacos apresentavam menor peso ($61,3 \pm 11,8$ kg vs $68,8 \pm 11,8$ kg, $p=0,024$), altura ($1,6 \pm 0,1$ m vs $1,7 \pm 0,1$ m, $p=0,020$) e perímetro do quadril ($92,3 \pm 6,5$ cm vs $97,3 \pm 5,6$ cm, $p=0,004$), porém não houve diferença em relação ao IMC ($22,5 \pm 3,2$ kg/m² vs $23,8 \pm 3,7$ kg/m², $p=0,305$) e à relação cintura-quadril ($0,8 \pm 0,1$ vs $0,8 \pm 0,1$, $p=0,874$) entre os grupos.

Em relação ao gênero, as mulheres do GDC também apresentaram menores valores de peso, altura e perímetro do quadril, porém sem diferenças em relação ao IMC e relação cintura-quadril. Os homens do GDC apresentaram menores valores de massa magra total (Tabela 6).

Tabela 6. Medidas antropométricas e de composição corporal segundo gênero. Viçosa-MG, 2013

Parâmetros avaliados	Feminino			Masculino		
	GDC	GCO	<i>p</i>	GDC	GCO	<i>p</i>
Peso (kg)	55,5±9,3	63,3±8,7	0,014*	72,17,7	78,6±10,1	0,150
Altura (m)	1,6±0,1	1,7±0,1	0,006*	1,7±0,1	1,8±0,1	0,328
IMC (kg/m ²)	21,7±3,0	22,9±3,6	0,450	24,0±3,2	25,4±3,2	0,371
PC (cm)	71,4±7,3	76,2±10,4	0,223	85,3±8,8	88,4±8,3	0,429
PQ (cm)	90,8±7,4	96,6±5,3	0,009*	94,9±4,0	98,6±6,2	0,173
RCQ	0,8±0,1	0,8±0,1	0,537	0,9±0,1	0,9±0,1	0,954
GC (%)	29,3±7,5	33,0±7,2	0,139	25,4±7,0	25,4±5,5	0,989
MMA (kg)	0,6±0,4	1,1±1,5	0,191	1,5±1,0	1,5±0,6	0,721

IMC = Índice de massa corporal; PC = perímetro da cintura; PQ = perímetro do quadril; RCQ = relação cintura/quadril; GC = gordura corporal; MMA = massa magra abdominal.

*Teste t de Student, $p < 0,05$ significância estatística.

A avaliação da proporção de indivíduos acima dos pontos de corte para IMC, PC, RCQ e GC demonstrou que 20% ($n=4$) dos celíacos encontravam-se com sobrepeso/obesidade, 10,5% ($n=2$) encontravam-se com PC aumentado, 15,8% ($n=3$) encontravam-se com RCQ aumentada substancialmente e 46,1% ($n=6$) encontravam-se com o percentual de gordura corporal elevado, não havendo diferença significativa entre os grupos.

A média de pressão arterial sistólica (PAS) do GDC foi de 113 ± 8 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) foi de 74 ± 7 mmHg enquanto que a PAS do GCO foi de 112 ± 12 mmHg e a PAD foi de 73 ± 9 , não havendo diferença entre os grupos ($p=0,710$ e $p=0,839$ respectivamente). Apenas 01 paciente celíaco (6,25%)

apresentou níveis de PAS alterado (> 120 mmHg) e 03 pacientes celíacos (18,7%) apresentaram níveis de PAD alterados (> 80 mmHg).

5.1.1 Referências

1. Philippi S.T. et al. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. **Revista de Nutrição**, v. 12, p. 65-80, 1999.
2. SBC - Sociedade brasileira de Cardiologia. VI Diretriz de hipertensão. **Brazilian Journal of hypertension**, v. 17, n.1, p.1-69, 2010.

5.2 Artigo 1

Avaliação da relação entre a dieta livre de glúten, o perfil de lipoproteínas séricas e a composição de ácidos graxos de eritrócitos em portadores de doença celíaca

Resumo

Os portadores de doença celíaca estão sujeitos a inadequações nutricionais devido ao caráter restritivo da dieta livre de glúten (DLG). Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação da DLG no perfil de lipoproteínas séricas e composição de ácidos graxos de eritrócitos de portadores de doença celíaca em tratamento com DLG. Vinte pacientes celíacos ($36,3 \pm 13,7$ anos; $22,5 \pm 3,2$ kg/m²), com diagnóstico confirmado por biópsia intestinal e em DLG há $1,2 \pm 0,6$ anos e trinta e nove não portadores da doença celíaca ($36,0 \pm 13,0$ anos; $23,8 \pm 3,7$ kg/m²) foram avaliados em relação ao consumo alimentar, perfil de lipoproteínas séricas e composição de ácidos graxos eritrocitários. Calculou-se o Índice ω -3 como marcador da ingestão de EPA e DHA. Não foram encontradas diferenças em relação a quantidade de lipídios consumidos e ao perfil de lipoproteínas séricas dos pacientes celíacos. De modo interessante, o perfil de ácidos graxos dos eritrócitos revelou maior consumo de ácidos graxos da família ω -6 e menor consumo de EPA e DHA refletido pelo baixo valor do Índice ω -3 em relação ao grupo de comparação (3,4% vs 6,7% $p < 0,05$). Desta forma, concluiu-se que a DLG deve ser avaliada em relação à composição de seus ácidos graxos, uma vez que esta constitui-se o único tratamento para a doença celíaca.

Palavras chave: Dieta livre de glúten; doença celíaca; ácidos graxos.

Assessment of the relationship between the gluten-free diet, the profile of serum lipoproteins and fatty acid composition of erythrocytes in patients with celiac disease

Abstract

Celiac disease is associated to nutritional deficiencies due to the restrictive nature of the gluten-free diet (GFD). Therefore, the aim of this study was to assess the relationship between GFD, serum lipoproteins and erythrocyte fatty acid composition in celiac patients treated with GFD. Twenty celiac patients (36.3 ± 13.7 years old and 22.5 ± 3.2 kg/m²) at GFD for 1.2 ± 0.6 years and thirty-nine healthy patients (36.0 ± 13.0 years old and 23.8 ± 3.7 kg/m²) were evaluated in relation to food intake, serum lipoprotein profile and erythrocyte fatty acid composition. The ω -3 index was calculated as a marker of eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) fatty acid intake. No differences were found concerning to lipid intake and serum lipoprotein profile of celiac patients. Interestingly, the erythrocyte fatty acid profile showed higher consumption of ω -6 fatty acid and lower consumption of EPA and DHA, reflected by the low value of ω -3 index when compared to the comparison group (3.4% vs 6.7% $p < 0.05$). It can be concluded that GFD must be evaluated with respect to its fatty acid composition, since it constitutes the only treatment for celiac disease.

Keywords: diet free of gluten; celiac disease; fatty acids.

Introdução

A doença celíaca (DC) é definida como uma enteropatia autoimune sistêmica que ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis a qualquer momento da vida. A mesma é desencadeada pelo consumo de glúten e proteínas relacionadas, contidas em cereais como trigo centeio, cevada e aveia¹.

Por este motivo, a DC é a única entre as doenças crônicas para a qual a dieta consiste no único tratamento reconhecido até o momento². O tratamento baseia-se na adesão à dieta livre de glúten (DLG), que exclui os cereais fonte de glúten, tornando-a uma dieta muito restritiva, principalmente no Brasil, onde a base da alimentação são os cereais³.

Como as dietas restritivas estão sujeitas a inadequações nutricionais⁴, a avaliação da DLG tem resultado em um baixo conteúdo de fibras, vitaminas e minerais e um alto conteúdo de lipídios, principalmente em ácidos graxos saturados^{2,4-9}.

Estudos com pacientes celíacos também tem encontrado associação desta doença com eventos cardiovasculares^{10,11}. Como já é bem estabelecido que a quantidade e qualidade dos ácidos graxos da dieta estão relacionados ao desenvolvimento de fatores de risco para as doenças cardiovasculares¹² e, sendo a DLG um tratamento para a vida inteira, o desbalanço no conteúdo de lipídios da DLG pode ter implicações significativas para a saúde global dos pacientes, tornando-se extremamente importante a avaliação do conteúdo de ácidos graxos da DLG como forma de prevenir a ocorrência de doenças cardiovasculares.

A análise dos ácidos graxos de eritrócitos apresenta-se como um bom marcador da ingestão de lipídios, principalmente da série ω -3 por refletir consumo de ácidos graxos em médio prazo, além de ser menos sensível a variações da ingestão atual uma vez possuem uma taxa de turnover mais lento¹³. A análise dos ácidos poliinsaturados (PUFA) eicosapentanóico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) em relação ao total de ácidos da membrana eritrocitária, denominado Índice ω -3, é utilizado para medir o nível de ingestão dos ácidos graxos ω -3, considerados um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares por exercerem inúmeros efeitos sobre diferentes aspectos fisiológicos e metabólicos^{12,14}. Além disso, baixos valores de Índice ω -3 também foram associados ao desenvolvimento de infarto do miocárdio¹⁵.

Uma vez que existe uma escassez de estudos que relatem o conteúdo de ácidos graxos da DLG e seus efeitos sobre o metabolismo de lipídios em pacientes celíacos, avaliar a relação da DLG no perfil de lipoproteínas séricas e composição de ácidos graxos de eritrócitos de portadores de doença celíaca em tratamento com DLG.

Metodologia

Sujeitos

Para compor o grupo de pacientes celíacos (GDC) foram contatados em clínicas de gastroenterologia da cidade de Viçosa-MG, no projeto de extensão Pro-celíacos do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa e por meio de divulgação da pesquisa em cartazes e pela internet, 96 indivíduos que possuíam diagnóstico de DC confirmado por meio de pelo menos uma biópsia do intestino delgado mostrando anormalidades histológicas características da DC conforme critério da *Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition*¹⁶, estavam seguindo o tratamento com DLG estrita há pelo menos 6 meses, não utilizaram nenhum tipo de suplemento nutricionais e/ou antibiótico nos últimos 3 meses e não estavam grávidas ou amamentando no momento do contato.

Foram excluídos deste grupo aqueles indivíduos não localizados após 5 tentativas de contato em dias alternados; que não estavam seguindo DLG; os que utilizaram suplementos nutricionais nos últimos 3 meses; que apresentavam outras doenças intestinais inflamatórias diagnosticadas ou que afetassem a ingestão dietética normal, além daqueles com sorologia positiva para o anticorpo IgA anti-transglutaminase sérica, gestantes e lactantes (Figura 1).

O grupo de comparação (GCO) foi recrutado de acordo com a idade e sexo dos pacientes celíacos, na proporção de 2:1 e todos foram submetidos ao exame de detecção do anticorpo IgA anti-transglutaminase sérica. Foram excluídos aqueles que possuíam resultado positivo para este exame; que apresentavam sintomas gastrointestinais recorrentes; que apresentavam diagnóstico de doença intestinal inflamatória ou alguma doença que afetasse a ingestão dietética normal; que

utilizaram suplemento nutricional e/ou antibiótico nos últimos 3 meses, além de gestantes e lactantes.

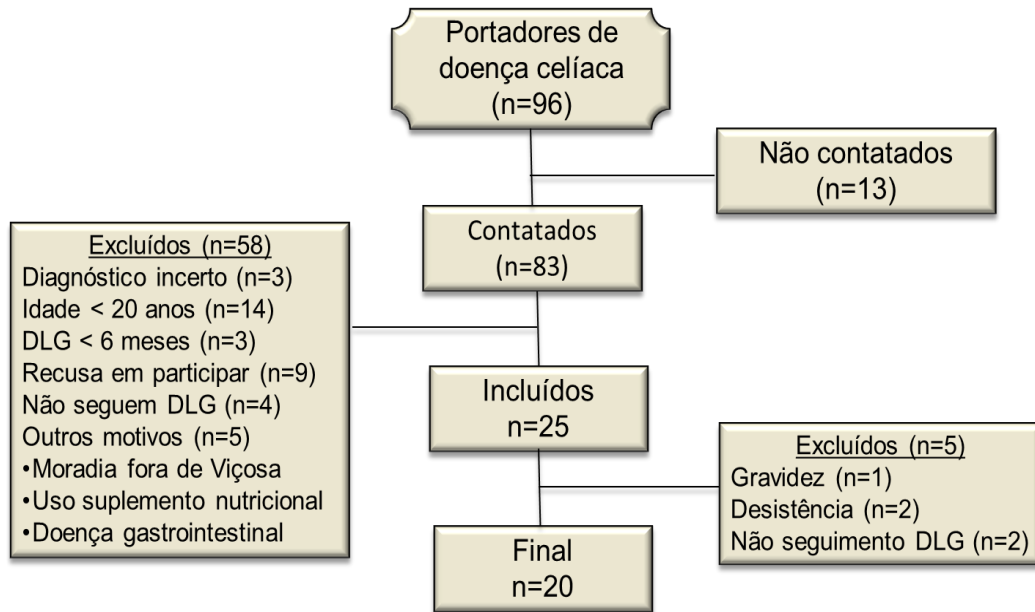


Figura 1. Fluxograma de recrutamento e exclusão dos voluntários portadores de doença celíaca

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Protocolo nº146/2011) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Avaliação antropométrica

O peso e a altura foram aferidos de acordo com protocolo descrito pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁷. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado e os sujeitos do estudo foram classificados em normopeso (IMC < 18,5 kg/m²) ou sobrepeso/obeso (IMC > 24,9 kg/m²) segundo a OMS¹⁸. O perímetro da cintura foi aferido no ponto médio aproximado entre a margem inferior da última costela palpável e a crista ilíaca¹⁹. A gordura corporal (%) foi determinada por meio da técnica de absorciometria por dupla emissão de raio X (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DEXA*) mediante escaneamento de corpo inteiro em equipamento Lunar Densitometry GE®; *software Encore* versão 13.3). Foram considerados com elevado percentual de gordura corporal aqueles homens com valores de gordura corporal > 20% e mulheres com valores maiores que 30%²⁰.

Avaliação dietética

A ingestão dietética atual foi avaliada utilizando-se registros alimentares de três dias não consecutivos, abrangendo dois dias de semana e um dia de final de semana²¹. Todos os voluntários receberam treinamento prévio ao preenchimento, com orientações verbais e escritas, utilizando-se registros fotográficos para facilitar a estimativa das porções dos alimentos. Os voluntários foram orientados a não modificar seu padrão alimentar habitual e a anotar as porções em medidas caseiras. No ato da devolução, todos os registros foram revisados por nutricionista experiente e previamente treinado. Os indivíduos do GDC foram orientados ainda a entregar as embalagens dos produtos livres de glúten consumidos nos dias registrados, uma vez que muitos destes produtos ainda não constam nas tabelas de composição de alimentos. Para a análise da ingestão de nutrientes foi utilizado o *software* de Avaliação e Prescrição Nutricional *Avanutri Revolution®* (Avanutri & Nutrição Serviços e Informática Ltda., Brasil) versão 4.0.

Um questionário de frequência alimentar foi aplicado para determinar a frequência semanal do consumo de peixes fontes de ácidos graxos ω -3 (cavala, arenque, sardinha, salmão, atum, truta e bacalhau).

