

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Yanna Aires Gadelha de Mattos

**TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTO
PARA PESQUISAS PROSPECTIVAS SOBRE SENSIBILIDADE NÃO
CELÍACA AO GLÚTEN (SNCG).**

BRASÍLIA

2019

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Yanna Aires Gadelha de Mattos

**TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTO
PARA PESQUISAS PROSPECTIVAS SOBRE SENSIBILIDADE NÃO
CELÍACA AO GLÚTEN (SNCG).**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Lenora Gandolfi

Co-orientadora: Profa. Dra. Claudia Beatriz Pratesi

Brasília

2019

Yanna Aires Gadelha de Mattos

**TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTO
PARA PESQUISAS PROSPECTIVAS SOBRE SENSIBILIDADE NÃO
CELÍACA AO GLÚTEN (SNCG).**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Lenora Gandolfi (Presidente)

Professora Emérita, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina,
Universidade de Brasília (DF).

Prof. Dr. Felipe Mendes dos Santos Cardia (Membro)

Professor Colaborador da Disciplina Práticas Interdisciplinares de Saúde Integral, Faculdade de Ciências de Saúde, Universidade de Brasília (DF).

Prof^a Dr^a. Rosa Harumi Uenishi (Membro)

Pesquisadora Colaboradora, Laboratório Interdisciplinar de Biociências,
Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (DF).

Prof. Dr. Riccardo Pratesi (Suplente)

Professor Emérito, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina,
Universidade de Brasília (DF)

Dedico este trabalho

Aos meus pais, de quem recebi o maior dos presentes: o dom da vida.

A Miguel, Beatriz, Daniel e Felipe, sinais visíveis do amor imenso de Deus por mim.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo que me dá e pelo que me nega, por amar-me com amor incomparável.

À minha família, por ser lugar de perdão, em especial aos meus amores Miguel, Bia, Dandan e Felipe, por toda a força e compreensão em minhas ausências.

Aos meus pais Dimas e Maria do Carmo, por me fazerem o que sou.

À minha irmã Yvanna e ao meu cunhado preferido Maurício, por serem inspiração à vida acadêmica, e aos meus sobrinhos Gabriel, Luíza e Samuel, presentes de Papai do Céu em meu viver.

Aos tios Lenise e Christiano por todo o leva e traz com as crianças e por me amarem como filha.

Aos que padecem com sensibilidade não celíaca ao glúten, por seu apoio e colaboração.

À toda a equipe do Ambulatório e do Laboratório de Pesquisas em Doença Celíaca, pelo incentivo constante, por serem modelos de dedicação e comprometimento.

À minha co-orientadora Cláudia Beatriz Pratesi, por toda a paciência e encorajamento, e à Renata Zandonadi pela ajuda imensurável em um momento tão ímpar.

À minha orientadora querida, Lenora Gandolfi, que me acolheu e impulsionou em cada passo deste mestrado, ensinando bondade e amor acima de todo o resto.

À Cida (Titida), por todo cuidado com os meus amores. Sua ajuda em casa foi fundamental para que esse mestrado fosse possível.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Santa Teresa de Calcutá)

Resumo

Introdução: A sensibilidade não celíaca ao glúten (SNCG) é um distúrbio caracterizado por sintomas intestinais e extraintestinais relacionados à ingestão de alimentos que contêm glúten, em indivíduos que não são afetados pela doença celíaca (DC) ou alergia ao trigo (AT). Atualmente, devido à falta de biomarcadores específicos, seu diagnóstico envolve a exclusão da DC e da AT, seguidos de uma dieta sem glúten (DSG) e, depois, um enfrentamento com alimentos que o contenham. **Objetivos:** Este estudo teve como objetivo traduzir, adaptar culturalmente, validar e aplicar um questionário à população brasileira com SNCG. Outra meta foi fornecer um panorama desta população, com dados demográficos e estimativa da prevalência de seus sintomas. **Métodos:** O estudo foi desenvolvido em cinco etapas: (i) tradução, (ii) adaptação cultural, (iii) validação do questionário, (iv) avaliação da reprodutibilidade do questionário e (v) aplicação do questionário a pacientes brasileiros com SNCG. A versão em português do Brasil do questionário NCGS foi desenvolvida de acordo com as diretrizes internacionais revisadas. O questionário foi administrado a 543 pacientes com SNCG. **Resultados:** A versão em português brasileiro do questionário sobre SNCG foi validada e apresentou boas medidas de reprodutibilidade. A maioria dos entrevistados era do sexo feminino (92,3%), e os principais sintomas intestinais relatados foram distensão e dor abdominal. Os sintomas extraintestinais mais frequentes foram falta de bem-estar, cansaço e depressão. **Conclusões:** A versão brasileira do questionário de SNCG pode ser usada para estudos adicionais sobre esta enfermidade no Brasil. Sua aplicação forneceu um panorama dos indivíduos brasileiros com suspeita de SNCG, o qual poderá ajudar os profissionais de saúde a melhorar o diagnóstico e o tratamento dos brasileiros com SNCG.

