

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**SÍNDROMES DE MÁ ABSORÇÃO INTESTINAL ASSOCIADAS À FIBROSE
CÍSTICA E DOENÇA CELÍACA E A SUA RELAÇÃO COM O DÉFICIT
ESTATURAL EM CRIANÇAS**

Neide Cristina da Silva Borges e Ana Luiza do Nascimento de Almeida

Professor (a): Ana Lúcia Ribeiro Salomon



Brasília, 2021

RESUMO

O crescimento adequado é um indicador de saúde da criança. A baixa estatura, entretanto, vem se tornando uma das queixas mais frequentes em consultórios pediátricos, tornando-se necessário um diagnóstico diferencial. A baixa estatura pode ser uma importante manifestação de algumas doenças inflamatórias intestinais, como a doença celíaca (DC) e a fibrose cística (FC). Este estudo teve por objetivo relacionar essas duas síndromes de má absorção intestinal e o déficit estatural em crianças de até 10 anos por meio de uma revisão integrativa da literatura. A má absorção intestinal leva a um menor aporte de nutrientes, o que está diretamente relacionado com o desenvolvimento da criança. Uma absorção inadequada pode levar a um atraso no crescimento. A FC e a DC estão diretamente relacionadas à desnutrição causada pela má absorção intestinal. A dificuldade em atingir o peso causada pela baixa disponibilidade de nutrientes para o corpo traz como consequência uma desnutrição sustentada que pode impedir o crescimento infantil. Quando a intervenção nutricional é feita ainda precocemente, estas crianças têm grandes chances de desenvolver uma estatura normal para a idade até os 10 anos. Para que este suporte nutricional possa ser oferecido a tempo, se faz necessário o diagnóstico precoce. Uma vez diagnosticado ainda em fase neonatal, a intervenção nutricional precoce traz uma possibilidade de desenvolvimento tanto nutricional, quanto estatural e de peso normais para a idade até os 10 anos.

Palavras-chave: má absorção intestinal. Síndromes de má absorção. Desnutrição proteico-calórica. Doença celíaca. Fibrose cística. Crianças.

INTRODUÇÃO

É possível afirmar que praticamente todos os nutrientes ingeridos por meio da alimentação são absorvidos no intestino. No intestino, essa absorção acontece através de uma camada epitelial pela qual é formada a pequena e grande mucosa intestinal. O intestino possui especializações anatômicas, funcionais e histológicas em todo o seu percurso, especializações estas que são responsáveis pelo transporte equilibrado de nutrientes que acontecem através de mecanismos tanto passivos quanto ativos (KIELA; GHISHAN, 2016).

Pode se definir má absorção intestinal como a absorção prejudicada de nutrientes, que pode ser causada por qualquer interrupção no processo de absorção normal. A doença de Crohn, a doença Celíaca, a intolerância à lactose e a síndrome do intestino curto são exemplos de desordens que causam a má absorção, assim como a ressecção do intestino delgado, o supercrescimento bacteriano do intestino delgado, a doença de Whipple, a enterite actínica e a anemia perniciosa (CLARK; JOHNSON, 2018).

A baixa estatura vem se tornando uma das queixas mais frequentes em consultórios pediátricos, tornando-se necessário um diagnóstico diferencial, e na maioria das vezes não necessita de nenhuma intervenção médica, pois se enquadra dentro da normalidade. É de conhecimento geral que o crescimento é um indicador de saúde da criança. Toda e qualquer variação anormal neste indicador pode significar, ou não, a manifestação de uma doença instalada no organismo da criança. As doenças inflamatórias dissabsortivas têm causado problemas de baixa estatura em crianças muito antes de apresentar qualquer tipo de manifestação gastrointestinal (OLIVEIRA et al., 1998).

Raramente a baixa estatura é apresentada como queixa principal em caso de alguma doença sistêmica instalada. Nestes casos os sintomas da doença de origem vêm primeiro como consequência de um problema principal. Doenças inflamatórias intestinais como a doença celíaca, doença de Crohn e retocolite ulcerativa, têm a baixa estatura como sua principal manifestação. Os fatores nutricionais são de extrema importância para o desenvolvimento da criança, tanto cognitivo quanto estatural, podendo causar algumas deficiências específicas de micronutrientes ou, até sobrepeso e obesidade de forma eventual, por este motivo deve-se dedicar uma atenção especial às terapias nutricionais para o tratamento de tais doenças (SANTOS; SILVA; SANTANA, 2014).

Segundo Firminha e Lopes (2011), a FC está presente em cerca de 30 mil crianças e adultos nos EUA e 70 mil portadores da doença no mundo todo. Sua proporção varia de acordo com cada país e ou região. Sugere-se que a FC seja consideravelmente comum, porém ainda subdiagnosticada em todo o mundo. Conforme estudo de Raskin, a incidência de FC no Brasil, é de 1 em cada 7.358 nascidos vivos. O estudo feito em cinco estados do Brasil, sendo eles Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo e Minas Gerais, encontrou uma grande variação da prevalência da FC. Essa variação encontrada foi atribuída ao grau de miscigenação no país, o que torna o estudo da relação entre a FC e o déficit estatural causado pela desnutrição resistida em crianças relevante. Uma vez que o diagnóstico precoce é extremamente importante para que o acompanhamento e intervenção nutricional subsequente, é necessário que seja feita em tempo oportuno em um centro de referência específico.