Avaliação da adesão à DLG

Além do teste sorológico da IgA anti-transglutaminase, a adesão à DLG foi determinada mediante a aplicação de um questionário, por nutricionista experiente, descrito previamente por Biagi et al²². Os indivíduos foram classificados em não aderentes à DLG quando obtiveram escores 0 ou 1; aderentes mas que necessitam de correções quando obtiveram escores 2 e aderentes à DLG quando obtiveram escores 3 ou 4²².

Avaliação bioquímica

As amostras de sangue foram coletadas em tubos de sorogel para análise do perfil lipídico, e em tubos de EDTA para separação das hemácias, após 12 horas de jejum. Os tubos foram imediatamente centrifugados a 2500 rpm por 15 minutos e

3500 rpm por 10 minutos a 25°C, respectivamente. Em seguida o soro e as hemácias foram armazenados a - 20°C.

A determinação do anticorpo IgA anti-transglutaminase, utilizada para *screening* de doença celíaca no GCO e para avaliar a adesão à DLG no GDC, foi realizada pelo Laboratório Álvaro, Belo Horizonte - MG, pelo método de *Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay* (ELISA). Resultados com valores abaixo de 7,0 U/mL foram considerados negativos.

As concentrações séricas de colesterol total, lipoproteína de alta densidade de colesterol (HDL-c) e triglicerídeos foram determinadas segundo protocolo do Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa por meio de método enzimático colorimétrico. Por sua vez, a concentração da lipoproteína de baixa densidade de colesterol (LDL-c) foi calculada pela equação de Friedewald²³.

Determinação dos ácidos graxos dos eritrócitos

Os ácidos graxos dos eritrócitos foram determinados por cromatografia gasosa, no Laboratório de Bioquímica Nutricional e no Laboratório de Análise de Alimentos do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Assim, os ácidos graxos totais dos eritrócitos foram extraídos conforme o método de Folch; Less²⁴ e esterificados pelo método de Hartman; Lago²⁵. Os ésteres de ácidos metilados foram analisados por cromatografia a gás (*Shimadzu/Class CG-17, Shimadzu Scientific Intrument, Toquio, Japão*) equipado com detector de ionização utilizando-se coluna cromatográfica capilar de sílica fundida SP-2560 (Biscianopropil polysiloxane, Supelco, USA) de 100 m. Para identificação e quantificação dos ácidos graxos presentes nas amostras, realizou-se a comparação do tempo de retenção das amostras com o padrão de mistura de ácidos graxos (FAME – SupelcoTM de C 4:0 à C 24:0, Sigma-Aldrich®, USA), sendo os resultados expressos em percentual.

Índice ω -3

O índice ω -3 foi calculado pela soma dos ácidos graxos eicosapentanoico (C20:5 ω -3 - EPA) e docosaexaenoico (C22:6 ω -3 - DHA) encontrados em cada amostra, em relação à concentração total de ácidos graxos dos eritrócitos²⁶.

Covariáveis

No presente estudo aplicou-se um questionário estruturado para coletar informações a respeito das características socioeconômicas, de estilo de vida, história clínica e acompanhamento da DLG. Utilizou-se o Critério de Classificação Econômico desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa para avaliação da classe social dos indivíduos²⁷. Para avaliar o nível de atividade física, utilizou-se a versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão 8, considerando o tempo de atividade física realizada na semana anterior à entrevista. Calculou-se o escore de atividade física por meio da soma do tempo gasto com atividades físicas de intensidade moderada e caminhada com a multiplicação por dois, do tempo gasto com atividades físicas vigorosas (AF = AFmoderadas + AFcaminhadas + [AFvigorosas x 2]). Aqueles que apresentaram \geq 150 minutos de atividade física foram classificados como fisicamente ativos²⁸.

Análises estatísticas

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a distribuição das variáveis. Comparações entre os dois grupos foram realizadas por meio do teste *t* de Student ou teste de Mann-Whitney. Para comparação de proporções utilizou-se o teste Qui-quadrado de Person ou teste exato de Fisher e os resultados foram apresentados como o número de indivíduos e a frequência (n (%)).

Considerou-se a ingestão dietética de nutrientes a média encontrada para os três dias de registro alimentar. A seguir, o valor de ingestão para cada nutriente foi ajustado pela ingestão calórica diária pelo método residual²⁹.

As análises estatística foram realizada utilizando-se o software Stata 9.0 (StataCorp LP, USA) para Windows. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

A população de portadores de DC deste estudo foi composta por 20 indivíduos, havendo predomínio de mulheres (65%). O tempo médio de diagnóstico foi de $1,2 \pm 0,6$ anos, sendo o tempo de seguimento da DLG o mesmo. Dezenove participantes eram sintomáticos antes do diagnóstico, sendo que apenas 1 apresentava a forma silenciosa da doença.

Apenas 1 participante obteve escore de não aderência à DLG, porém todos os resultados do teste sorológico do anticorpo IgA anti-transglutaminase foram negativos, demonstrando aderência à DLG. O GCO foi composto por 39 voluntários, pois houve uma desistência após o início do estudo. Em relação à história clínica, os celíacos apresentaram maior proporção de indivíduos com intolerância à lactose (Tabela 1).

Não houve diferença estatística entre os grupos para as variáveis apresentadas na tabela 1. Entretanto, vale ressaltar que cerca de 50% dos celíacos tiveram variação no peso corporal após o início do tratamento, sendo que 27,3% ganharam peso. Além disso, 20% ($n=4$) dos celíacos encontravam-se com sobrepeso ou obesidade, segundo o IMC e 46,1% ($n=6$) encontravam-se com o percentual de gordura corporal elevado.

Em se tratando do acompanhamento nutricional, 60% ($n=12$) relataram não realizar nenhum tipo de acompanhamento enquanto que daqueles que realizam o acompanhamento nutricional (40% $n=8$), 75% ($n=6$) referiram acompanhamento mensal, 12,5% ($n=1$) bimestral e 12,5% ($n=1$) anual.

Quando o padrão alimentar dos participantes do estudo foi avaliado, em relação ao valor calórico total da dieta, a DLG foi composta, em média, por $51,0 \pm 9,3\%$ de carboidratos, $16,2 \pm 4,2\%$ de proteínas, $31,7 \pm 7,3\%$ de lipídios, $8,7 \pm 2,3\%$ de gorduras saturadas, $8,5 \pm 3,1\%$ de gorduras monoinsaturadas e $4,7 \pm 1,9\%$ de gorduras poliinsaturadas. Não houve diferença estatística quando confrontada ao GCO ($p > 0,05$). Em contrapartida, os celíacos consumiram maior quantidade de colesterol que os indivíduos do GCO ($288,3 \pm 96,5$ vs $230,2 \pm 79,4$

p=0,0236). Em relação ao consumo de peixes, alimento fonte de ω -3, encontrou-se uma frequência de consumo menor que uma vez por semana nos dois grupos (0,4±0,5 vs 0,7±0,9 vezes por semana).

Tabela 1. Caracterização dos indivíduos participantes do estudo segundo presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013

		GDC (n= 20)	GCO (n= 39)	<i>p</i>
Sexo				
	Masculino	7 (35,0)	14 (35,9)	0,946
	Feminino	13(65,0)	25 (64,10)	
Idade (anos)		36,3±13,7	36,0±13,0	0,949
Escolaridade (anos)		14,1± 4,7	16,3±5,0	0,096
Classe social				
	A e B	16(88,9)	27 (69,2)	0,185
	C, D e E	2 (11,1)	12 (30,8)	
Raça				
	Branca	15 (75,0)	28 (71,8)	1,000
	Não branca	5 (25,0)	11 (28,2)	
Nível de atividade física				
	Fisicamente ativos	18 (90,0)	27 (69,2)	0,109
	Irregularmente ativos	2 (10,0)	12 (30,8)	
Fumo				
	Não	20 (100,0)	33 (84,6)	0,087
	Sim	0	6 (15,4)	
Consumo de álcool				
	Não	8 (40,0)	10 (25,6)	0,257
	Sim	12 (60,0)	29 (74,4)	
Frequencia do consumo de álcool				
	Pelo menos 1x/semana	5 (41,7)	21 (72,4)	0,083
	Menos 1x/semana	7 (58,3)	8 (27,6)	
Intolerância à lactose				
	Não	8 (40)	39 (100)	0,000*
	Sim	12 (60)	0	
IMC (kg/m ²)		22,5±3,2	23,8±3,7	0,305
PC (cm)		76,5±10,3	80, ±11,3	0,192
PQ (cm)		92,3±6,5	97,3±5,6	0,004
RCQ		0,8±0,1	0,8±0,1	0,875
Gordura corporal (%)		27,9±7,4	30,4±7,5	0,227
Gordura andróide (kg)		0,9±0,8	1,2±1,3	0,259

GDC = Grupo doença celíaca; GCO = Grupo de comparação; IMC = Índice de Massa Corporal; PC = Perímetro da cintura; PQ = Perímetro de Quadril RCQ = Relação cintura/ quadril.

* Qui quadrado de Person, $p < 0,05$ significância estatística.

Por sua vez, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os dois grupos para as concentrações de biomarcadores do perfil lipídico (colesterol total e frações e triglicerídeos) (Tabela 2). Entretanto, as mulheres do GDC apresentaram maiores concentrações séricas de triglicerídeos ($106,6 \pm 33,9$ vs $80,9 \pm 37,7$ $p=0,0473$) e entre os celíacos, as mulheres apresentaram maiores concentrações de HDL-c em relação aos homens ($55,3 \pm 13,3$ vs $41,3 \pm 5,9$ $p=0,017$). Além disso, no GDC 35% ($n=7$) apresentaram concentrações de colesterol total alterados, 40% ($n=8$) concentrações de HDL-c baixos, 15% ($n=3$) concentrações de triglicerídeos alterados e 30% ($n=6$) concentrações de LDL-c elevados.

Tabela 2. Marcadores do perfil lipídico sérico de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013

Marcadores do perfil lipídico	GDC (n=20)	GCO (n=38)	<i>p</i>
Colesterol total (mg/dL)	$193,2 \pm 33,5$	$177,3 \pm 39,8$	0,131
HDL - c (mg/dL)	$50,4 \pm 13,1$	$50,0 \pm 16,0$	0,658
LDL - c (mg/dL)	$117,9 \pm 39,4$	$107,1 \pm 29,6$	0,385
Triglicerídeos (mg/dL)	$124,3 \pm 71,6$	$101,4 \pm 60,4$	0,058
CT/HDL	$4,1 \pm 1,5$	$3,8 \pm 1,3$	0,456
LDL/HDL	$2,6 \pm 1,3$	$2,4 \pm 1,0$	0,658

HDL-c = Lipoproteína de alta densidade de colesterol

LDL-c = Lipoproteína de baixa densidade de colesterol

CT/HDL = razão colesterol total/HDL-c

LDL/HDL = razão LDL-c/HDL-c

Em relação ao perfil de ácidos graxos dos eritrócitos, os ácidos graxos mais abundantes no GDC foram os ácidos graxos poliinsaturados da família ω -6, principalmente o ácido α -linoleico (AL) e os ácidos poliinsaturados ω -3, principalmente o ácido α -linolênico (ALA) (Tabela 3).

De acordo com o gênero, os homens do GDC apresentaram maior proporção de ácidos graxos ω -6 e ω -3 total do que os homens do GCO ($26,3 \pm 5,7\%$ vs $14,9 \pm 9,0\%$ $p=0,006$ e $14,8 \pm 6,8\%$ vs $3,3 \pm 4,5\%$ $p=0,001$, respectivamente). As mulheres do GDC também apresentaram maiores proporções de ácido graxos ω -6 total ($24,3 \pm 7,34\%$ vs $11,7 \pm 8,2\%$ $p=0,0000$), bem como menores níveis de ácidos graxos trans eritrocitários ($3,2 \pm 2,2$ vs $6,6 \pm 2,9$ $p=0,012$).

Tabela 3. Composição dos ácidos graxos de eritrócitos dos participantes do estudo de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013

Ácidos graxos (%)	GDC		GCO		p
	n [†]	(%)	n [†]	(%)	
C16:0	20	19,0±5,4	33	15,9±6,7	0,095
AGS total	20	33,7±9,4	33	31,0±13,5	0,436
C18:1 ω-9	20	19,5±7,8	33	16,1±8,5	0,255
AGM total	20	25,0±10,9	33	27,1±9,4	0,448
C18:1 ω-9t	11	3,1±1,9	25	6,1±3,1	0,009 ^a
AGT total	20	3,1±1,9	33	6,3±3,2	0,008 ^a
C18:2 ω-6 (LA)	20	19,5±5,0	33	12,0±5,8	0,000 ^a
C20:4 ω-6 (AA)	18	6,1±3,7	19	5,4±3,9	0,485
AGP n-6 total	20	25,0±6,7	33	15,1±7,1	0,000 ^b
C18:3 ω-3 (ALA)	15	12,4± 8,1	14	5,4±4,6	0,005 ^a
C20:5 ω-3 (EPA)	0	0	2	2,2±2,4	-
C22:6 ω-3 (DHA)	7	3,2±2,8	15	5,6±2,9	0,085
AGP n-3 total	16	10,8±8,7	19	4,2±5,3	0,003 ^a
ω6/ω3	16	2,9±2,5	19	2,7±2,6	0,389
AGP total	20	37,3±10,4	33	25,1±18,0	0,000 ^b

[†] Os valores de n podem variar de acordo com disponibilidade dos dados.

^a Teste de Mann-Whitney; ^b Teste t de Student; p<0,05 significância estatística.

X±DP = média ± desvio padrão; LA = ácido linoleico; AA = ácido araquidônico; ALA = ácidos α-linolênico; EPA = ácido eicosapentanoico; DHA = ácido docosahexaenóico; ω6/ω3 = Índice ω-6/ω-3

AGS total = C14:0, C15:0, C16:0, C17:0, C18:0, C20:0, C21:0, C22:0, C23:0 e C24:0

AGM total = C15:1, C16:1, C17:1, C18:1 n-9, C20:1, C22:1 e C24:1.

AGT total = C18:1t, C18:2t

AGP total = C18:2 n-6, C18:3 n-3, C20:2c, C20:3 n-6, C20:3 n-3, C20:4 n-6, C22:2, C20:5 n-3 e C22:6 n-3

AGP n-6 total = C18:3 n-3, C20:3 n-6 e C20:4 n-6

AGP n-3 total = C18:3 n-3, C20:3 n-3, C20:5 n-3 e C22:6 n-3

A figura 2 mostra a diferença entre grupos e entre sexos quando calculado o índice ω-3. Os indivíduos do grupo GDC apresentaram menores índices (p=0,024), principalmente as mulheres (p=0,017).