Palavras-chave: Sensibilidade não celíaca ao glúten; pesquisa nacional; validação de questionário.

Abstract

Background: Non-celiac gluten sensitivity (NCGS) is a disorder characterized by intestinal and extraintestinal symptoms related to the ingestion of gluten-containing food, in subjects that are not affected by celiac disease (CD) or wheat allergy (WA). Currently, due to the lack of specific biomarkers to diagnose NCGS, its diagnosis involves the elimination of CD and WA, followed by a gluten-free diet (GFD), and then a challenge with gluten-containing food. The exclusion is followed by assessing the reduction/remission of symptoms after a strict adherence to a GFD, and observing if symptoms return or worsen with gluten consumption. **Aims:** This study aimed to translate, culturally adapt, validate, and apply a questionnaire to the Brazilian non-celiac gluten sensitive (NCGS) population. Another goal was to provide an overview of this population, with demographic data and estimated prevalence of its symptoms. **Methods:** The study was developed in five steps: (i) translation, (ii) cultural adaptation, (iii) validation of the questionnaire, (iv) evaluation of questionnaire's reproducibility, and (v) application of the questionnaire to Brazilian self-reported NCGS patients. The Brazilian Portuguese version of the NCGS questionnaire was developed according to revised international guidelines. The questionnaire was administered to 543 NCGS patients. **Results:** The Brazilian Portuguese version of the SNCG questionnaire was validated and showed good reproducibility measures. Most respondents were female (92.3%), and the main intestinal symptoms reported were bloating and abdominal pain. The most frequent extraintestinal symptoms were lack of wellbeing, tiredness, and depression. **Conclusions:** The Brazilian-Portuguese NCGS questionnaire can be used for further studies about this disease in Brazil. Its application provided a picture of Brazilian individuals with suspected NCGS, which will be able to help health professionals to improve the diagnosis and treatment of Brazilian NCGS patients.

Keywords: Non-celiac gluten sensitivity; national survey; questionnaire validation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Iceberg celíaco -----	6
Figura 2 - Sobreposição de sintomas entre SNCG, DC e distúrbios funcionais ---	13
Figura 3 - Reprodução da primeira rodada de perguntas aos especialistas, retirada da plataforma SurveyMonkey® -----	20
Figura 4 - Etapas do processo de tradução, adaptação cultural, avaliação semântica e validação do questionário brasileiro de sensibilidade não celíaca ao glúten -----	22
Figura 5 - Distribuição dos pacientes brasileiros com SNCG, de acordo com a região -----	26
Figura 6 - Distribuição dos pacientes brasileiros com SNCG, de acordo com a faixa etária -----	27
Figura 7 - Distribuição dos pacientes brasileiros com SNCG, conforme o nível de escolaridade -----	28
Figura 8 - Distribuição dos pacientes brasileiros com SNCG, conforme a renda familiar mensal, em reais -----	29
Figura 9 - Sintomas gastrointestinais em brasileiros suspeitos de apresentarem SNCG -----	30
Figura 10 - Manifestações extraintestinais em brasileiros suspeitos de apresentarem SNCG -----	31
Figura 11 - Distúrbios associados em brasileiros suspeitos de apresentarem NCGS -----	32

Figura 12 - Tempo decorrido entre a ingestão de glúten e o início dos sintomas em brasileiros suspeitos de apresentarem NCGS ----- 33

Figura 13 - Nível de instrução dos brasileiros com mais de 25 anos de idade, segundo o IBGE ----- 38

Figura 14 - Algoritmo para diagnóstico diferencial entre as DRG, modificado de Gaesser et.al. ----- 42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência, porcentual de respostas positivas, porcentual da concordância absoluta e valor do coeficiente de concordância de Kappa-Cohen - 23

Tabela 2 - Indivíduo que suspeitou sobre a possível existência de SNCG: frequência e prevalência entre os 543 participantes ----- 34

Tabela 3 - Características sociodemográficas e clínicas entre os diferentes estudos sobre SNCG ----- 44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGA ou anti-AGA - anticorpo antigliadina nativa

AIE - Anafilaxia Induzida por Exercício

AIEDA - Anafilaxia Induzida por Exercício Dependente de Alimentos

AIEDT - Anafilaxia Induzida por Exercício Dependente da Ingestão de Trigo

Anti-TG2 - anticorpo contra a transglutaminase tecidual tipo 2

AT - Alergia ao Trigo

ATI - *Amylase Trypsin Inhibitor* (Inibidores da Amilase -Tripsina)