A prevalência de DC no mundo é de 1% da população, ou seja, a cada grupo de 100 pessoas 1 é portadora da doença. No Brasil ainda não temos nenhum estudo multicêntrico, a fim de determinar a prevalência da DC. Segundo estudo feito por Bastos (2016), pesquisas

existentes realizadas em vários municípios do país, apresentam um panorama parcial de prevalência. De acordo com a tabela:

| <p align="center">“Pesquisa de Polimorfismo HLA e Não HLA em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 1 e com Doença Celíaca”</p> <p align="center">MARÍLIA DORNELLES BASTOS Tese de Doutorado Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul Faculdade de Medicina Porto Alegre, Brasil - 2016</p> | | | | | |
|--|------------------|---|------------------------------|---|--|
| <p align="center">Estudos de Prevalência de Doença Celíaca no Brasil</p> | | | | | |
| Autor / ano | Estado | Prevalência | % | População estudada | Exames |
| Gandolfi, et al 2000 | Distrito Federal | 1/681 | 0,15% | 2084 doadores de sangue | AGA IgA e IgG EMA IgA Biópsia |
| Pratesi, et al 2003 | Distrito Federal | Adultos=2,11/1000 Crianças=5,44/1000 | 0,21% 0,54% | 4.405 adultos e crianças | EMA-IgA Biópsia |
| Melo, et al 2006 | São Paulo | 1/273 | 0,36% | 3000 adultos doadores | TTG- IgA EMA Biópsia |
| Pereira, et al . 2006 | Paraná | 1/417 | 0,23% | 2086 adultos doadores | TTG-IgA EMA-IgA Biópsia |
| Oliveira, et al. 2007 | São Paulo | 1/214 | 0,46% | 3000 adultos doadores | TTG IgA Biópsia |
| Crovella, et al. 2007 | Pernambuco | 9/1074 | 0,84% | 1074 universitários / baixa renda assintomáticos | TTG - IgA e IgG+ HLA Biópsia |
| Brandt, et al .2008 | Pernambuco | 15/831 | 1,94% | 831 crianças e adolescentes (2 a 18 anos) | TTG + EMA (sorologia) |
| Modelli, et al.2010 | Distrito Federal | 5/214 | 2,3% | 214 crianças sintomáticas de 12 a 36 meses | EMA-IgA TTG-IgA AGA-IgG e IgA HLA+ Biópsia |

AGA: Anticorpo Antigliadina; AGA-Deam: Antigliadina Deamidada; EMA: Antiendomíio; TTG: Transglutaminase;; IgA: Imunoglobulina A; IgG: Imunoglobulina G; HLA: Human leukocyte antigen / Antígeno leucocitário humano.

Fonte: (BASTOS, 2016)

A despeito do conteúdo apresentado acima, DC e FC não estão no diagnóstico diferencial de baixa estatura. Existem mais estudos que avaliam a baixa estatura relacionada a DC e FC, do que as outras doenças disabsortivas existentes.

Avaliar o crescimento linear de crianças é um fator de extrema importância que envolve saúde e bem-estar da população envolvida, podendo ser considerado um ótimo marcador de desigualdades no quesito desenvolvimento humano. Segundo a Organização

Mundial de Saúde entre os anos de 2000 e 2015, a baixa estatura em crianças menores de cinco anos teve uma redução de 32,7% para 23,2%. Mesmo apresentando este decréscimo, a situação global ainda é considerada preocupante no Brasil. Esta prevalência ainda é bastante observada sobretudo entre os grupos com maior vulnerabilidade. Em um recente inquérito nacional foi possível apurar que 25,7% das crianças indígenas com menos de cinco anos apresentam baixa estatura para a idade. Sendo que na região norte do país a situação é ainda mais grave quando se fala em 40,8% das crianças daquela região. Uma vez que a causa desta baixa estatura pode não estar relacionada tão somente à má nutrição, seria importante um levantamento das reais causas destas deficiências (ORELLANA et al., 2017).

Dentro do contexto atual, sabe-se que a má absorção pode causar deficiência de vários ou de alguns nutrientes específicos, tais como; proteínas, carboidratos, gorduras, vitaminas, e de alguns minerais. O equilíbrio de nutrientes é muito importante para o adulto, e se torna ainda mais para as crianças devido a fase de crescimento, uma vez que a ausência destes nutrientes acarreta vários prejuízos, e um deles é o estatural. Vale ressaltar que o déficit estatural relaciona-se principalmente com a privação crônica de nutrientes, uma vez que a deficiência aguda interfere mais no déficit ponderal.

Quando uma criança tem qualquer problema de desenvolvimento, de crescimento, ou perda de peso, logo se faz associação da falta de algum nutriente e na maioria das vezes relaciona-se esta falta com uma má alimentação ou até mesmo a ausência de alimento.

Este trabalho pretende relacionar as possíveis causas destes déficits estaturais com as doenças disabsortivas doença celíaca e fibrose cística, a fim de minimizar os prejuízos, uma vez que cuidar da alimentação de uma criança com déficit de crescimento em quantidade e qualidade não é suficiente, visto que o problema absorptivo não está diretamente relacionado à falta de ingestão alimentar. Com isto será possível traçar perfis de desnutrição com mais exatidão, pois será possível medir até que ponto deve-se considerar melhor a falta do alimento para uma criança com algum tipo de deficiência de crescimento e ou desenvolvimento.

O déficit estatural em crianças ocorre frequentemente e associá-lo a alguma ou a uma única causa é uma dificuldade comum. Oliveira et al. (1998) discutiram sobre a importância da inclusão da fibrose cística e da doença celíaca no diagnóstico diferencial da baixa estatura. Se facilitado, o diagnóstico pode ser feito mais precocemente, assim como a intervenção, o que aumenta as possibilidades de um desfecho clínico de sucesso (AGENTE, 2016).

A dificuldade em descobrir a etiologia de baixa estatura se deve a diferentes fatores. Esse problema é frequentemente negligenciado pela crença de que ele ocorre devido à genética simplesmente e de que não é de fato um problema. Além disso, o diagnóstico por si só pode ser complexo. Outro fator é que em ambientes carentes, o déficit é muitas vezes associado apenas à desnutrição pela carência de alimentos (OOSTDIJK, 2009).

Dessa forma, espera-se a inclusão da fibrose cística e da doença celíaca no diagnóstico diferencial da baixa estatura e, portanto, aumentar a eficiência desse diagnóstico e facilitá-la. Espera-se também traçar os perfis de desnutrição com mais exatidão e aumentar o sucesso dos desfechos clínicos por meio da intervenção precoce.

Diante do exposto, este estudo teve por objetivo relacionar as síndromes de má absorção intestinal e o déficit estatural em crianças de até 10 anos, além de fazer a delimitação e a caracterização da etiologia da Fibrose Cística e a Doença Celíaca entre as crianças até a idade definida no estudo, e descrever a fisiopatologia da má absorção interferindo no crescimento e desenvolvimento infantil.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

O presente trabalho realizou uma revisão integrativa da literatura sobre a influência das síndromes de má absorção intestinal no déficit estatural em crianças até 10 anos de idade.