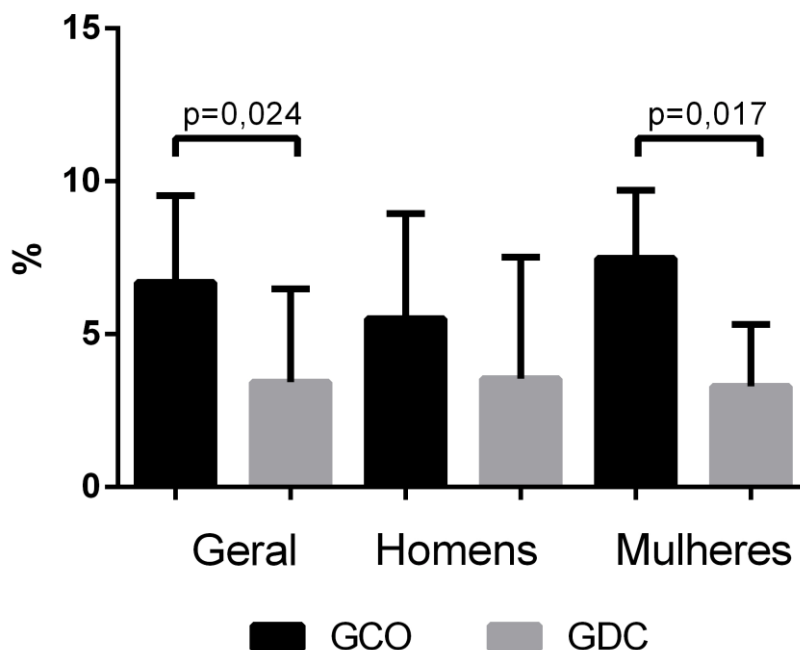


Figura 2. Índice ω -3 dos participantes do estudo de acordo com o gênero e com a presença ou não da DC. Viçosa-MG, 2013.

*Teste de Mann-Whitney; $p < 0,05$ significância estatística

Discussão

O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação da DLG no perfil de lipoproteínas séricas e composição de ácidos graxos de eritrócitos de portadores de doença celíaca em tratamento com DLG.

Neste estudo foi possível observar que apesar de não haver um alto consumo de lipídios na população estudada, nem um desbalanço no consumo de ácidos graxos ω -6 e ω -3, ao analisar a composição de ácidos graxos da membrana dos eritrócitos encontrou-se um perfil desfavorável de ácidos graxos, com os pacientes celíacos apresentando maiores níveis de AL, ω -6 total e níveis reduzidos de EPA e DHA, traduzidos pelo resultado do baixo Índice ω -3.

O perfil de ácidos graxos dos eritrócitos apresenta-se como um bom marcador da ingestão de lipídios, principalmente dos ácidos graxos da família ω -3 e ω -6, por refletir consumo de ácidos graxos em médio prazo, além de ser menos sensível a variações da ingestão atual uma vez possuem uma taxa de turnover mais lento¹³.

Os ácidos graxos componentes da membrana celular exercem funções importantes relacionadas à regulação da homeostase do organismo. O início da

ação dos PUFA se dá com sua incorporação na membrana das células²⁶, uma vez que ao alterarem a fluidez da membrana, são capazes de modificar a função das proteínas e regular os processos de sinalização celular e a expressão gênica, sendo os metabólitos de maior cadeia e maior saturação, como o EPA, DHA e ácido araquidônico (AA), os mais importantes fisiologicamente³⁰.

Estes ácidos graxos são formados no organismo a partir de uma série de reações metabólicas de alongação e dessaturação dos ácidos ALA e AL sendo que este dois competem pelo mesmo complexo de enzimas metabólicas e exercem efeitos fisiológicos opostos³¹. Quando o consumo de ácidos graxos ω -6 e ω -3 encontra-se dentro da proporção 1-4:1, estas enzimas apresentam preferência pelo metabolismo dos ácidos graxos ω -3, garantido uma maior disponibilidade de EPA e DHA no organismo^{12,30}.

A composição nutricional dos substitutos do trigo, centeio e cevada podem ser um dos fatores por estas alterações nos ácidos graxos de eritrócitos. Alvares-Jubete et al³², ao analisarem o conteúdo nutricional de substitutos do trigo, encontraram que os mesmos são ricos em proteínas e ácidos graxos, principalmente AL, oléico, palmítico e ALA. Além disso, relataram que pães confeccionados a partir destes substitutos mantêm estas proporções de nutrientes.

De acordo com Simopoulos³¹, dietas ricas em ácidos graxos ω -6 podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de várias patologias degenerativas, como doenças cardiovasculares e doenças autoimunes. A doença celíaca, por ser considerada uma inflamação crônica³³ pode ser prejudicada ainda mais por um perfil inflamatório gerado pelos eicosanoides pró- inflamatórios da família ω -6.

O maior conteúdo de ácidos graxos ω -3 encontrados na membrana dos eritrócitos dos pacientes celíacos deste estudo se dá principalmente pelo alto conteúdo de ALA. Cao et al³⁴ demonstraram em seu estudo que a suplementação com EPA e DHA apresentou uma taxa de incorporação na membrana celular muito mais eficiente do que a suplementação com óleo de linhaça, rico em ALA (1.4% por grama de EPA e 1.7% por grama de DHA vs 0.1% e 0.03% por grama de ALA). Desta forma, a conversão ineficiente de ALA em EPA ou DHA somado à presença de grandes quantidades de ácidos graxos ω -6, que também desfavorece esta conversão são fatores que contribuem para o perfil desfavorável de ácidos graxos apresentados pelos pacientes celíacos.

Um outro fator que pode ter contribuído para os baixos níveis de EPA e DHA nos pacientes celíacos encontrados neste estudo pode estar relacionado ao baixo consumo de peixes fonte de ω -3. A população estudada tem o hábito de consumir peixes de água doce e sabe-se que estes não são fontes de ácidos graxos ω -3. As novas diretrizes brasileiras para o consumo de gorduras recomendam duas refeições à base de peixe marinho por semana, como base de uma dieta saudável¹². Desta forma, sugere-se que esta recomendação seja seguida também pelos portadores de doença celíaca.

Em geral, o foco da DLG se dá em relação aos alimentos permitidos e proibidos, sendo que pouca ênfase é dada à qualidade geral desta dieta⁴. Além disso, os produtos livres de glúten disponíveis nos mercados são considerados de baixa qualidade e baixo valor nutricional³², sendo que alguns autores justificam um aumento no conteúdo dos lipídios nos alimentos livre de glúten na tentativa de melhorar a textura e sabor destes alimentos³⁵⁻³⁷, sendo que o tipo de lipídio usado muitas vezes não é levado em consideração.

Apesar dos celíacos apresentarem maior consumo de colesterol em relação ao GCO, estes valores não ultrapassaram os valores recomendados pelas diretrizes brasileiras, não afetando assim o perfil de lipoproteínas destes pacientes.

As alterações no perfil lipídico sérico em celíacos, geralmente são encontradas antes da instituição do tratamento com DLG, como a hipocolesterolemia e as baixas concentrações de HDL-c³⁸⁻⁴¹. Essa alteração pode ser explicada pela redução na absorção de lipídios devido à perda das vilosidades intestinais, além da redução da secreção de apolipoproteína-AI, principal componente da molécula de HDL-c^{38,41}).

Com o início do tratamento da doença, há o aumento na ingestão calórica e conseqüentemente melhora do perfil lipídico sérico, com aumento do HDL-c e redução da razão LDL-c/HDL-c^{40,41}. Porém, nenhum estudo até o momento descreveu a ocorrência de hipercolesterolemia em celíacos. Porém, mesmo com pouco tempo de adesão à DLG, foi possível observar neste estudo maiores concentrações séricas de CT e TG nas mulheres do GDC.

A intolerância à lactose é uma potencial complicação relacionada à doença celíaca devido aos danos gerados à superfície da mucosa intestinal, o que explica 60% dos celíacos deste estudo apresentarem diagnóstico de intolerância à lactose. A exclusão do leite e derivados da dieta é recomendada para permitir a recuperação da atividade das dissacaridases juntamente com a recuperação da mucosa

intestinal⁴². Na grande maioria dos casos, esta intolerância se resolve após recuperação intestinal. Porém, em outros casos, uma dieta livre de lactose deve ser seguida em longo prazo, devendo-se neste caso, preocupar-se com o consumo adequado de cálcio. Neste estudo, o consumo de cálcio encontrava-se abaixo do recomendado somente para o sexo masculino, corroborando este resultado com o estudo de Thompson et al⁴ (dados não demonstrados).

Em relação à composição corporal, não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis avaliadas em relação aos grupos. Apesar de ser pouco comum o excesso de peso entre os celíacos^{43,44} vale ressaltar a presença de celíacos com sobrepeso (20%) e excesso de gordura corporal (46%) após a instituição da DLG, uma vez que sobrepeso e obesidade estão associados com várias comorbidades e com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁴⁵.

Apesar das divergências a respeito dos efeitos da DLG sobre o IMC ainda presente na literatura^{6,7} e da falta de estudos sobre o percentual de gordura corporal dos celíacos⁷, dados mais recentes apontam para uma tendência à mudanças na composição corporal, com maior presença de indivíduos com sobrepeso e obesidade no momento do diagnóstico⁴³ e ganho de peso após instituição da DLG^{2,6,44,46}. Este fato deve-se, essencialmente pelo aumento da massa de gordura corporal⁴¹ relacionado principalmente ao maior tempo de adesão à dieta^{44,46}.

Como citado anteriormente, o tempo de seguimento da dieta dos participantes celíacos foi relativamente baixo, não sendo possível observar altas proporções de sobrepeso e obesidade nesta população. Indivíduos celíacos tendem a perder peso antes do diagnóstico pela má absorção gerada pela atrofia das vilosidades, o que gera uma maior necessidade de calorias para manutenção e recuperação do peso. Quando há melhora das vilosidades intestinais, essa necessidade é reduzida, porém, a ingestão calórica se mantém, o que leva ao aumento do peso corporal³⁷.

Como o tempo de seguimento da DLG pelos celíacos, apesar de curto (1.2 ± 0.6 anos, variando de 06 meses a 03 anos), encontrava-se dentro do tempo estimado para melhoria da atrofia vilositária e absorção de nutrientes em adultos (4 a 12 meses) de acordo com os dados da *American Gastroenterological Association*⁴⁷, este fato não interferiu nos resultados encontrados neste estudo.

Além disso, se levarmos em conta que 27.3% participantes relataram ganho de peso após início da DLG, e que no Brasil tem-se observado nos últimos anos o

aumento do índice de obesidade entre homens e mulheres, especial atenção deve ser considerada a esta população.

Conclusão

Este estudo apresentou, pela primeira vez, o perfil de ácidos graxos de eritrócitos em portadores de DC, como um marcador de inadequações nutricionais relacionadas ao perfil de lipídios da dieta desta população. Além disso, as mulheres celíacas apresentaram maiores concentrações de colesterol total e triglicérides séricos.

Desta forma, os dados obtidos indicam que a DLG está bem além da simples exclusão do glúten e que durante o aconselhamento nutricional deve-se levar em consideração os ácidos graxos fornecido pela DLG.

Referências

1. WGO - World Gastroenterology Organisation. **Celiac disease**. Global guidelines. WGO, 2012. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/celiac-disease.html>>. Acessado em 07/10/2012.
2. SHEPHERD, S.J.; GIBSON, P.R. Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently-diagnosed and long-term patients with coeliac disease. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, p.1-10, 2012.
3. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção básica. **Guia alimentar para população brasileira: promovendo a alimentação saudável**. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008.
4. THOMPSON, T. et al. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v.18, p.163-169, 2005.
5. COLLINS, B.J. et al. Dietary history and nutritional state in treated coeliac patients. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 79, p. 206-209, 1986.
6. KEMPPAINEN, T.A. et al. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet: association with the grade of mucosal villous atrophy. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.67, p.482-487, 1998.

7. BARDELLA, M.T. et al. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.72, p.937-939, 2000.

8. HOPMAN, E.G.D. et al. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.43, n. 1, 2006.

9. WILD, D. et al. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake in the gluten-free diet. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.32, p.537-581, 2010.

10. WEI, L. et al. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 27, p.514-519, 2008.

11. LUDVIGSSON, J.F. et al. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. **Circulation**, v.123, p.483-490, 2011.

12. SANTOS, R.D. et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.100, supl.3, p.1-40, 2013.

13. SUN, Q. et al. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.86, p.74-81, 2007.

14. HARRIS, W.S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: A case for omega-3 index as a new risk factor. **Pharmacological Research**, v.55, p.217-223, 2007.

15. PARK, Y. Erythrocyte fatty acid profiles can predict acute non-fatal myocardial infarction. **British Journal of Nutrition**, v.102, p.1355-1361, 2009.

16. WALKER-SMITH, J.A. et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. **Archive of Disease in Childhood**, v.65, n.8, p.909-911, 1990.

17. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO expert committee. WHO technical report series 894. Geneva: WHO, 1995. Disponível em: <http://helid.digicollection.org/en/d/Jh0211e/>. Acesso em 30/05/2011.

18. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO, 2000. Disponível em: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html> Acesso em: 30/05/2011.

19. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation**. Geneva: WHO, 2008.

20. BRAY, G. et al. Definitions and proposed current classifications of obesity. **Handbook of obesity**. New York: Marcel Dekker, 1998.
21. FISBERG, R.M. et al. Métodos de inquéritos alimentares. In: ____ **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas**. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2005. p.2-31.
22. BIAGI, F. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease **British Journal of Nutrition**, v.102, p.882-887, 2009.
23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. IV diretoria brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.88. supl.1, p.1-19, 2007.
24. FOLCH, J. et al. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissue. **The Journal of biological chemistry**, p.497-509, 1956.
25. HARTMAN, L.; LAGO, R.C.A. Rapid preparation of fatty acid methyl ester from lipids. **Londres Laboratory Practice**, v.22, p.475-476, 1973.
26. HARRIS, W.S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: A case for omega-3 index as a new risk factor. **Pharmacological Research**, v.55, p.217-223, 2007.
27. ABEP - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. **Critério de classificação econômica Brasil**. Disponível em: <
<http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>>. Acesso em 25/06/2011.
28. PATE, R.R. et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **JAMA**, v.273, p.402-407, 1995.
29. WILLETT, W.C. **Nutritional Epidemiology**. 2. ed. New York: Oxford University Press; 1998.
30. PATTERSON, E. et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. **Journal of Nutrition and Metabolism**, p. 1-16, 2012.
31. SIMOPOULOS, A.P.. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 60, p. 502-507, 2006.
32. ALVAREZ-JUBETE, L. et al. Nutritive value and chemical composition of pseudocereals as gluten-free ingredients. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 60, p. 240-257, 2009.
33. SABATINO, A.D.; CORAZZA, G.R. Coeliac disease. **The Lancet**, v.373, p.1480-93, 2009.

34. CAO, J. Incorporation and clearance of omega-3 fatty acids in erythrocyte membranes and plasma phospholipids. **Clinical Chemistry**, v. 52, n.12, p.2265-2272, 2006.
35. THOMPSON, T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the gluten-free diet. **Journal of the American Dietetic Association**, v.100, n.11, p.1389-1396, 2000.
36. LEE, A. R. et al. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. **Journal of Human Nutrition & Dietetics**, v.22, n.4, p.359-363, 2009.
37. THOMPSON, T. Celiac Disease: What gluten-free means today. **Practical Gastroenterology**, p. 19-26, 2012.
38. VUORISTO, M. Metabolism of cholesterol and apolipoprotein B in celiac disease metabolism, **Metabolism**, v.42, n.11, p.1386-1391, 1993.
39. M'EDIENE, S. Serum lipoprotein profile in Algerian patients with celiac disease **Clinica Chimica Acta**, v.235, p.189-196, 1995.
40. BRAR, P. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet. **The American Journal of Medicine**, v.119, p.786-790, 2006.
41. CAPRISTO, E. et al. Increased serum high-density lipoprotein-cholesterol concentration in celiac disease after gluten-free diet: treatment correlates with body fat stores. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.43, n.10, p.946-949, 2009.
42. DEWAR, D.H. et al. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. **World Journal of Gastroenterology**, v.28, n.12, p. 1348-1356, 2012.
43. TUCKER, E. et al. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. **Journal of Gastrointestinal and Liver Disease**, v21, n.1, p.11-15, 2012.
44. KABBANI, T.A. et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.35, p.723-729, 2012.
45. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção básica. **Prevenção clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica**. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006.
46. CHENG, J. et al. Body mass index in celiac disease beneficial effect of a gluten-free diet. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v.44, n.4, p.267-271, 2010.
47. AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION. AGA Institute medical position Statement on the diagnosis and management of celiac disease. **Gastroenterology**, v.131, p.1977-1980, 2006.

5.3 Artigo 2

Homocisteína sérica e vitaminas do complexo B relacionadas estão alteradas em portadores de Doença Celíaca: possível associação com a dieta livre de glúten

Resumo

O único tratamento para a doença celíaca (DC) é a exclusão total de alimentos que contém glúten. Estudos têm evidenciado deficiências nutricionais relacionadas à dieta livre de glúten (DLG), principalmente de vitaminas do complexo B, que por sua vez podem estar associadas a maiores concentrações da homocisteína em portadores de DC e, a um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi determinar e avaliar a ingestão e as concentrações séricas de vitaminas do complexo B (ácido fólico, B₆, e B₁₂) e da homocisteína em pacientes celíacos seguindo uma DLG. Vinte pacientes celíacos (36,3±13,7 anos; 22,5±3,2 kg/m²), com diagnóstico confirmado por biópsia intestinal e em DLG há 1,2±0,6 anos e trinta e nove não portadores da doença celíaca (36,0±13,0 anos; 23,8±3,7kg/m²) foram avaliados em relação ao consumo alimentar e níveis séricos de ácido fólico, vitaminas B₆ e B₁₂, e homocisteína. Todos os pacientes celíacos apresentaram ingestão abaixo do recomendado para ácido fólico em relação à EAR para sexo e idade. As concentrações séricas desta vitamina também foram menores nos celíacos quando comparados aos não portadores de DC (7,7±3,5 vs. 12,8±4,2 ng/mL, p<0,001). Ademais, encontrou-se 40% dos pacientes com concentrações aumentadas de homocisteína, proporção considerada alta em comparação com outros estudos. Desta forma, concluiu-se que mais atenção deve ser dada à DLG uma vez que os pacientes celíacos apresentaram ingestão inadequada de vitaminas, principalmente em relação ao ácido fólico o que pode ser responsável pela alta proporção de pacientes celíacos com concentrações de homocisteína elevada, sugerindo um aumento no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares nesta população.

Palavras chave: doença celíaca, dieta livre de glúten, ácido fólico, homocisteína.

Homocysteine and related-B vitamin status are altered in adults with celiac disease: role of gluten-free diet

Abstract

The only treatment for celiac disease (CD) is the total exclusion of foods containing gluten. Studies have shown nutritional deficiencies related to gluten free diet (GFD), especially to B vitamins, which in turn may be associated with higher homocysteine concentrations in patients with CD and with an increased risk for developing cardiovascular diseases. Thus, the aim of this study was to determine and evaluate the intake and serum concentrations of B vitamins (folic acid, B₆, and B₁₂) besides homocysteine levels in celiac patients following a GFD. Twenty celiac patients (36.3±13.7 years old and 22.5±3.2 kg/m²) at GFD for 1.2±0.6 years and thirty-nine healthy patients (36.0±13.0 years old and 23.8±3.7kg/m²) were evaluated in relation to dietary intake and serum levels of those vitamins and homocysteine. All celiac patients had lower folic acid in relation to the EAR for age and sex. Serum concentrations of this vitamin were lower in celiac patients compared with healthy patients (7.7±3.5 vs. 12.8 ± 4.2 ng/mL, p < 0.001). Moreover, it was found that 40% of patients had increased homocysteine concentrations, which is considered high when compared to other studies. It can be concluded that more attention should be given to the GFD, since celiac patients showed inadequate vitamin intake, especially folic acid. Consequently, this may be responsible for a high proportion of celiac patients with elevated homocysteine concentrations, suggesting an increased risk of developing cardiovascular disease in this population.

Keywords: Gluten-free diet; celiac disease; homocysteine; folic acid.

Introdução

A doença celíaca (DC) é uma condição autoimune sistêmica que se desenvolve em indivíduos geneticamente predispostos a partir da ingestão do glúten¹. É caracterizada por um processo inflamatório que ocorre na mucosa do intestino delgado, resultando em achatamento das vilosidades e perda da função absorptiva². O único tratamento para a DC é a exclusão do glúten da dieta, evitando-se seus alimentos fonte, como trigo, centeio e cevada³.

A grande maioria dos pacientes celíacos responde bem à dieta livre de glúten (DLG), porém o tratamento requer avaliação dietética detalhada, uma vez que existem evidências de deficiências nutricionais nestes pacientes, principalmente relacionadas às vitaminas do complexo B³⁻⁷.

O ácido fólico e as vitaminas B₆ e B₁₂ são, respectivamente, substrato e cofatores essenciais para enzimas do metabolismo da homocisteína, um metabólito intermediário do metabolismo da metionina⁸ e que, na circulação, encontra-se na forma livre (cerca de 20-30%) ou associada a proteínas, principalmente a albumina (70-80%)⁹.

Concentrações séricas elevadas de homocisteína têm sido consideradas um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares devido ao seu potencial aterogênico e trombótico¹⁰, sendo que um aumento de 5µmol/L nas suas concentrações séricas elevam o risco de eventos cardiovasculares em 20%, independentemente da presença de outros fatores de risco¹¹.

A baixa ingestão das vitaminas B₆, B₁₂ e ácido fólico é a causa mais comum de altas concentrações séricas de homocisteína nos Estados Unidos¹¹ e, aproximadamente dois terços dos casos de homocisteína elevada estão relacionados a baixa ou moderada concentração sérica destas vitaminas, dentre as quais o folato é o considerado mais importante¹². Além disso, estudos com suplementação vitamínica tem se mostrado eficiente na melhora do quadro de hiperhomocisteinemia¹³⁻¹⁵, confirmando a importância destas nas concentrações séricas de homocisteína.

Contudo, estudos que avaliaram conjuntamente o estado da homocisteína e vitaminas do complexo B relacionadas ao seu metabolismo em pacientes celíacos ainda são escassos e contraditórios. Alguns autores evidenciaram altos níveis de homocisteína sérica em pacientes celíacos^{4,16-19}, o que poderia estar relacionado ao

aumento de mortes por DCV nesta população^{20,21}. Desta forma o objetivo deste estudo foi determinar e avaliar a ingestão e as concentrações séricas de vitaminas do complexo B (ácido fólico, B₆, e B₁₂) e da homocisteína em pacientes celíacos seguindo uma DLG.

Metodologia

Sujeitos

Compuseram o grupo de pacientes celíacos (GDC) 20 adultos portadores de doença celíaca com diagnóstico confirmado por meio de pelo menos uma biópsia do intestino delgado mostrando anormalidades histológicas características da DC²² e que no momento do contato estavam seguindo o tratamento com DLG estrita há pelo menos 06 meses, além de não utilizarem nenhum tipo de suplemento de vitaminas e minerais. Estes pacientes foram recrutados de clínicas de gastroenterologia da cidade, do projeto de extensão Pro-celíacos do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa e por meio de divulgação da pesquisa em cartazes e pela internet.

O grupo de comparação (GCO) foi recrutado de acordo com a idade e sexo dos pacientes celíacos, na proporção de 2:1 e todos foram submetido ao exame de detecção do anticorpo IgA anti-transglutaminase sérica. Foram excluídos aqueles que possuíam resultado positivo para este exame, bem como aqueles que apresentavam sintomas gastrointestinais recorrentes ou diagnóstico para alguma doença intestinal inflamatória, ou aqueles que utilizavam algum tipo de suplemento de vitaminas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. nº146/2011) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Avaliação dietética

A ingestão dietética atual foi avaliada utilizando-se registros alimentares de três dias não consecutivos, sendo dois dias da semana e um dia do final de semana²³. Todos os voluntários receberam treinamento prévio quanto ao

preenchimento do questionário, com orientações verbais e escritas, utilizando-se registros fotográficos para facilitar a estimativa das porções dos alimentos. Os voluntários foram orientados a não modificar seu padrão alimentar habitual e a anotar as porções em medidas caseiras. No ato da entrega, todos os registros foram revisados por nutricionista experiente e previamente treinada. Os indivíduos do GDC foram orientados ainda a entregar as embalagens dos produtos livres de glúten consumidos nos dias registrados, uma vez que muitos destes produtos ainda não constam nas tabelas de composição de alimentos. Para a análise da ingestão de nutrientes foi utilizado o *software* de Avaliação e Prescrição Nutricional *Avanutri Revolution®* (Avanutri & Nutrição Serviços e Informática Ltda., Brasil) versão 4.0.

O grau de confiabilidade das informações dos registros alimentares em relação à subestimação e superestimação dos dados foi avaliado dividindo-se o valor energético total consumido pela necessidade energética requerida (VET:EER). Considerou-se que houve subestimação da ingestão energética quando os valores dessa razão foram $< 1,2^{24}$.

Para a avaliação da adequação da ingestão de ácido fólico e vitaminas B6 e B12, os indivíduos foram classificados em consumo adequado e inadequado. A ingestão de ácido fólico e da vitamina B₆ foi considerada adequada quando os valores de ingestão encontravam-se acima EAR (320 µg/dia para ácido fólico e 1,1 mg/dia para indivíduos com menos de 50 anos; 1,4 mg/dia para homens 1,3 mg/dia para mulheres com mais de 50 anos para vitamina B₆) e abaixo da UL (1000 µg/dia para ácido fólico e 100 mg/dia para vitamina B₆). A vitamina B₁₂ não possui UL estabelecida e por isso sua adequação foi considerada quando houve ingestão acima da EAR (2,0 µg/dia)²⁵.

Avaliação da adesão à DLG

Além do teste sorológico da IgA anti-transglutaminase, a adesão à DLG foi determinada mediante a aplicação de um questionário específico para avaliação da adesão à dieta, por nutricionista experiente, descrito previamente por Biagi et al²⁶. Os indivíduos foram classificados em não aderentes à DLG quando obtiveram escores 0 ou 1; aderentes mas que necessitam de correções quando obtiveram escores 2 e aderentes à DLG quando obtiveram escores 3 ou 4²⁶.

Avaliação bioquímica

As amostras de sangue foram coletadas em tubos de sorogel para análise do anticorpo IgA anti-transglutaminase, ácido fólico, vitamina B₁₂ e homocisteína, e em tubos de EDTA para análise de vitamina B₆, após 12 horas de jejum. Os tubos foram imediatamente centrifugados a 2500 rpm por 15 minutos e 3500 rpm por 10 minutos a 25°C, respectivamente. Em seguida o soro e o plasma foram armazenados a -80°C.

As análises do anticorpo anti-transglutaminase IgA, utilizada para *screening* da DC no GCO e para avaliar a adesão à DLG no GDC, foi realizada pelo Laboratório Álvaro, Cascavel-PR, pelo método de *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Os resultados com valores abaixo de 7,0 U/mL foram considerados negativos.

As determinações de homocisteína sérica, vitamina B₁₂ e ácido fólico foram realizadas pelo mesmo laboratório citado anteriormente, pela técnica de quimioluminescência. A albumina sérica foi determinada pelo Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal de Viçosa de acordo com as técnicas de rotina deste laboratório.

A vitamina B₆ foi determinada por meio da análise do isômero de maior concentração no plasma humano, o piridoxal-5-fosfato por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), no Laboratório de Análise de Vitaminas do Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, utilizando-se metodologia adaptada de propostas por Kimura et al²⁷ e Deitrick et al²⁸. A extração foi realizada a partir da adição de 0,5 mL de ácido perclórico 8 M em 500 µL de plasma com posterior homogeneização em vórtex por 1 minuto e centrifugação a 35000 rpm por 5 minutos para retirada do sobrenadante.

Foi utilizado o cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) Shimadzu, SCL 10AT VP, equipado com bomba de alta pressão, modelo LC-10AT VP; injetor automático SIL-10AF com alça de amostragem de até 50µL, modelo SIL-10AF; detector de fluorescência (RF-10A XL), modelo SPD-M10A. Os sistemas CLAE foram controlados pelo software "Multi System", modelo Class VP 6.1. As condições incluíram coluna cromatográfica de fase reversa C18 (RP-18) Phenomenex Luna, 150 x 4,6 mm, 5 µm, munida de coluna de guarda Phenomenex ODS (C18), 4 mm x 3 mm.

Utilizou-se modo de eluição gradiente, sendo a fase móvel A composta por 0,1 mol/L de tampão de fosfato monobásico de potássio, 0,1 mol/L de perclorato de sódio e 0,5 g/L de bissulfito de sódio, ajustado para pH 3,0 com ácido fosfórico e fase móvel B composta por acetonitrila: água (30:70), sendo ambos preparados diariamente. Utilizou-se fluxo de 1,0 mL/min, volume de 50 µL e comprimento de onda de excitação de 300 nm e de emissão 400 nm.

O gradiente consistiu de fase móvel A por 6 minutos, seguida por limpeza da coluna com fase B por 9 minutos e reequilíbrio da coluna com fase móvel A por 10 minutos. A fase de limpeza fez-se necessário para eliminação da eluição de picos aberrantes em injeções subsequentes e o tempo de reequilíbrio permitiu estabilização da coluna²⁸.

Covariáveis

Utilizou-se um questionário estruturado para coletar informações a respeito das características socioeconômicas, de estilo de vida, história clínica e de acompanhamento nutricional. Para a avaliação da classe social utilizou-se o Critério de Classificação Econômico desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. A avaliação antropométrica consistiu da aferição de peso e estatura²⁹ para cálculo do índice de massa corporal (IMC). Aqueles com $IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ foram classificados como excesso de peso³⁰. O perímetro da cintura foi aferido no ponto médio aproximado entre a margem inferior da última costela palpável e a crista ilíaca, sendo considerado aumentado quando apresentava-se maior do que 80 cm para mulheres e maior do que 94cm para homens³¹.

Análises estatísticas

As análises descritivas foram expressos em proporções de média \pm desvio padrão. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade das variáveis. Comparações entre os dois grupos foram realizadas por meio do teste *t* de Student ou teste de Mann-Whitney. Para comparação de proporções utilizou-se o teste de Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher.

Para o cálculo da ingestão dietética diária de nutrientes, considerou-se a média dos três dias de registro alimentar. Em seguida, o valor de ingestão para cada nutriente foi ajustado pela ingestão calórica diária pelo método residual²⁹.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software Stata 9.0 (StataCorp LP, USA) para Windows. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

A população de portadores de doença celíaca foi composta predominantemente por mulheres (65%) e o tempo médio de diagnóstico foi de 1.2 ± 0.6 anos, sendo o tempo de seguimento da DLG o mesmo. Dezenove participantes eram sintomáticos antes do diagnóstico, sendo que apenas 1 apresentava a forma silenciosa da doença.