Metodologia

Foram utilizados os bancos de dados nacionais BVS e CAPES e as bases de dados PubMed e SciElo para consulta aos artigos científicos. Assim também, para a busca foram utilizados os seguintes descritores em saúde em português (para os bancos de dados nacionais) e sua respectiva tradução em inglês (para os bancos internacionais): má absorção intestinal (*malabsorption*), síndromes de má absorção (*malabsorption syndromes*), desnutrição proteico-calórica (*protein-energy malnutrition*), doença celíaca (*celiac disease*), fibrose cística (*cystic fibrosis*); e crianças (*children*).

Foram utilizados também os operadores booleanos “AND” e “OR” para fazer a soma e o cruzamento dos termos relativos ao intestino e às síndromes de má absorção com o termo

relativo à fase da vida. Foram considerados estudos publicados do ano de 2015 ao ano de 2021, nos idiomas português e inglês.

Análise de dados

Foram incluídos artigos que fizeram relação entre as doenças disabsortivas e o desenvolvimento infantil, levando em consideração a progressão estatural da faixa etária entre 0 e 10 anos e suas relações com a má absorção causada pela fibrose cística (FC) e doença celíaca (DC). Para tanto, foi adotada a seguinte estratégia de busca na literatura: Foram buscados nas bases de dados artigos que contemplassem o descritor “*malabsorption syndrome*”. Nesse sentido, foi adicionado o filtro “*children*”, sendo realizada a busca com a combinação “*children*” AND “*malnutrition*”, acrescida dos descritores “*children*” AND “*malnutrition*” AND “*malabsorption syndromes*” OR “*short bowel syndrome*” OR “*cystic fibrosis*” OR “*protein-energy malnutrition*”.

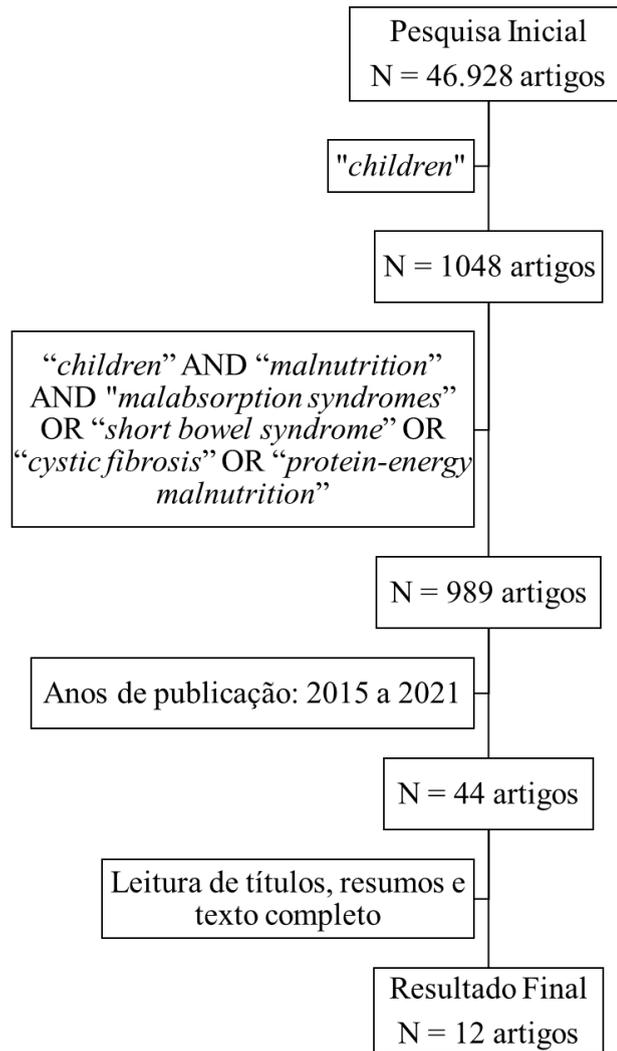
Adicionalmente foi incluído o filtro de período de publicação entre 2015 e 2021, e adicionado um artigo de 2009 e outro de 2011 que faziam parte das referências pesquisadas, pela relevância das publicações. Realizou-se a exclusão a partir da leitura de títulos e resumos, removendo-se os estudos que não relacionaram a má absorção intestinal e o déficit estatural em crianças.

A partir daí os estudos selecionados seguiram para a etapa de leitura crítica e minuciosa e posterior interpretação dos dados. Por fim, foi feita a síntese dos resultados obtidos por todos os trabalhos avaliados.

RESULTADOS

Mediante os critérios de inclusão e exclusão de artigos, foram selecionados 12 artigos para a presente revisão, conforme estratégia de busca apresentada na figura 1.

Figura 1. Organograma de seleção dos artigos



Os principais resultados dos artigos analisados foram apresentados no quadro 1.

Quadro 1. Síntese das principais características e resultados dos artigos analisados (n = 12)

| Autor / ano | Tipo de estudo | Tamanho da amostra | Objetivos do estudo | Resultados mais relevantes |
|------------------------|---|---|---|--|
| HORTENCIO et al., 2015 | Artigo de coorte histórica, através de acompanhamento em um centro de referência em Campinas, SP. Utilizando dados antropométricos e análise de prontuários de pacientes. | 52 pacientes com FC menores de 10 anos. | Avaliar utilizando parâmetros clínicos e laboratoriais, de que forma a fibrose cística afeta o desenvolvimento e o estado nutricional de crianças menores de 10 anos. | Ao nascer, 25% dos pacientes tiveram escores $Z < -2$ de acordo com o índice A/I e 21% tinham escores $---Z < -2$ de acordo com o índice IMC/I. Na primeira consulta, 38% dos pacientes tinham escores $Z < -2$ de acordo com o índice A/I. De acordo com o IMC/I, 40,4% tiveram escores $Z < -2$. No diagnóstico, 32% dos pacientes apresentaram escore $Z < -2$ de acordo com o índice A/I versus 7,7% na antropometria atual. Em relação ao IMC/I, 21% dos pacientes tiveram escores $---Z < -2$ no diagnóstico versus 7,7% na antropometria atual. O estudo apresenta que, 30,8% dos pacientes de acordo com o índice A/I e 23% dos pacientes de acordo com o IMC/I estavam dentro desse intervalo de monitoramento de risco nutricional. |