Apenas 01 participante obteve escore de não aderência à DLG, porém todos os resultados do teste sorológico do anticorpo anti-transglutaminase IgA foram negativos, demonstrando aderência à DLG. O GCO foi composto por 39 voluntários, pois houve uma desistência após o início do estudo.

Em relação às características antropométricas e sócio demográficas, não houve diferença estatística entre os portadores e não portadores da DC (Tabela 1).

No grupo GDC, 15% (n=3) das mulheres encontravam-se na menopausa, sendo que destas 66,7% (n=2) faziam reposição hormonal. Em relação ao uso de medicamentos, 55% (n=11) dos pacientes celíacos relataram fazer uso de algum medicamento, sendo citados aqueles para tratamento de distúrbios da tireóide (18,2%); de refluxo gastroesofágico (45,4%); depressão (63,6%); anti-hipertensivos (27,3%); antilipemiantes (9%) e anticoncepcional (18,2%).

Em se tratando do acompanhamento nutricional, 60% (n=12) relataram não realizar nenhum tipo de acompanhamento enquanto que daqueles que realizam o acompanhamento nutricional (40% n=8), 75% (n=6) referiram acompanhamento mensal, 12,5% (n=1) bimestral e 12,5% (n=1) anual.

Tabela 1. Características sócio demográficas e antropométricas segundo presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013

	GDC (n=22)	GCO (n=39)	<i>p</i>
Sexo n(%)			
Masculino	7 (35,0)	14 (35,9)	0,946
Feminino	13(65,0)	25 (64,10)	
Idade (anos)*	36,3±13,7	36,0±13,0	0,949
Classe social n(%)			
A e B	16(88,9)	27 (69,2)	0,185
C,D eE	2 (11,1)	12 (30,8)	
Escolaridade (anos)*	14,1± 4,7	16,3±5,0	0,096
Fumantes n(%)	0 (100)	6 (15,4)	0,064
Consumo álcool n(%)	12 (60)	29 (74,4)	0,257
Frequência de consumo de álcool n(%)			
> 1x/sem	5 (41,7%)	21 (72,4%)	0,063
≤ 1x/sim	7 (58,3%)	8 (27,6%)	
IMC (kg/m ²)*	22,5±3,2	23,8±3,7	0,305
PC (cm)*	76,5±10,3	80, ±11,3	0,192

*Valores apresentados em média ± desvio padrão

IMC = Índice de massa corporal

PC = Perímetro da cintura

Não houve sub ou superestimação das informações contidas nos registros alimentares. Ao analisar o padrão alimentar dos pacientes celíacos, encontrou-se que a DLG foi composta, em média, por 1978±260,8kcal, sendo que destas 51,0±9,3% foram provenientes de carboidratos, 16,2±4,2% de proteínas e 31,7±7,3% de lipídios, não havendo diferença estatística quando confrontada ao GCO ($p > 0,05$). Em relação ao consumo das vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína, também não foi encontrada diferença estatística entre os grupos (Tabela 2).

No entanto, ao se avaliar a adequação da ingestão destas vitaminas, observou-se que 100% dos indivíduos do GDC e do GCO consumiram quantidades de ácido fólico abaixo da EAR e que 27,8% (n=5) e 55,6% (n=11) dos pacientes celíacos consumiram vitaminas B₆ e B₁₂ abaixo da recomendação, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à proporção de indivíduos abaixo do consumo destas vitaminas entre os grupos.

Tabela 2. Consumo alimentar de vitaminas do complexo B, relacionadas ao metabolismo de homocisteína, de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013

	GDC (n=18)	GCO (n=37)	<i>p</i>
Ácido fólico (µg)	130,8±53,6	140,7±64,7	0,5794
Vitamina B6 (mg)	2,3±1,3	2,6±1,2	0,3992
Vitamina B12 (µg)	1,9±1,2	2,4±5,0	0,5782

Em relação ao gênero, 25% (n=3) das mulheres e 33% (n=2) dos homens do GDC consumiram quantidades inadequadas de vitamina B₆, enquanto 58,3% (n=7) das mulheres e 50% (n=3) dos homens celíacos consumiram quantidades insuficientes de vitamina B₁₂.

Quanto aos parâmetros bioquímicos analisados, foi possível observar que os pacientes celíacos apresentaram maiores níveis de albumina sérica do que o GCO (3,8±0,1 vs 3,6±0,2, *p*=0,01), principalmente os homens, apesar da média do grupo estar bem próxima ao menor valor de referência (Tabela 3).

De modo interessante, os pacientes celíacos apresentaram menores concentrações séricas de ácido fólico, comparado aos indivíduos do GCO (7,7±3,5 vs 12,8±4,2, *p*<0,001), tanto nos homens como nas mulheres (Tabela 3).

Tabela 3. Concentrações séricas de albumina, vitamina B₆, B₁₂, folato e homocisteína de acordo com a presença ou ausência de DC. Viçosa-MG, 2013.

	Valores de referência	GDC (n=20)	GCO (n=39)	<i>p</i>
Albumina (g/L)	3,5 - 5,5	3,8±0,1	3,6±0,3	0,012*
Ácido fólico (ng/mL)	3 - 17	7,7±3,5	12,8±4,2	<0,001*
Vitamina B ₆ (nmol/L)	21 - 138	130,3±35,8	130,3±52,3	0,649
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	180 - 900	367,4±120,6	348,7±122,8	0,528
Homocisteína (µmol/L)	♂ 4 - 12 ♀ 4 - 10	10,0±3,2	9,3±2,5	0,351

*teste de Mann-Whitney, *p*<0,05 significância estatística

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de homocisteína séricos entre os grupos, porém 40% dos celíacos apresentaram níveis séricos de homocisteína acima do ponto de corte, sendo que destes 42,8% (n=3) eram homens e 38,5% (n=5) eram mulheres.

Discussão

Os resultados deste estudo demonstraram que não houve diferença em relação à ingestão alimentar entre os grupos, talvez pela homogeneidade quanto às características sociais e antropométricas entre os indivíduos. Paradoxalmente, encontrou-se uma grande proporção de pacientes celíacos com ingestão inadequada de ácido fólico (100%) e vitamina B₁₂ (55.6%) o que vem corroborar com os estudos que evidenciam ingestão inadequada destes micronutrientes em função da conduta dietética adotada, uma vez que os alimentos sem gluten não apresentam os alimentos fonte destas vitaminas^{4,7,32,33}.

Até o momento, não se tem conhecimento de estudos brasileiros que analisaram a DLG em relação à adequação de nutrientes. Consequentemente, não existem outros dados científicos que relatem que os pacientes celíacos no Brasil apresentam ingestão deficiente de nutrientes.

Em contrapartida, desbalanço na DLG relacionado ao consumo de vitaminas do complexo B já foi relatado na literatura internacional, seja em pacientes recém-diagnosticados⁶ ou com maior tempo de tratamento com DLG⁴. Existem várias hipóteses para estas inadequações nutricionais, sendo a primeira baseada em hábitos alimentares inadequados por parte pacientes celíacos^{34,35}. Porém, neste caso, acredita-se que a principal causa desta baixa ingestão está relacionada à substituição dos produtos livre de glúten por outros produzidos com farinhas refinadas e não fortificadas^{35,36}.

No Brasil, sabe-se que a fortificação com ácido fólico é realizada na farinha de trigo, sendo que para cada 100 g de farinha de trigo, adiciona-se 150 µg de ácido fólico³⁷, o que pode explicar o baixo consumo de ácido fólico pelos celíacos, uma vez que a dieta desses pacientes é restritiva quanto ao uso deste cereal. Além disso, o consumo de fontes de ácido fólico na região estudada se dá por meio do consumo das hortaliças folhosas refogadas em óleo, o que pode favorecer a perda desta vitamina. Ao avaliar a frequência do consumo de hortaliças refogadas por ambos os grupos, encontrou-se que os pacientes celíacos consumiam esta preparação em média 5.8 vezes por semana, enquanto que os indivíduos do GCO consumiam em média 4.5 vezes por semana (dados não demonstrados).

Como consequência da baixa ingestão, encontrou-se neste estudo que os pacientes celíacos apresentavam concentrações menores de folato sérico em

relação ao GCO. Estudos demonstraram que indivíduos com menores concentrações de folato circulante apresentaram maiores risco de desenvolver eventos coronarianos do que aqueles com maiores concentrações séricas³⁸⁻⁴⁰.

A formação de homocisteína se dá pelo catabolismo da metionina. Esta homocisteína formada pode ser convertida novamente em metionina através da adição de um grupamento metil à sua estrutura pela enzima metionina sintetase ou pode ser convertida em cisteína pela via de transulfuração a partir da ação da enzima cistationina- β -sintetase (C β S), dependente de vitamina B₆. O grupamento metil necessário à nova formação de metionina é essencialmente proveniente da via de metabolismo do ácido fólico, que por sua vez depende da vitamina B₁₂ como cofator da enzima metiltetrahydrofolato redutase (MTHFR)⁹. Este papel desempenhado pelo folato no metabolismo da homocisteína faz com que este seja considerado o maior determinante dietético das concentrações de homocisteína sérica⁴¹.

Neste estudo, encontrou-se que a hiperhomocisteinemia é frequente nos pacientes celíacos, estando presente em 40% dos pacientes estudados. Esta proporção pode ser considerada alta, uma vez que foi o dobro do encontrado em outros estudos^{9,18}. Assim, o baixo consumo e conseqüentemente os baixos níveis séricos de folato podem ser os responsáveis por esta alta proporção de pacientes celíacos com homocisteína elevados.

Assim, estes resultados contradizem os resultados de Casella et al⁹ que concluíram que não há necessidade de se investigar hiperhomocisteinemia em pacientes celíacos, uma vez que foi encontrado aqui deficiências na ingestão e menores níveis séricos de ácido fólico, associados com a alta proporção de indivíduos com ingestão insuficiente de vitamina B12 em um tempo curto de DLG estrita (1,2 \pm 0,6 anos) sugerindo a necessidade de uma abordagem cuidadosa quando da orientação dietética destes pacientes.

As concentrações plasmáticas de homocisteína são altamente responsivas a intervenções com folato⁴² e vitamina B₁₂⁴³. Estudos com a população em geral^{44,46} e com pacientes celíacos^{6,16} relataram redução dos níveis de homocisteína após suplementação com vitaminas do complexo B. Em celíacos, a suplementação com 0,8 mg de ácido fólico, 0,5 mg de vitamina B₁₂ e 3 mg de vitamina B₆ por 6 meses aumentaram os níveis séricos das 3 vitaminas e reduziram os níveis de homocisteína em 34%⁷.

No plasma, a homocisteína apresenta-se predominantemente ligada à proteínas que contenham um resíduo de cisteína desemparelhado, como a albumina⁴⁷. Desta forma, menores níveis de albumina acarretariam em maiores quantidades de homocisteína livre, considerada mais importantes em termos de desenvolvimento de DCV⁴⁸. Apesar da baixa proporção de pacientes celíacos com concentrações abaixo da referência, a média dos valores séricos desta proteína neste grupo encontra-se bem próxima ao limiar inferior de referência, o que pode levar a um aumento no risco de desenvolvimento cardiovascular devido a uma maior quantidade de homocisteína livre circulante.

Apesar dos resultados encontrados, algumas considerações a respeito deste estudo devem ser feitas. Os níveis aumentados de homocisteína sérica podem também estar relacionados a alterações genéticas além das alterações dietéticas anteriormente citadas^{9,41}.

Apesar de raros, algumas mutações genéticas podem levar a uma severa redução nas atividades das enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína, como o polimorfismo C677T do gene que codifica a enzima metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR). Saibene et al¹⁸ e Casella et al⁴⁹ encontraram que 41.2% e 41% dos celíacos que apresentavam hiperhomocisteinemia apresentavam alguma mutação para o no gene que codifica a enzima MTHFR respectivamente. Desta forma, a não identificação de mutações genéticas constitui uma limitação deste estudo.

Como o tempo de seguimento da DLG pelos celíacos encontrava-se dentro do tempo estimado para melhora da atrofia vilositária e absorção de nutrientes em adultos segundo a *American Gastroenterological Association*⁵⁰ e os resultados do questionário e dos testes sorológicos indicaram boa adesão à DLG, acredita-se que os danos intestinais tenham sido recuperados, não interferindo na absorção de ácido fólico. Porém, o ideal seria avaliar novamente a saúde intestinal, uma vez que a atrofia vilositária está diretamente associada aos níveis de homocisteína sérica e inversamente associada aos níveis de ácido fólico sérico^{6,18}.

Ao demonstrar pela primeira vez uma alta proporção de pacientes celíacos com níveis de homocisteína elevados na população brasileira, além da deficiência na ingestão das vitaminas envolvidas no metabolismo da homocisteína, torna estes achados de grande relevância clínica, que podem servir de alerta para um público em que o risco iminente de doença cardiovascular poderá ser minimizado com

adequação da dieta e principalmente, com maior cuidado quanto ao equilíbrio das vitaminas do complexo B.

Conclusão

Os achados deste estudo demonstraram que pacientes celíacos apresentam ingestão inadequada de vitaminas, principalmente ácido fólico, além de apresentarem concentrações séricas menores desta vitamina do que o grupo de comparação, sugerindo que mais atenção deve ser dada à qualidade da DLG. Ademais, a alta proporção de indivíduos com concentrações de homocisteína elevada, sugerem que estes pacientes possam ter um aumento no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Referências

1. BRANSKI, D. New insights in celiac disease. **Rambam Maimonides Medical Journal**, v 3, n.1, p.1-4, 2012.
2. SABATINO, A.D.; CORAZZA, G.R. Coeliac disease. **The Lancet**, v.37, p.1480-93, 2009.
3. THOMPSON, T. Celiac disease: what gluten-free means today. **Practical Gastroenterology**, nutrition issues in gastroenterology, series #102, p. 19-26, 2012.
4. HALLERT, C. et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.16, p.1333–1339, 2002.
5. HOPMAN, E.G.D. et al. Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.43, n.1, 2006.
6. HADITHI, M. Effect of B vitamin supplementation on plasma homocysteine levels in celiac disease. **World Journal of Gastroenterology**, v.15, n.8, p. 955-960, 2009.
7. HALLERT, C. et al. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.29, p.811-816, 2009.
8. MCCULLY, K.S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.86, p.1563S-1568S, 2007.

9. CARDOSO, I.L. Homocisteína e a doença cardiovascular. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, v.6, p.198-206, 2009.
10. KAUL, S. et al. Homocysteine Hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v.48, n.5, p.914-923, 2006.
11. HUMPHREY, L.L. et al. Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: a systematic review and meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v.83, n.11, p.1203-1212, 2008.
12. VOUTILAINEN, S., et al. Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.80, p.317-323, 2004.
13. BRÖNSTRUP, A. et al. Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B-12 on plasma homocysteine concentrations in healthy, young women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.68, p.1104-1110, 1998.
14. BROUWER, I.A. et al. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.69, p.99-104, 1999.
15. STOTT, D.J. et al. Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.82, p.1320-1326, 2005.
16. LIM, P.O. et al. Reversible hypertension following coeliac disease treatment: the role of moderate hyperhomocysteinaemia and vascular endothelial dysfunction. **Journal of Human Hypertension**, n.16, p.411–415, 2002.
17. GEFEL, D. et al. Recurrent stroke in a young patient with celiac disease and Hyperhomocysteinemia. **Israel Medical Association Journal**, v.4, p.222-223, 2002.
18. SAIBENE, S. et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate and genetics. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, p. 574-580, 2005.
19. DICKEY, W. et al. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: effects of gluten exclusion and histological recovery. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v.43, p. 682-688, 2008.
20. PETERS, U. et al. Causes of death with celiac disease in population-based Swedish cohort. **Archives of Internal Medicine**, v.163, n.13, p.1566–1572, 2003.
21. LUDVIGSSON, J.F. Vascular disease in a population-based cohort of individuals hospitalised with coeliac disease. **Heart**, v.93, p.1111-1115, 2007.