| | | | | |
|--------------------|-----------------------|------------|--|--|
| | | | | 23,5% dos pacientes apresentaram baixo peso ao nascer e 18,6% eram prematuros. |
| HOMAN, J. G., 2016 | Guia prático | 28 artigos | Promover a identificação precoce e manejo adequado dos fatores que causam a desnutrição. | Absorção inadequada de nutrientes pode levar ao atraso no desenvolvimento infantil. Dentre as causas relacionadas à má absorção citadas no estudo, chama-se atenção para fibrose cística e doença celíaca. Na maioria dos casos, uma velocidade adequada de crescimento pode ser atingida e estabilizada com acompanhamento domiciliar desde que haja um suporte nutricional adequado e apoio familiar. |
| SUE et al., 2018 | Revisão de literatura | 48 artigos | Analisar a adequação nutricional e o desequilíbrio de macro e micronutrientes de dietas sem glúten de crianças com doença celíaca e compará-los com dietas com glúten. | A qualidade da dieta é fundamental para o pleno crescimento e desenvolvimento infantil. Na infância, a probabilidade do consumo excessivo de gordura e insuficiente de fibra, ferro, vitamina D e cálcio é aumentada, independentemente de a dieta conter ou não glúten. Esses desequilíbrios podem ser piorados na dieta sem glúten ou ter implicações mais relevantes em pacientes com DC, como no caso da vitamina D e do cálcio. |

| | | | | |
|------------------------|-----------------------|-------------|---|--|
| | | | | Crianças com DC em uma dieta sem glúten podem ter alterações significativas na ingestão de folato, magnésio, zinco e alimentos de alto índice glicêmico. |
| BROWNELL et al., 2018 | Revisão de literatura | 174 artigos | O estudo tem como objetivo, a abordagem com dieta rica em calorias e gorduras, além da idade, e recomendações de ingestão de energia sexual para indivíduos saudáveis, e a reposição enzimática a fim de melhorar a absorção de gorduras e calorias para pacientes portadores de insuficiência pancreática exócrina, na FC. | Em um estudo longitudinal em andamento, as crianças que foram diagnosticadas por meio de Triagem Neonatal apresentaram maiores percentis de estatura, peso e perímetro cefálico do que crianças diagnosticadas posteriormente. Mesmo as crianças que não estavam abertamente desnutridas tinham escores z de altura e peso mais baixos do que seus irmãos não afetados |
| RATCHFORD et al., 2018 | Revisão de literatura | 53 Artigos | O objetivo desta revisão é fornecer um destaque oportuno dos processos fisiológicos e dados de resultados para apoiar as | Bebês diagnosticados com FC por meio de triagem neonatal e, portanto, introduzidos a terapias nutricionais em uma idade mais precoce, têm maior crescimento do que aqueles diagnosticados mais tarde na primeira infância e na infância. |

| | | | | |
|----------------------|--------------------|---|---|--|
| | | | estratégias de gestão atuais, bem como rever esses próprios princípios. | <p>Bebês com insuficiência pancreática (IP) relacionada à FC terão taxas notáveis de subnutrição e atrofia em 2 anos de idade.</p> <p>Crianças pequenas com FC e IP que recuperaram o peso ao nascer para o escore z de 2 anos após o diagnóstico de FC tiveram melhor função pulmonar aos 6 anos do que aquelas que não recuperaram o nascimento peso-z-score dentro de 2 anos.</p> <p>O uso da terapia mutação específica , que inclui drogas que modificam a função da proteína CFTR defeituosa na FC, são os principais avanços recentes na FC, Ao longo de um período de 48 semanas, este medicamento, em comparação com o placebo, melhorou pontuações para peso e IMC em pacientes com FC acima de 6 anos de idade com pelo menos uma mutação G551D-CFTR.</p> |
| SANTANA et al., 2020 | Estudo transversal | 45 pacientes com 13,4±0,5 anos, sendo 60% do sexo feminino, 60% colonizados por | Verificar associação entre qualidade de vida (QV), capacidade funcional e estados clínico e nutricional em crianças e | Neste estudo, o sexo masculino apresentou maior pontuação na maioria dos domínios do questionário em relação ao sexo feminino, associando menor impacto na QV nos meninos. |

| | | | | |
|---|--------------|---|--|--|
| | | Pseudomonas aeruginosa e 57,8% apresentando pelo menos uma mutação. | adolescentes com fibrose cística (FC). | Em relação às variáveis nutricionais estudadas, houve correlação significativa de fraca a moderada, porém negativa, entre o IMC/I e os domínios relacionados à vitalidade e à emoção, e correlação positiva entre o IMC/I e o domínio peso. O nível da associação variou entre -0,3 (domínio emocional) e -0,5 (domínio vitalidade). Não houve correlação entre a E/I e os domínios do Questionário de Fibrose Cística. |
| SULLIVAN, J. S.; MASCARENHAS, M. R., 2017 | Guia prático | 64 artigos | Orientar profissionais de saúde acerca da prevenção e manejo da desnutrição na fibrose cística | Identificar a fibrose cística precocemente através da triagem neonatal leva à melhora do estado nutricional e do crescimento e diminui exacerbações pulmonares e dias no hospital. O acompanhamento do estado nutricional de pacientes com fibrose cística possibilita identificar o risco de desnutrição e preveni-la. A avaliação multiprofissional é recomendada. As melhores estratégias para manejo da desnutrição incluem aumentar a ingestão calórica por meio de suplementação oral, utilizar estimulantes de apetite, otimizar a terapia de reposição da enzima pancreática e |

| | | | | |
|---------------------|--------------------|--|--|---|
| | | | | avaliar potenciais deficiências nutricionais. A terapia nutricional enteral deve ser discutida e considerada antecipadamente. |
| SIMON et al., 2009 | Estudo transversal | 85 pacientes com fibrose cística entre 6 e 18 anos de idade. | Determinar a relação entre o estado nutricional e a ingestão dietética de pacientes com fibrose cística. | <p>O escore Z P/I e o escore Z E/I tiveram médias iguais a $-0,27 \pm 1,16$ e $-0,24 \pm 1,07$, respectivamente.</p> <p>A importância do estado nutricional em pacientes com FC é bem conhecida e tem sido largamente documentada. O presente trabalho demonstra evidências da associação da ingestão calórica com o estado nutricional, relacionando o perfil dietético como um fator preditor de estatura nesses pacientes.</p> <p>O déficit de estatura para a idade pode representar a presença de desnutrição intra uterina ou a presença crônica de desnutrição. Há evidências de que a redução de altura é mais importante para determinar a sobrevivência do que a redução de peso para estatura na FC.</p> |
| AMORIM et al., 2011 | Artigo de revisão | 35 artigos | Revisar e discutir evidências sobre a avaliação do estado nutricional e as | Os pacientes com FC apresentam estresse oxidativo elevado e deficiência de antioxidantes, sugerindo que a ativação constante do sistema imune contribui para a |

| | | | | |
|-------------------|-----------------------|------------|--|---|
| | | | recomendações para o tratamento nutricional de crianças e adolescentes com fibrose cística | depleção de vitaminas e minerais, predispondo à ocorrência de danos celulares e piora do estado clínico. A perda de peso é reconhecida como o pior marcador no prognóstico da FC e as deficiências nutricionais podem ocorrer em idade precoce. O crescimento normal pode ser alcançado na maioria dos pacientes com dieta hipercalórica, sem restrição lipídica e reposição adequada de enzimas pancreáticas. |
| LAVI et al., 2019 | Revisão de literatura | 78 artigos | Sintetizar o conhecimento atual sobre a prevalência de falha de crescimento em pacientes com FC, e focar nos mecanismos que levam ao crescimento deficiente, na associação de crescimento linear deficiente com função pulmonar reduzida e na terapia com hormônio de crescimento humano | Historicamente, o crescimento linear reduzido e a baixa estatura foram relatados em até 20% de todas as pessoas com FC. Estudos mais recentes nos Estados Unidos indicam que a desnutrição e a falha no crescimento ainda são bastante comuns na FC - 11,5% dos pacientes com menos de 19 anos incluídos no registro de FC estão abaixo do percentil 10 para peso e 9,8% estão abaixo do percentil 5 para altura. O risco de crescimento comprometido na FC é multifatorial. Fatores ambientais como má absorção, ingestão alimentar inadequada e aumento das necessidades calóricas, inflamação crônica e tratamento com glicocorticóides desempenham um papel |

| | | | | |
|---------------------|-----------------------|-------------|--|---|
| | | | recombinante (rhGH) em pacientes com fibrose cística. | importante. No entanto, os fatores genéticos e o eixo hormonal do fator de crescimento semelhante à insulina 1 do GH também podem participar da patogênese da deficiência do crescimento na FC. |
| BISHOP et al., 2020 | Revisão de literatura | 138 Artigos | Revisar a história da doença, epidemiologia e fisiopatologia, juntamente com questões atuais relacionadas ao diagnóstico e tratamento. | <p>O glúten é uma mistura altamente complexa de centenas de proteínas, das quais as mais predominantes são a glutenina e a gliadina que é resistente à digestão gástrica, pancreática e intestinal e fornece o gatilho imunogênico para uma resposta mediada por células T na DC.</p> <p>A degradação limitada de gliadina, produz peptídeos de gliadina desaminados (DGPs). Estes peptídeos se ligam com alta afinidade ao HLA DQ2 ou DQ8 levando a uma resposta de células T específicas do glúten caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias. Isso resulta em uma resposta inflamatória com conseqüente lesão da mucosa intestinal.</p> <p>A DC pode ocorrer em qualquer idade. Essa comorbidade pode ser amplamente dividida em dois grupos: manifestações extra-intestinais e condições associadas. Com a suplementação oral de ferro e o</p> |

| | | | | |
|--------------------|-----------------------------------|---|---|--|
| | | | | <p>início da GFD, a maioria das crianças apresenta recuperação completa dos estoques de ferro por volta dos 12 meses.</p> <p>Uma vez confirmado o diagnóstico, é fundamental buscar subsídios dietéticos para a educação do paciente e da família em relação à dieta sem glúten.</p> |
| TURCK et al., 2016 | Diretrizes da ESPEN-ESPGH AN-ECFS | As diretrizes foram desenvolvidas por um grupo de trabalho multidisciplinar internacional de acordo com as normas oficialmente aceitas. | Recomendações e orientações para cobrir o manejo nutricional de pacientes com FC. | <p>O Grupo de Trabalho recomenda que o início do manejo nutricional comece o mais cedo possível após o diagnóstico, com acompanhamento regular subsequente e formação do paciente/família.</p> <p>Suplementos nutricionais orais seguidos pela alimentação do tubo enteral polimérico são recomendados quando o crescimento ou o estado nutricional é prejudicado. O cuidado e o apoio nutricional devem ser parte integrante do manejo da FC. A obtenção de um padrão de crescimento normal em crianças</p> |

A/I - altura para idade; CFTR - *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; DC - doença celíaca; FC - fibrose cística; GH - *growth hormone* (hormônio do crescimento); IMC - índice de massa corporal; IMC/I - índice de massa corporal para idade; IP - insuficiência pancreática; QV - qualidade de vida.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia das síndromes disabsortivas associadas à DC e FC

A Fibrose Cística (FC) é uma doença de origem genética que coloca o portador em risco de vida. É mais comum principalmente entre indivíduos caucasianos, mas também pode ocorrer em outras raças ou etnias. A doença acontece por mutações no gene que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), resultando na deficiência ou disfunção da CFTR. Estas alterações impedem o transporte de íons de sódio e cloreto, que acontece através das membranas epiteliais e celulares. A FC tem como principal consequência a desnutrição, devido ao comprometimento da função pulmonar ocasionado pela doença, uma vez que os pacientes apresentam um elevado estresse oxidativo, além de uma deficiência de antioxidantes, o que pode acarretar em uma constante ativação do sistema imunológico, contribuindo para uma maior depleção de vitaminas e minerais (TURCK et al., 2016).