22. WALKER-SMITH, J.A. et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. **Archives of Disease of Childhood**, v.65, n.8, p.909-911, 1990.
23. FISBERG, R.M. et al. Métodos de inquéritos alimentares. In: ____ **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos**. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2005. p. 2-31.
24. WAHRLICH, V.; ANJOS, L. A. D. Aspectos históricos e metodológicos da medição e estimativa da taxa metabólica basal: uma revisão da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. 801-817, 2001.
25. IOM - Institute of Medicine. **Dietary Reference Intakes (DRIs): Acceptable macronutrient Distribution ranges**. In: Dietary References Intakes. Washington, DC: The National Academy Press, 2002.
26. BIAGI, F. et al. A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. **British Journal of Nutrition**, v.102, p.882-887, 2009.
27. KIMURA, M. et al. Highly sensitive and simple liquid chromatographic determination in plasma of B₆ vitamers, especially pyridoxal 5'-phosphate. **Journal of Chromatography A**, v.722, p.295-301, 1996.
28. DEITRICK, C.L. et al. Clinical adaptation of a high-performance liquid chromatographic method for the assay of pyridoxal 5'-fosphate in human plasma. **Journal of Chromatography A**, v. 751, p. 383-387, 2001.
29. WHO - World Health Organization. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO expert committee. WHO technical report series 894. Geneva: WHO, 1995. Disponível em: <<http://helid.digicollection.org/en/d/Jh0211e/>>. Acesso em 30/05/2011.
30. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: WHO, 2000. Disponível em: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html> Acesso em: 30/05/2011.
31. WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation**. Geneva: WHO, 2008.
32. BARTON, S.H. et al. Nutritional deficiencies in celiac disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v.36, n.1, p.93-108, 2007.
33. SATURNI, L. et al. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. **Nutrients**, v.2, n.1, p.16-34, 2010.
34. KUPPER, C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. **Gastroenterology**, v.128, n.4, p.S121-S127, 2005.
35. RAYMOND, N. et al. the gluten-free diet: an update for health professionals. **Practical Gastroenterology**, gluten-free series #1, p. 73-91, 2006.

36. THOMPSON, T. Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: is there cause for concern? **Journal of the American Dietetic Association**, v. 99, n. 7, p. 858-862, 1999.
37. BRASIL. Resolução - **RDC nº 15**, de 21 de fevereiro de 2000.
38. MORRISON et al. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. **JAMA**, v. 275, p. 1893-1896, 1996.
39. VOUTILAINEN et al. Lowserum folate concentrations are associated with an excess incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.54, p.242-248, 2000.
40. DE BREE, A. et al. Coronary heart disease mortality, plasma homocysteine, and B-vitamins: a prospective study. **Atherosclerosis**, v.166, p.369-377, 2003.
41. DE BREE, A. et al. homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary. **Heart Disease Pharmacology**, v.54, p.599-618, 2002.
42. HOMOCYSTEINE LOWERING TRIALISTS' COLLABORATION. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.84, p.806-812, 2005.
43. EUSSEN, L. et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: A dose finding trial. **Archives of Internal Medicine**, v.165, p.1167-1172, 2005.
44. CLARKE, R. et al. Effects of lowering homocysteine levels with b vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. **Archives of Internal Medicine**, v.170, n.18, 2010.
45. SEARCH - Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine. Collaborative Group* Effects of Homocysteine-Lowering With Folic Acid Plus Vitamin B12 vs Placebo on Mortality and Major Morbidity in Myocardial Infarction Survivors A Randomized Trial. **JAMA**, v. 24, p. 2486-2494, 2010.
46. KOEHLER, K.M. et al. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.73, p.628-637, 2001.
47. GLEN, L. et al. Bound Homocysteine, Cysteine, and Cysteinylglycine Distribution between Albumin and Globulins. **Clinical Chemistry**, v. 52, n. 12, p. 2258-2264, 2006.
48. WILCKEN, D.; WILCKEN, B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v.20, p.295-300, 1997.

49. CASELLA, G. et al. Is hyperhomocysteinemia relevant in patients with celiac disease? **World Journal Gastroenterology**, n.17, v.24 p.2841-2944, 2011.

50. AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION. AGA Institute medical position Sstatement on the diagnosis and management of celiac disease. **Gastroenterology**, v.131, p. 1977-1980, 2006.

6 CONCLUSÕES

Verificou-se que os pacientes celíacos apresentaram ingestão maior de colesterol dietético do que os indivíduos do grupo de comparação. Além disso, uma grande proporção de pacientes celíacos não atingiu as recomendações de ingestão das vitaminas avaliadas, principalmente ácido fólico.

A comparação entre os grupos evidenciou que as mulheres celíacas apresentaram maiores concentrações sérica de colesterol total e triglicerídeos do que as mulheres do grupo de comparação. Em contrapartida, os pacientes celíacos apresentaram menor concentração sérica de ácido fólico.

Apesar de não ter sido observado alto consumo de lipídios na população estudada, nem um desbalanço no consumo dos ácidos graxos ω -6 e ω -3, a análise da composição de ácidos graxos da membrana dos eritrócitos revelou um perfil desfavorável de ácidos graxos nos pacientes celíacos, com a presença de maiores concentrações de ácidos graxos ω -6 total, principalmente do ácido linoléico, e concentrações reduzidas de EPA e DHA, refletidas pelos baixos valores obtidos no índice ω -3, principalmente nas mulheres celíacas.

Ainda, encontrou-se uma alta proporção de pacientes celíacos com concentrações séricas elevadas de homocisteína.

Assim, em conclusão, este estudo demonstrou que a DLG está associada a deficiências nutricionais relacionadas ao desenvolvimento de fatores de risco para as DCV, o que sugere que a inclusão da DLG no cotidiano destes pacientes deve ir além da exclusão dos alimentos que contém glúten e inclusão de seus substitutos, mas basear-se principalmente na qualidade dos nutrientes que esta dieta irá fornecer aos pacientes.

7 APÊNDICES**APÊNDICE A – Comitê de ética em pesquisa com seres humanos**

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
Campus Universitário - Viçosa, MG - 36570-000 - Telefone: (31) 3899-1269

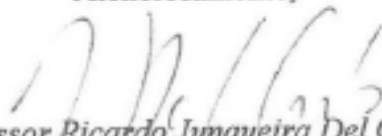
Of. Ref. Nº 146/2011/Comitê de Ética

Viçosa, 10 de outubro de 2011.

Prezada Professora:

Cientificamos V. S^a. de que o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, em sua 7^a Reunião de 2011, realizada nesta data, analisou e aprovou, sob o aspecto ético, o projeto intitulado *Avaliação nutricional dos fatores de risco cardiovascular e da microbiota intestinal de pacientes adultos com doença celíaca*.

Atenciosamente,


Professor Ricardo Junqueira Del Carlo
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Vice-Presidente em exercício

Professora
Maria do Carmo Gouvêia Pelúzio
Departamento de Nutrição e Saúde

/rhs.

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido



Universidade Federal de Viçosa
Departamento de Nutrição e Saúde
Programa de Pós Graduação em Ciência da Nutrição

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Estou ciente que:

Os procedimentos que serão adotados no trabalho “**Perfil Nutricional, Adequação Dietética e Marcadores Bioquímicos em Pacientes Adultos com Doença Celíaca**” de autoria de Tatiana do Nascimento Campos, Flávia Xavier Valente e Luís Fernando Moraes e orientação da Prof. Dra. Maria do Carmo Gouveia Peluzio constam da aplicação de questionários para obtenção de informações relacionadas à caracterização, atividade física e hábitos alimentares, de avaliações antropométricas não invasivas (peso, estatura, bioimpedância e densitometria óssea) e invasivas (coleta de sangue).

- Como participante do estudo, não serei submetido a nenhum tipo de intervenção que possa causar danos à minha saúde, visto que as condutas a serem adotadas objetivam a promoção da mesma e são respaldadas na literatura científica.

- A minha participação é voluntária, e as informações obtidas são sigilosas e facultado a mim o afastamento do estudo se eu assim desejar, sem a necessidade de justificativa e sem que haja nenhum tipo de constrangimento ou pressão contra minha vontade.

- Minha participação neste estudo não é remunerada.

- Os dados obtidos estarão disponíveis para a equipe envolvida na pesquisa e poderão ser publicados com a finalidade de divulgação das informações científicas obtidas, sem que haja identificação das pessoas que participaram do estudo.

- Se houver descumprimento de qualquer norma ética poderei recorrer ao Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa. De posse de todas as informações necessárias:

Eu, _____ concordo em participar da pesquisa de acordo com os termos listados acima.

Viçosa, ____/____/____

Assinatura Voluntário

Assinatura pesquisador

APÊNDICE C – Questionário Geral**QUESTIONÁRIO DE PESQUISA**

Nome: _____ Sexo: () F () M

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Raça: _____

Telefone: _____ Celular: _____ Atividade profissional: _____

Dados sócio-econômicos

Até que ano estudou? _____

Classe Social (Questionário ABEP)**Quantidades de itens**

	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	Analfabeto / Até 3a. Série Fundamental	0
Primário completo / Ginásial incompleto	Até 4a. Série Fundamental	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	Fundamental completo	2
Colegial completo / Superior incompleto	Médio completo	4
Superior completo	Superior completo	8

Classificação

A1 (42 – 46); A2 (35 – 41); B1 (29 – 34); B2(23 – 28); C1(18 – 22); C2(14 – 17);

D(8 – 13); E (0 – 7)

História social

Você faz uso de bebidas alcoólicas? () Não () Sim Qual tipo? _____

Quantidade: _____ Qual a frequência? _____

Fumante () Não () Sim nº de cigarros por dia: _____ Já foi fumante? () Não () Sim

Parou faz quanto tempo? _____

Com que frequência você se expõe ao sol? (*roupas leves com braços e pernas descobertos ao ar livre. Ex: caminhada, ida ao comércio, passeio com cachorro, transporte de bicicleta*)

() diariamente () menos de 2x /semana () mais de 2x/semana

Por quanto tempo você fica exposto ao sol? () Menos de 15 min () Mais de 15 min

Faz uso de protetor solar diariamente? () Não () Sim

Histórico da Doença Celíaca

Diagnóstico da DC feito em ____/____/____ com ____ anos

Exames realizados: sorologia () HLA-DQ2/DQ8 () Biópsia () Sintomas ()

Quantas biópsias? _____ Data da última biópsia ____/____/____

Parente com doença celíaca: () Não () Sim Quem: _____

Sintomas antes do diagnóstico: () Não () Sim Quais: _____

Quanto tempo apresentou sintomas até o momento do diagnóstico: _____

Apresentou variação de peso após diagnóstico? () Não () Sim Quanto? _____

Quanto tempo faz tratamento com DLG? ____ Acompanhamento da DLG: () Não () Sim

Qual profissional acompanha? _____ Frequência: _____

Apresenta sintomas com DLG () Não () Sim Quais:

() irritabilidade exagerada () diarreias prolongadas () intestino preso

() excesso de gases () barriga inchada () dor de barriga

() cansaço exagerado () dores nas juntas () aftas repetidas

() anemia resistente () dermatites () depressão

Quando consome glúten, quais sintomas você apresenta: _____

História Clínica

Apresenta alguma outra doença ou outro problema de saúde além da DC?

Diabetes	(S)	(N)	Tempo:
Hipertensão	(S)	(N)	Tempo:
Dislipidemia	(S)	(N)	Tempo:
Infarto	(S)	(N)	Tempo:
Derrame	(S)	(N)	Tempo:
Câncer	(S)	(N)	Tempo:
Tireóide	(S)	(N)	Tempo:
Depressão	(S)	(N)	Tempo:
Doença ginecológica	(S)	(N)	Qual/Tempo:
Doença hepática	(S)	(N)	Qual/Tempo:

Apresenta história na família de doença cardiovascular? () Não () Sim

Quem? _____

Faz uso de algum medicamento/suplemento regularmente? () Não () Sim

Quais? _____

Para mulheres acima de 45 anos

Menopausa () Não () Sim () Reposição hormonal () Não () Sim

Hábitos Alimentares

Apresenta alguma alergia a alimentos que não contem glúten? () Não () Sim

Quais: _____

Faz algum outro tipo de restrição dietética que lhe obriga a reduzir ou eliminar algum alimento? () Não () Sim Quais?

() intolerância à lactose () intolerância à sacarose () vegetariana () redução de peso

Outras: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Data	Peso (kg)	Estatura (m)	PC (cm)	PQ (cm)

PRESSÃO ARTERIAL

	Medida 1	Medida 2	Medida 3
Hora			
PAS			
PAD			
Avaliador			

APÊNDICE D – Questionário de Atividade Física (IPAQ)

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADES FÍSICAS - IPAQ

Nome: _____

1a - Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades vigorosas por pelo menos 10 min contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar bastante ou aumentem muito sua respiração ou batimentos do coração.

Dias _____ por semana () nenhum

1b – Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 min contínuos, quanto tempo total você gasta fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

2a – Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades moderadas por pelo menos 10 min contínuos, como, por exemplo, pedalar leve ou na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem moderadamente sua respiração ou batimentos cardíacos (por favor não inclua caminhada).

Dias _____ por semana () nenhum

2b – Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 min contínuos, quanto tempo total você gasta fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

3a – Em quantos dias da semana normal, você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em cãs no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por semana () nenhum

4a – Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou na faculdade durante o tempo livre, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentando ou deitando assistindo televisão.

Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia de semana?

Horas: _____ Minutos: _____

4b – Quanto tempo por dia você fica sentado no final semana?

Horas: _____ Minutos: _____

APÊNDICE E – Questionário alimentar**QUESTIONÁRIO ALIMENTAR****Probióticos:**

Consome regularmente algum desses produtos abaixo:

- () Leite fermentado: qual? _____ Frequência: _____
 () Iogurte com lactobacilos: qual? _____ Frequência: _____
 () Suplementos de fibras: qual marca? _____ Frequência: _____

Sal

Faz uso de saleiro à mesa? () Não () Sim. Quais preparações? _____

Como tempera a salada? _____

Quanto compra de sal por mês? _____

Acúcar:

Faz uso de açúcar de adição? () Não () Sim. Quais preparações? _____

Quanto compra de açúcar por mês: _____

Consome doce e sobremesas? () Não () Sim. Quantas vezes na semana? _____

Gorduras:

() Banha. Quanto compra por mês? _____

() Óleo vegetal. Quanto compra por mês? _____

() Manteiga/Margarina. Quanto compra por mês? _____

() Creme de Leite. Quanto compra por mês? _____

() Maionese. Quanto compra por mês? _____

Com que frequência consome frituras? _____

Com que frequência consome peixes ricos em Omega-3 (cavala, arenque, sardinha, salmão, atum, truta e bacalhau)? _____

Com que frequência consome hortaliças refogadas? _____

Com que frequência consome hortaliças cruas? _____

APÊNDICE F – Questionário de avaliação da adesão à DLG**Questionário de Avaliação da Adesão à DLG**

1) Você consome glúten voluntariamente?