A Fibrose Cística, tem por característica, um aumento no gasto energético além de propiciar uma menor ingestão calórica, devido ao desconforto causado pelo processo da doença, maior *turnover* de ácidos graxos essenciais, insuficiência pancreática exócrina e endócrina, excesso de crescimento bacteriano, em conjunto com a inflamação intestinal que acaba prejudicando a secreção de bicarbonato (BROWNELL et al., 2019).

É no trato gastrointestinal que, comumente os impactos da FC são percebidos, uma vez que os sintomas da doença gastrintestinal relacionados à FC podem estar presentes antes do nascimento, antecedendo os sintomas pulmonares (BROWNELL et al., 2019).

A má absorção intestinal em pacientes com FC, tem como principal causa a insuficiência pancreática, e é possivelmente percebida em 85% dos pacientes com FC, por volta dos primeiros 12 meses de vida. A secreção de bicarbonato e de cloreto acaba ficando prejudicada nos ductos pancreáticos o que leva a secreções espessas predispondo à obstrução ductal. Esse processo pode começar ainda na fase fetal e ir progredindo através da perda de células acinares, que são responsáveis pela liberação de enzimas digestivas e alguns componentes enzimáticos, como o bicarbonato no duodeno, pela fibrose, além de possível

ruptura do ducto pancreático. Pode acontecer de forma eventual a transformação do tecido pancreático em gordura (BROWNELL et al., 2019).

A doença celíaca (DC) é tida como uma condição autoimune, onde o corpo apresenta uma resposta imunológica exagerada contra algo que até então não traria nenhum prejuízo ao indivíduo. No caso da DC o alimento seria o glúten. A doença geralmente é apresentada em indivíduos geneticamente suscetíveis (BISHOP; RAVIKUMARA, 2020).

O glúten é derivado da família das proteínas, encontrado em diversos cereais tais como: trigo, centeio, espelta e cevada, e tido como uma mistura extremamente complexa de várias proteínas, tendo em sua constituição predominantemente glutenina e a gliadina. A fração de gliadina é altamente resistente a digestão gástrica, pancreática e intestinal, o que acaba fornecendo o gatilho para a reação imunogênica que desencadeia uma resposta mediada pelas células T na DC. A limitação da degradação da gliadina no estômago através da pepsina e da transglutaminase no intestino delgado produzem peptídeos de gliadina deaminados (DGPs), que se ligam por afinidade aos alelos da proteína HLA (antígeno leucocitário humano) DQ2 ou DQ8, que são marcadores genéticos, o que leva a resposta das células T específicas para o glúten, acarretando uma liberação de citocinas pró-inflamatórias resultando em uma resposta inflamatória local e consequente lesão da mucosa intestinal, (BISHOP; RAVIKUMARA, 2020).

Impacto da má-absorção associada às doenças sobre a estatura e o prognóstico:

A má absorção intestinal leva a um menor aporte de nutrientes, o que está diretamente relacionado com o desenvolvimento da criança. Uma absorção inadequada pode levar a um atraso no crescimento. A FC e a DC estão diretamente relacionadas à desnutrição causada pela má absorção intestinal. Na maioria dos casos de FC e DC, uma velocidade adequada de crescimento pode ser atingida e estabilizada com acompanhamento domiciliar desde que haja um suporte nutricional adequado e apoio familiar (SUE et al., 2018).

Em um apanhado geral é possível afirmar que a criança apresenta um consumo maior de alimentos ricos em gordura e insuficientes em fibra, ferro, vitaminas e minerais essenciais. Isto acontece independentemente de a dieta ser ou não composta por alimentos com glúten em sua composição, na DC, mas quando falamos da dieta sem a presença do glúten, temos uma

piora no desequilíbrio do consumo que pode trazer complicações bem importantes em pacientes com DC. Nesse caso é possível citar a Vitamina D e o cálcio que acabam ficando com o aporte ainda mais comprometido em dietas com restrição de glúten, além de um comprometimento na ingestão de folato, magnésio, zinco, trazendo também uma dificuldade de ajuste da dieta no quesito fornecimento de energia, uma vez que acaba limitando a oferta de alimentos de alto índice glicêmico, e sabemos que este paciente necessita de um aporte energético maior, pois devido a doença e ao processo inflamatório da DC, acaba se tendo um aumento do gasto energético do paciente (SUE et al., 2018).

Sue et al. (2018) evidenciam ainda que outro problema que contribui para o prejuízo do estado nutricional dos pacientes com DC é que muitos produtos comerciais sem glúten têm um perfil nutricional ruim. Estes produtos, em especial os pães sem glúten, têm um maior teor de gorduras totais e gorduras saturadas em sua composição. As farinhas de trigo sem glúten também nem sempre recebem a fortificação global obrigatória com ferro e folato.

A DC está relacionada com várias comorbidades, que são capazes de afetar vários dos sistemas orgânicos do nosso corpo independentemente da idade. Estas comorbidades se classificam em manifestações extra-intestinais e condições associadas, onde as extra-intestinais estão diretamente relacionadas a DC, e tendem a melhorar com a restrição do glúten na dieta, mas a DC não está relacionada apenas à ingestão de glúten, e a sua exclusão não promove a cura da doença. A baixa estatura se enquadra em uma manifestação extra-intestinal muito comum, que afeta em média um terço das crianças, dado que pode ser observado no diagnóstico. Na fase inicial este pode ser o único sinal clínico observado. As razões das manifestações extra-intestinais podem ter vários fatores, tendo dois possíveis mecanismos, relacionados à má absorção ou a própria resposta autoimune da doença (SUE et al., 2018).

Existem várias manifestações extra-intestinais apresentadas na DC, dentre elas as de maior incidência são a estomatite aftosa, que contribui para uma possível desnutrição causada pela baixa ingestão alimentar, contribuindo diretamente com o desenvolvimento da criança, uma vez que a desnutrição tem uma relação direta com o desenvolvimento estatural da criança. Outro fator relevante, dentre estas manifestações, é a ansiedade e depressão que também contribuem com esta condição. Sabe-se que o déficit estatural atua através de um mecanismo multifatorial - além da desnutrição temos como fatores a serem investigados a

disfunção do hormônio do crescimento, um eixo importante do fator de crescimento, uma vez que o déficit estatural permanece mesmo após a restrição ao glúten. Deve-se levar em consideração a investigação de outras possíveis causas para o problema que também são causados por: deficiência de GH, síndrome de Turner e doença inflamatória intestinal (BISHOP; RAVIKUMARA, 2020).