- () Não (vá para a questão 2)
 () Sim, uma porção inteira (**Score 0**)
 () Sim, < do que 1 porção inteira e frequentemente (**Score 0**)
 () Sim, < do que 1 porção inteira e raramente (**Score 1**)

2) Quando você realiza as refeições fora de casa, você diz à pessoa que está cozinhando sobre a sua doença?

- () Não (**Score 2**) () Sim (vá para questão 3)

3) Você verifica nos rótulos dos produtos industrializados a presença de glúten?

- () Não (**Score 2**) () Sim (vá para a questão 4)

4) Você só consome produtos que apresentem no rótulo a observação: **NÃO CONTÉM GLÚTEN?**

- () Não (**Score 3**) () Sim (**Score 4**)

SCORE 1: não seguem DLG rigorosamente

SCORE 2: seguem a DLG com erros

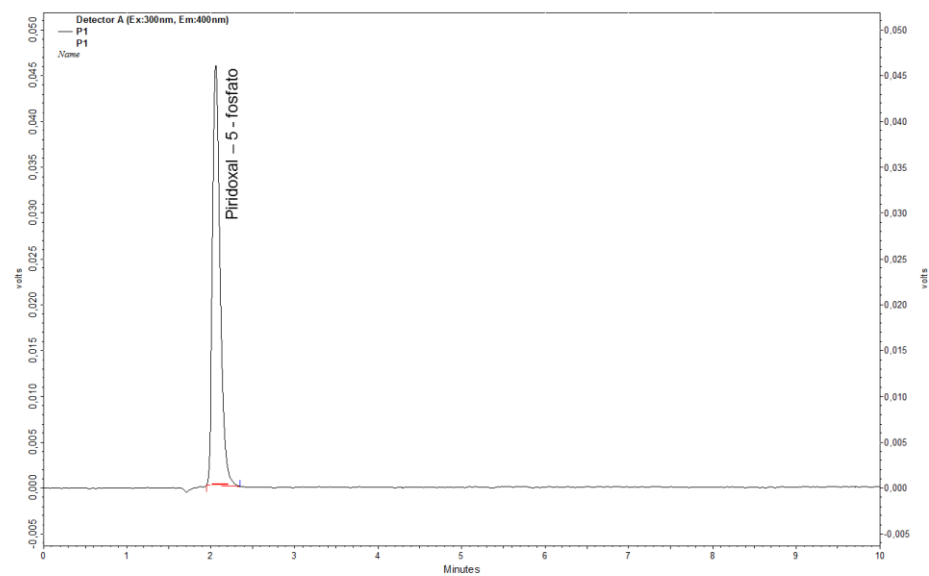
SCORE 3 e 4: DLG estrita

Como você considera sua aderência à dieta livre de glúten

- () Excelente (consome glúten pouco menos do que 3 vezes por ano)
 () Boa (consome glúten 1 vez por mês)
 () Razoável (consome glúten 2-3 vezes por mês)
 () Ruim (consome glúten 1 a 2 vezes por semana)
 () Muito ruim (consome glúten mais do que 2 vezes por semana)

APÊNDICE G – Perfis cromatográficos das vitamin analisadas

A.



B.

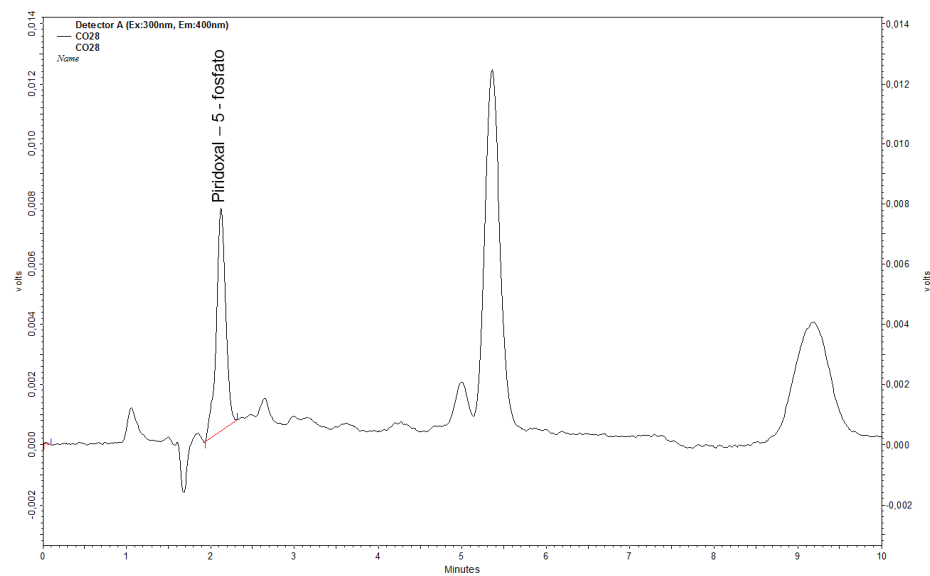


Figura 1. Perfis cromatográfico da análise de padrão de piridoxal 5'- fosfato (A) e em plasma humano (B) por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

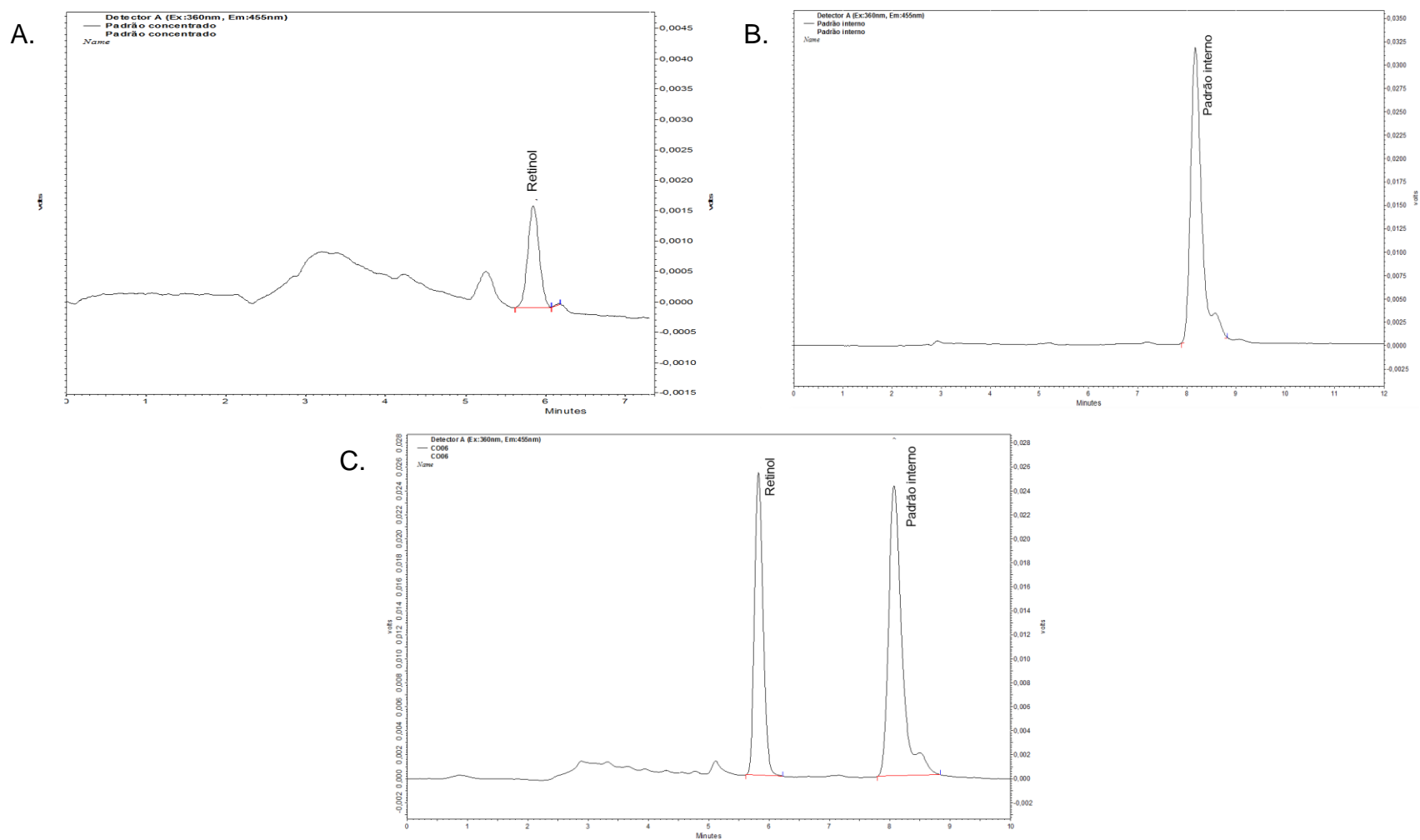


Figura 2. Perfis cromatográficos da análise de padrão de retinol (acetato de retinol) (A), de padrão interno (acetato de retinil) (B) e em plasma humano (C) por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

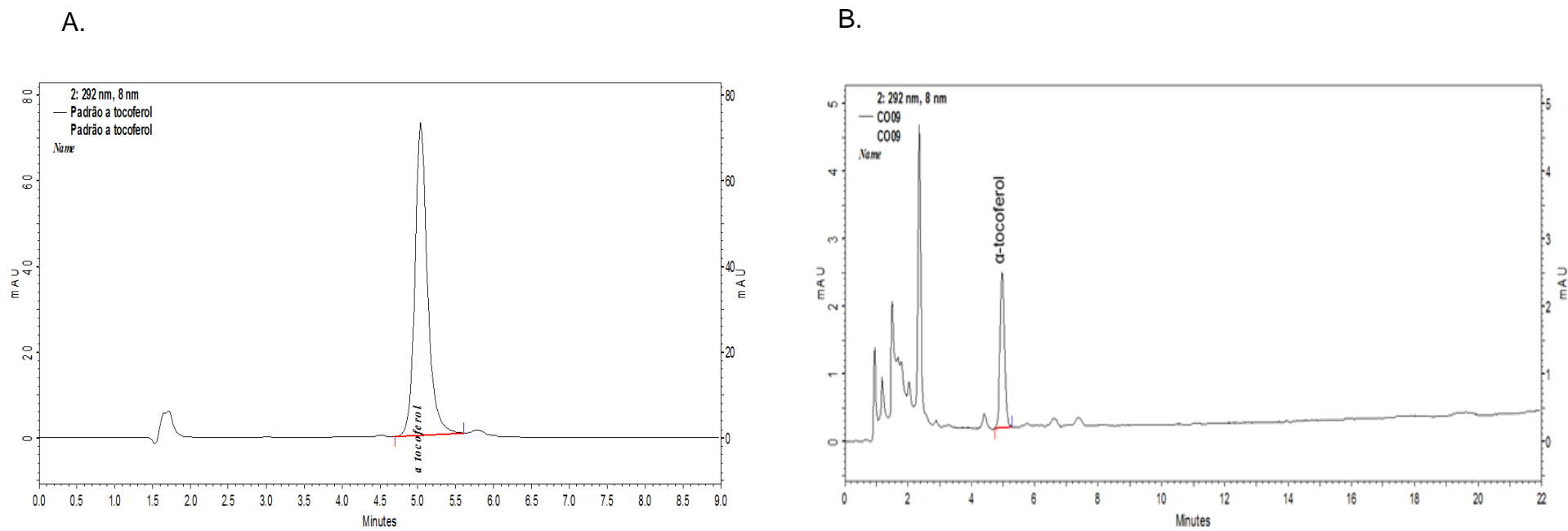
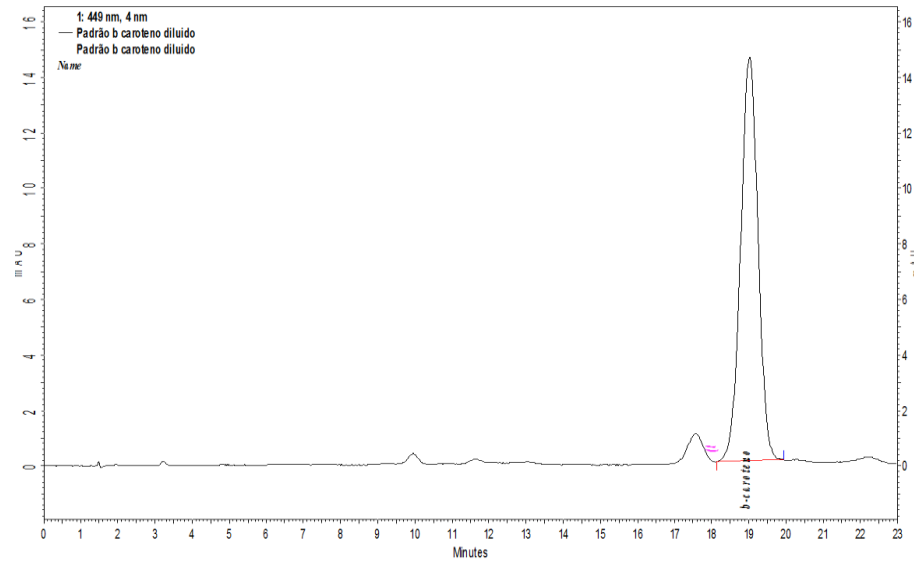


Figura 3. Perfis cromatográfico da análise de padrão de α -tocoferol (acetato de α -tocoferol) (A) e em plasma humano (B) por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

A.



B.

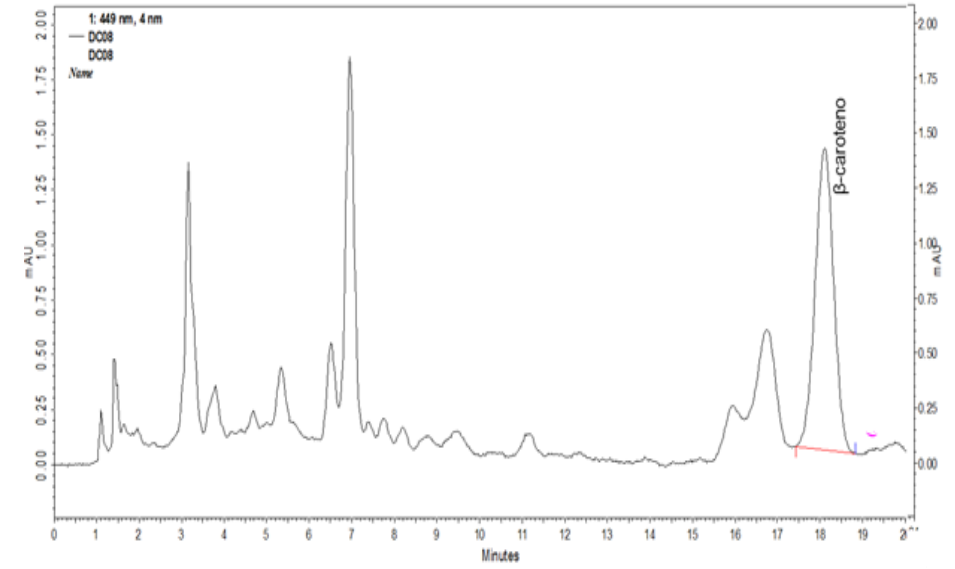


Figura 4. Perfis cromatográfico da análise de padrão de β -caroteno (A) e em plasma humano (B) por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

APÊNDICE H - Instruções para preenchimento dos registros alimentares



Universidade Federal de Viçosa
Departamento de Nutrição e Saúde
Programa de Pós Graduação em Ciência da Nutrição



Consumo Alimentar



Registro Diário

Nome: _____

Código: _____

Por favor, mantenha este registro diário com você durante todo o tempo e utilize-o para registrar todos os ALIMENTOS e BEBIDAS que você consumir durante o dia e à noite.

Pedimos que você forneça o máximo possível de informações, pois isso possibilita maior precisão na avaliação da sua dieta.

Escreva TUDO o que você **comer ou beber** imediatamente após cada refeição ou lanche, durante todo o dia. Inclua nas anotações balas, doces, sobremesas, temperos, molhos, farinhas, etc);

Especifique o máximo possível, as QUANTIDADES dos alimentos e preparações consumidos, baseada nos utensílios da sua casa. Por exemplo: 1 colher de sopa cheia de arroz, metade de um pão francês, 2 pontas de faca de manteiga, 1 copo “tipo requeijão” de suco, etc;

Escreva como os alimentos foram preparados: FRITO, ASSADO, REFOGADO, GRELHADO, COZIDO, et;.

Inclua TUDO que for adicionado nos alimentos (açúcar no cafezinho, sal na carne, azeite na salada, margarina no pão, etc) e suas QUANTIDADES;

Escreva também os horários das refeições e lanches;

Por favor, não altere seu consumo usual de alimentos ou bebidas a fim de que o registro represente verdadeiramente a sua dieta atual;

A parte “comentários” no final serve para que você possa registrar qualquer fato relativo ao seu consumo que considere importante.

Caso você tenha alguma dúvida para preencher o registro, por favor, ligue para nós: 3899-2111 (laboratório) ou 8860-5262 (Tatiana); 8662-0687(Flávia) ou 8749-5485 (Luis Fernando). Estamos a sua inteira disposição!

Muito Obrigada!

APÊNDICE I – Formulário de retorno dos resultados aos pacientes



UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E SAÚDE
Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição
Tel.: 031 3899 2111 e-mail: tatiana.campos@ufv.br

Resultado das Avaliações Realizadas no Projeto Celíacos

Nome do Paciente

1. Avaliação da Composição Corporal pelo DEXA e Bioimpedância

Peso: ___ Kg Estatura: ___m IMC: ___kg/m² Classificação: _____

Gordura corporal: ___% do peso corporal em gordura = ___Kg.

Ideal até ___% do peso corporal em gordura = ___Kg

Massa magra = ___% do peso corporal / Tecido ósseo = ___% do peso corporal

Taxa metabólica basal: _____Kcal

2. Circunferência da cintura e relação cintura-quadril

- Medida da Cintura: ___cm = classificação
- Medida do Quadril: ___cm
- Relação cintura/quadril: ___cm = classificação

A medida da cintura e quadril são utilizadas para verificar obesidade, uma vez que demonstram onde a gordura está acumulada. A forma como a gordura corporal se distribui pelo corpo representa um importante indicador de saúde. Assim, quem apresenta a medida da cintura aumentada apresenta maior acúmulo de gordura na região abdominal, o que representa risco maior de desenvolver doenças metabólicas e cardiovasculares. Indivíduos que apresentam maior acúmulo de gordura na região do quadril apresentam risco maior de desenvolver artrose e varizes, além de doenças metabólicas, porém esta não apresenta um valor de referência.

De forma simplificada, indivíduos do sexo masculino devem manter a circunferência da cintura abaixo de 102cm, sendo que o ideal seria um valor inferior a 94cm e no caso das mulheres, recomenda-se um valor abaixo dos 88cm, sendo um valor inferior a 80cm ideal.

A relação cintura quadril, que é obtido pela divisão da medida da cintura pela medida do quadril e define a existência de riscos metabólicos quando encontra-se maior do que 1,0 no homem e 0,85 na mulher.

3. Densitometria óssea pelo DEXA

() normal () alterado

“O resultado da densitometria óssea não apresentou alterações, refletindo uma boa saúde óssea” ou “o resultado da densitometria óssea apresentou alterações em relação a sua saúde óssea do fêmur. Porém, estes resultados não apresentam um diagnóstico. Recomendamos que procure um médico especialista e leve o resultado deste exame, que se encontra em anexo, para que o mesmo faça uma avaliação completa e oriente tratamento”.

4. Avaliação dietética

Nutriente	Média de consumo	Recomendação
Energia (Kcal)		2500
Carboidratos (g)		50-60%
Proteínas (g)		15-20%
Lipídios (g)		Até 30%
Colesterol (mg)		200mg/dia
Gordura Saturada (g)		<7% vet
Gordura Monoinsaturada (g)		<20% vet
Gordura Poliinsaturada (g)		<10% vet
Fibras (g)		20-30g/dia
Vitaminas		
A (RE)		900
D (mcg)		5,0
B6 (mg)		1,3
B12 (mcg)		2,4
C (mg)		90
E (mg)		15
Folato (mcg)		400
Minerais		
Cálcio (mg)		1000
Ferro (mg)		8,0
Sódio (mg)		2400

Comentários sobre a dieta (exemplo):

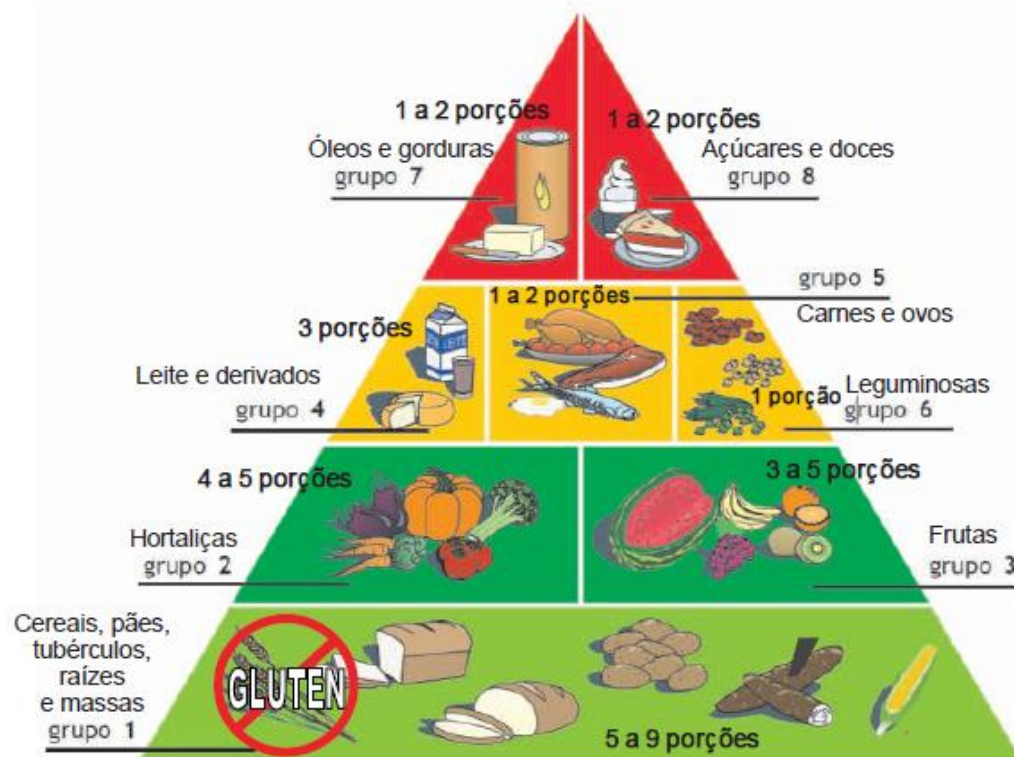
“Ao fazermos a análise da dieta foi possível observar que há um consumo muito alto de energia apesar da boa proporcionalidade de carboidratos, proteínas e lipídios. Este consumo elevado, associado a pouca atividade física pode levar ao quadro de sobrepeso/obesidade, além de desbalanços metabólicos que favorecem o aparecimento de doenças cardiovasculares. Além disso, o consumo de sódio está bastante elevado o que, isoladamente, favorece o desenvolvimento de pressão arterial. Apesar de todos os exames bioquímicos estarem bons, a prevenção deve ser iniciada o mais cedo possível para que complicações não apareçam. Com isso, recomendamos a redução do volume de alimentos ingeridos, principalmente os altamente calóricos com substituição por alimentos menos calóricos e mais saudáveis, como vegetais e frutas”.

Qualquer dúvida, estamos à disposição!

Obrigada por participar da nossa pesquisa!

APÊNDICE J – Folder para pacientes celíacos

A pirâmide alimentar também deve ser seguida pelos celíacos, fazendo a adequação e substituindo as fontes de glúten por outros alimentos.



*Dicas Iniciais
de
Alimentação Saudável
na
Doença Celíaca*

Para mais informações sobre Doença Celíaca, visite o site da
Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil - FENACELBRA:
www.doencaceliaca.com.br

Selma Menezes Dias dos Santos
Nutricionista

Alimentação Saudável Doença Celíaca

A dieta celíaca deve ser isenta em glúten para evitar reações como mal estar, vômitos, dermatite, depressão, constipação ou diarreia, artrite etc.

O Glúten não é um nutriente essencial para a manutenção da saúde, portanto, sua exclusão da dieta não implica em problemas para o organismo. A exclusão de alimentos com glúten deve ser suprida pela substituição por alimentos do mesmo grupo, mas confeccionados com cereais permitidos, que tomam a receita sem glúten semelhante em valor nutricional à com glúten.

Substitua o trigo, centeio, cevada, aveia e malte por arroz integral, trigo sarraceno, quinua, soja, milho e tubérculos como a batata, a mandioca e o inhame.

A alimentação celíaca deve ser composta com frutas e hortaliças de todos os tipos, pois além de serem ricas em fibras, oferecem vários minerais e vitaminas que auxiliam na manutenção do bom funcionamento do organismo.

Aumente o consumo de frutas oleaginosas como nozes e castanhas e também de óleos de linhaça e gergelim, azeite de oliva extra virgem.

Prefira carnes magras e opte pela ingestão de carnes brancas (peixes e aves).

Ingira bastante líquido durante o dia, de preferência água (1,5 litros a 2 litros/dia).

Dicas importantes:

Ao fazer as suas compras, fique atento aos rótulos e embalagens dos alimentos. Leia a sua composição. Por lei federal a indústria brasileira deve mencionar nas embalagens dos produtos se o mesmo contém ou não contém glúten.

Fique alerta a cada ingrediente da composição do alimento industrializado, mesmo que na embalagem conste a inscrição "Não contém glúten". Pode haver enganos (nesse caso entre em contato com o SAC da empresa para tirar a dúvida ou comunicar o erro na rotulagem).

Observe também o local onde o alimento sem glúten está armazenado no supermercado, pois não deve ficar próximo a alimentos com glúten, por risco de algum tipo de contaminação, seja pelo ar, por pacotes furados que estejam na prateleira ou outros motivos.

Lave a embalagem antes de abri-la para o consumo.

Não prepare alimentos sem glúten com os mesmos utensílios e no mesmo ambiente que alimentos com glúten são preparados, pois para contaminação cruzada são necessários apenas minúsculos traços de glúten.



Existem hoje em dia lojas e indústrias especializadas em alimentos sem glúten, o que auxilia o celíaco a não tornar a sua dieta monótona. Mas a criatividade para elaborar novas receitas e a comunicação com outros celíacos e profissionais da saúde são também importantes fatores para a manutenção de uma dieta saudável.



Farinhas alternativas

Preparação I

1kg de farinha de arroz ou creme de arroz

330g de fécula de batata

165g de araruta

Misturar tudo e guardar em potes tampados

Preparação II

3 xícaras de farinha de arroz ou creme de arroz

1 xícara de fécula de batata

½ xícara de polvilho doce

Misturar tudo e guardar em potes tampados

Use essas misturas de farinhas para preparar pães, bolos, massas, tortas etc.

APÊNDICE K – Folder para indivíduos do grupo GCO

☆ Evite pular refeições. Faça no mínimo 3 refeições grandes (café da manhã, almoço e jantar) 2 lanches.

☆ Utilize óleo vegetal para preparar as refeições.

☆ Consuma doces, frituras, refrigerantes e bebidas alcoólicas esporadicamente.

☆ Dê preferência a preparações assadas, cozidas, ensopadas, refogadas ou grelhadas.

☆ Prefira as carnes magras, brancas ou vermelhas.

☆ Retire a gordura visível dos alimentos e a pele das aves.

☆ Varie a escolha dos alimentos ao longo do dia e durante a semana. Quanto mais colorida a refeição, mais saudável e nutritiva ela será!

☆ Escolha leite e derivados semidesnatados ou desnatados.

☆ Tenha uma alimentação rica em fibras: consuma diariamente

frutas com casca e/ou bagaço, vegetais folhosos, cereais integrais associado a ingestão de líquidos.

☆ Não pule os horários das refeições e tenha horários regulares para se alimentar.

☆ Evite fumar!

Lembre-se!

Uma alimentação saudável aliada à prática de exercícios físicos regulares é essencial para evitar doenças, viver bem e com saúde!



Universidade Federal de Viçosa
Departamento de Nutrição e
Saúde

Elaborado por: Flávia Xavier Valente,,
Fernanda Drummond, Luisa C.P. Penido,
Maria do Carmo G. Peluzio, Sônia M.M.
Ribeiro

Viçosa - 2009

Alimentação Saudável



**Você sabe como
alimentar-se
bem?**

Alimentação Saudável

O que é?

A alimentação saudável é entendida como aquela que faz bem, promove a saúde e previne doenças.

O segredo de uma refeição saudável está na **variedade** de alimentos e na **combinação** entre eles

ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL É:

colorida

saborosa

equilibrada

variada

não é cara

Pirâmide Alimentar



☆ É importante comer alimentos de todos os grupos, todos os dias.

☆ Nenhum grupo de alimentos é mais ou menos importante que o outro. Cada um fornece diferentes nutrientes importantes para o bom funcionamento do nosso corpo.

☆ Consuma mais alimentos dos grupos da base ou próximos a base da pirâmide e em menor quantidade os alimentos do topo ou próximos ao topo da pirâmide.

Dicas para ter uma alimentação nota 10

☆ Procure fazer suas refeições com a família ou com os amigos, apreciando sempre o momento e o sabor os alimentos;

☆ Evite comer em frente a televisão. Faça suas refeições em ambiente tranquilo e mastigue devagar. Aprecie sua refeição sem pressa.

☆ Procure conhecer e valorizar os alimentos da sua região.

☆ Inclua frutas, verduras e legumes em suas refeições. Escolha as frutas, legumes e verduras da época.

☆ Leia os rótulos dos alimentos e na escolha aqueles com baixa quantidade de gordura saturada, gordura trans, colesterol, sódio e açúcar.

☆ Beba dois litros de água por dia