O marcador mais relevante no prognóstico da FC é a perda de peso, que tem como principal motivação as deficiências nutricionais que podem acontecer em crianças em idade precoce. Os estudos nos mostram que o déficit estatural tem maior importância na determinação da sobrevivência de pacientes com FC do que a perda de peso propriamente dita. (SIMON et al., 2009).

Entre pacientes com FC há uma demanda energética maior, isso devido a uma sequência repetida de infecções das vias aéreas, que leva a um retardo de crescimento e a uma perda de força muscular (HORTENCIO et al., 2015).

A importância do diagnóstico precoce para a intervenção nutricional adequada em tempo oportuno

Sabe-se que, 30,8% das crianças com FC, apresentam índice de altura para idade A/I dentro do intervalo de risco nutricional ao nascer, ou seja, da parcela de crianças participantes de estudos, pouco mais da metade apresentava uma baixa estatura e baixo peso ao nascer. Quando a intervenção nutricional através de suplementação oral é feita ainda precocemente, estas crianças têm grandes chances de desenvolver uma estatura normal para a idade até os 10 anos (HORTENCIO et al., 2015).

O grau de desnutrição, que inclui as deficiências de peso, estatura e IMC, estão diretamente relacionadas com a capacidade respiratória destas crianças. De acordo com o estudo, as mudanças nos escores antropométricos, incluindo a estatura de crianças até 10 anos, está relacionada com as alterações no volume respiratório forçado. Sendo assim, o estudo mostrou que crianças que apresentavam um escore Z abaixo da curva de A/I tiveram associada uma taxa mais alta de transplante de pulmão na idade adulta. (RATCHFORD et al., 2018)

Uma absorção inadequada de nutrientes é capaz de levar a um atraso no desenvolvimento infantil. Tanto na FC quanto na DC, a absorção intestinal é comprometida

podendo levar a um atraso de crescimento se a criança diagnosticada com a doença não tiver o devido suporte nutricional e o apoio familiar. Uma baixa ingestão calórica ou inadequada é a causa mais comum para o baixo peso tanto na FC quanto na DC, mas a má absorção e o metabolismo acelerado podem ser vistos também como uma das causas deste baixo peso. A dificuldade em atingir o peso causada pela baixa disponibilidade de nutrientes para o corpo traz como consequência uma desnutrição sustentada que pode impedir o crescimento infantil. (HOMAN, J. G., 2016).

Como citado acima, a qualidade da dieta é um fator muito importante para o controle da desnutrição refratária causada pela FC e DC, e traz como consequente contribuição uma melhoria no padrão de crescimento infantil. Para que este suporte nutricional possa ser oferecido a tempo, se faz necessário o diagnóstico precoce. Uma vez diagnosticado ainda em fase neonatal, a intervenção nutricional precoce traz uma possibilidade de desenvolvimento tanto nutricional quanto estatural e de peso normais para a idade até os 10 anos. Mesmo apresentando um grau de desnutrição moderada as crianças portadoras de FC e DC que não passaram por uma triagem neonatal e não receberam suporte nutricional adequado apresentaram uma baixa estatura para a idade. (RATCHFORD et al., 2018)

Em concordância com o estudo anterior, Gomes Junior et al. (2020) citam como outro fator importante relacionado à desnutrição refratária nas doenças disabsortivas mencionadas o fato de que o aumento do estresse oxidativo apresentado nesses pacientes sobrecarrega o sistema imune, causando assim a depleção de vitaminas e minerais, o que acaba a predispor a uma piora significativa no quadro de desnutrição. Uma vez diagnosticada através de triagem neonatal, as crianças que conseguiram recuperar o peso para o escore Z de 2 anos, apresentaram uma melhor função pulmonar aos 6 anos e apresentaram uma melhora no quadro de desnutrição o que consequentemente levou a uma estabilização da estatura para a idade.

Sue et al. (2018) complementam que o prejuízo do estado nutricional dos pacientes com DC ainda é agravado pelo fato de que muitos produtos comerciais sem glúten têm um perfil nutricional ruim. Estes produtos, em especial os pães sem glúten, têm um maior teor de gorduras totais e gorduras saturadas em sua composição. As farinhas de trigo sem glúten também nem sempre recebem a fortificação global obrigatória com ferro e folato.

Dentre as limitações do presente estudo, encontra-se o caráter reduzido do tempo de acompanhamento das crianças envolvidas nos estudos, não permitindo avaliar os impactos a longo prazo da terapia nutricional. Entretanto, com base em diretrizes e estudos internacionais tem-se a comprovação da efetividade dessa terapia em relação ao prognóstico dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença celíaca e a fibrose cística são doenças que prejudicam a absorção intestinal. Essa má absorção pode levar à desnutrição proteico-calórica. Um bom estado nutricional, entretanto, é essencial na infância para que a criança se desenvolva dentro do esperado. O acompanhamento multiprofissional, especialmente do nutricionista, é imprescindível para que as crianças portadoras dessas doenças recebam o aporte nutricional adequado e possam se desenvolver plenamente e com saúde.

O diagnóstico precoce também se faz indispensável para que a intervenção nutricional adequada seja feita em tempo oportuno e as chances de um desfecho clínico de sucesso sejam aumentadas. No entanto, pelo fato de a maior parte das evidências serem desenvolvidas em países desenvolvidos, não consideram o impacto da terapia nutricional quando o diagnóstico dessas doenças é feito tardiamente, o que gera uma lacuna do conhecimento, sendo necessárias mais pesquisas nesse sentido em países em desenvolvimento.

Mediante os achados dos estudos, fica clara a etiologia da baixa estatura em virtude de ser uma condição frequentemente negligenciada na abordagem inicial dos pacientes que convivem com a DC e a FC, além de serem condições clínicas que aumentam as demandas energéticas, mas desfavorecem o aproveitamento total dos nutrientes ingeridos. Assim, essas doenças devem ser incluídas no diagnóstico diferencial de síndromes disabsortivas.

A educação alimentar e nutricional, em conjunto com uma boa abordagem dietética e acompanhamento nutricional, são instrumentos importantes para a promoção de uma alimentação adequada e saudável para esse público. Essa ferramenta é especialmente útil nos casos de risco nutricional causado pelas restrições alimentares que se fazem necessárias ao controle das doenças FC e DC, uma vez que essa restrição pode levar o indivíduo a

favorecer certos grupos alimentares em detrimento de outros, além do prejuízo causado pela má absorção propriamente dita.

REFERÊNCIAS

1. AMORIM, P. G. et al. Hormônio de crescimento em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]**, v. 55, n. 9, pp. 671-676. Dezembro de 2011. Acesso em 20 de dezembro 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000900001>>.
2. ARGENTE, J. Challenges in the management of short stature. **Hormone research in paediatrics**, v. 85, n. 1, p. 2-10. 2016.
3. ASSIRI, A. et al. Five Arab children with glucose-galactose malabsorption. **Paediatrics and international child health**, v. 33, n. 2, p. 108-110. 2013.
4. BISHOP, J.; RAVIKUMARA, M. Doença celíaca na infância: Uma visão geral. **Revista de pediatria e saúde da criança**, v. 56, n.11, p. 1685–1693. Novembro de 2020.
5. BHADADA, S. K. et al. Etiological profile of short stature. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 70, n. 7, p. 545-547. 2003.
6. CHAVES, C. R. M. M.; CUNHA, A. L. P. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. **Revista Paulista de Pediatria [online]**, v. 30, n. 1, p. 131-138. Março de 2012. Acesso em 4 de dezembro de 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-05822012000100019>>.
7. CLARK, R.; JOHNSON, R. Malabsorption Syndromes. **Nursing Clinics of North America**, Tennessee, v. 53, n.3, p. 361-374. Setembro de 2018.
8. BROWNELL, J. N. et al. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. **Respiratory and Critical Care Medicine**, Nova Iorque, v. 40, n.06, p.775-791. 2019.
9. HOMAN, G. J. Failure to Thrive: A Practical Guide. **American Family Physician**, v. 94, n. 4, p 295–299. Agosto de 2016.
10. HORTENCIO, T. D. R. et al. Factors impacting the growth and nutritional status of cystic fibrosis patients younger than 10 years of age who did not undergo neonatal screening. **Revista Paulista de Pediatria [online]**, v. 33, n. 1, p. 3-11. Janeiro de

2015. Acesso em 4 de dezembro de 2021. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.11.004>>.
11. KIELA, P. R.; GHISHAN, F. K. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. **Best practice & research Clinical gastroenterology**, v. 30, n. 2, p. 145-159. Abril de 2016.
 12. LAVI, E. et al. Somatic growth in cystic fibrosis. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 27, n. 1, p. 38–46. Fevereiro de 2020.
 13. LEFFLER, D. A.; GREEN, P. H., FASANO, A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 12, n. 10, p. 561–571. Outubro de 2015.
 14. LITTLEWOOD, J. M.; WOLFE, S. P.; CONWAY, S. P. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. **Pediatric pulmonology**, v. 41, n. 1, p. 35-49. 2006.
 15. BASTOS, M. D.; **Pesquisa de Poliformismo HLA e não HLA em pessoas com Diabetes Melitus Tipo 1 e com Doença Celíaca**, UFRGS-Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 2016
 16. NARDECCHIA, S. et al. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. **Frontiers in pediatrics**, v. 7, n. 56. Março de 2019.
 17. OLIVEIRA, M. C. L. A. et al. Estudo de doenças de má absorção intestinal como causa de baixa estatura monossintomática. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 3, p. 213-216. Maio/junho de 1998.
 18. OOSTDIJK, W. et al. Diagnostic Approach in Children with Short Stature. **Hormone Research**, v. 72, n. 4, p. 206–217. 2009.
 19. ORELLANA, J. D. Y. et al. Associação de baixa estatura severa em crianças indígenas Yanomami com baixa estatura materna: indícios de transmissão intergeracional. **Ciência & Saúde Coletiva**, Adrianópolis, v. 24, n. 5, p. 1875-1883. Maio de 2019.
 20. PIETZAK, M. M.; THOMAS, D. W. Childhood malabsorption. **Pediatrics in Review**, v. 24, n. 6, p. 195-204. 2003.

21. RATCHFORD, T. L. et al. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v.12, n. 9, p. 853-862. Londres. Agosto de 2018.
22. SANTANA, N. N. et al. Factors associated to quality of life in children and adolescents with cystic fibrosis. **Revista Paulista de Pediatria [online]**, v. 38, e2018397. Junho de 2020. Acesso em 4 de dezembro de 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018397>>.
23. SANTOS, G. M.; SILVA, L. R.; SANTANA, G. O. Repercussões nutricionais em crianças e adolescentes na presença de doenças inflamatórias intestinais. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 32, n. 4, p. 403-411. Dezembro de 2014.
24. SIMON, M. I. S. S. et al. Associação entre o estado nutricional e a ingestão dietética em pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]**, v. 35, n. 10, p. 966-972. Novembro de 2009. Acesso em 4 de dezembro de 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001000004>>.
25. SUE, A.; DEHLSSEN, K.; OOI, C. Y. Paediatric Patients with Coeliac Disease on a Gluten-Free Diet: Nutritional Adequacy and Macro- and Micronutrient Imbalances. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 20, n.1. Janeiro de 2018.
26. SULLIVAN, J. S.; MASCARENHAS, M. R. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. **Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society**, v. 16, suppl 2, S87-S93. Novembro de 2017.
27. SULTAN, M. et al. Etiology of short stature in children. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 18, n. 8, p. 493-497. 2008.
28. TURCK, D. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**. v. 35, n. 3, p. 557-577. Junho de 2016.
29. VAN RIJN, J. C. et al. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. **Archives of disease in childhood**. v. 89, n.9, p. 882-883. Setembro de 2004.