CEP/FS-UnB - Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

DGP ou anti-DGP – anticorpo anti-gliadina deaminada

DRG - Desordens Relacionadas ao Glúten

DSG - Dieta Sem Glúten

EIP - Enterocolite Induzida por Proteínas

EMA ou anti- EMA – anticorpo anti-endomísio

EUA – Estados Unidos da América

FODMAPs - *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, And Polyols* (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis)

FPIES - *Food protein induced enterocolitis syndrome* (Síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar)

GOS - galactooligossacarídeos

HLA - Antígenos Leucocitários Humanos

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IFN- γ – Interferon gama

IL- Interleucina

MeSH - *Medical Subject Headings*

PCs - Computadores Pessoais

SII – Síndrome do Intestino Irritável

SNCG - Sensibilidade Não Celíaca ao Glúten

SNCT - Sensibilidade Não Celíaca ao Trigo

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TLR-4 – Receptores *toll-like 4*

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TPO - Teste de Provocação Oral

tTG – antitransglutaminase

W - Concordância de Kendall

WGA - *Wheat Germ Agglutinin* (Aglutininas do Germe de Trigo)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
2.1 O TRIGO E SEUS COMPONENTES	3
2.2 AS DESORDENS RELACIONADAS AO GLÚTEN	4
2.2.1 Doença celíaca	5
2.2.2 Alergia ao trigo	6
2.2.2.1 Alergia ao Trigo IgE Mediada	6
2.2.2.2 Anafilaxia Induzida por Exercício Dependente da Ingestão de Trigo (AIEDT)	8
2.2.2.3 Alergia ao Trigo Não Mediada por IgE (Enterocolite induzida pela proteína do trigo)	9
2.2.2.4 Alergias ao Trigo Mistas (IgE mediada / não mediada por IgE)	11
2.2.3 Sensibilidade não celíaca ao gluten	11
2.3 ETAPAS PARA A VALIDAÇÃO DE UM INSTRUMENTO	13
3 OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GERAL	16
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	16
4 MÉTODOS	17
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	17
4.2 O QUESTIONÁRIO ORIGINAL	17

4.3 TRADUÇÃO E RETRADUÇÃO	18
4.4 ADAPTAÇÃO CULTURAL, AVALIAÇÃO SEMÂNTICA E VALIDAÇÃO	18
4.5 ANÁLISE DE REPRODUTIBILIDADE	19
4.6 APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO BRASILEIRO	19
5 RESULTADOS	20
6 DISCUSSÃO	36
6.1 A VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO	34
6.2 A APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO NO BRASIL E OS SEUS RESULTADOS	36
7 CONCLUSÕES	44
7.1 ESTUDOS FUTUROS	45
8 REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	59
APÊNDICE B - Questionário Brasileiro sobre SNCG	60
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	64
ANEXO B - Questionário Original sobre SNCG, em Inglês	72

1 INTRODUÇÃO

Glúten é o principal complexo proteico do trigo e contém uma alta concentração de resíduos de glutamina e prolina, conhecidos como prolaminas. Quantidades altas destas prolaminas também são encontradas no centeio e na cevada, com os nomes de secalinas e hordeínas. Entretanto, o termo glúten acaba sendo utilizado para se referir às proteínas encontradas nos três grãos (1). Ele é gatilho para várias condições clínicas, denominadas desordens relacionadas ao glúten (DRG), que incluem alergia ao trigo (AT), sensibilidade não celíaca ao glúten (SNCG) e doença celíaca (DC), as quais, combinadas, afetam cerca de 10% da população mundial (2).

A exclusão de alimentos com glúten da dieta tem-se tornado cada vez mais comum na população geral. Estima-se que nos Estados Unidos 30% das pessoas estejam limitando seu consumo (3). A resposta à dieta sem glúten (DSG), entretanto, pode se dar pela retirada do glúten em si ou pela eliminação de outros componentes destes grãos, tais como os frutanos, os quais pertencem à categoria dos FODMAPs (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols*) (4). Os pacientes que sofrem de Síndrome do Intestino Irritável (SII), por exemplo, parecem ter benefícios quando suspendem o trigo da dieta. Isto pode acontecer por causa da retirada das proteínas do glúten, mas também pela ausência dos lipopolissacárides, inibidores da amilase-tripsina (ATI) ou aglutininas do germe de trigo (WGA), além dos FODMAPs (5–9).

Dentre as DRG, a SNCG tem-se destacado no meio médico e científico e é definida como uma síndrome em que há sintomas intestinais e extraintestinais relacionados à ingestão de alimentos contendo glúten, em indivíduos que não têm DC ou AT (10).

A SNCG foi descrita pela primeira vez em 1978, por Ellis et al. (11), que reportaram alguns pacientes com dor abdominal e diarreia, sem lesões histológicas no duodeno, e cujos sintomas melhoraram após dieta isenta de glúten. Entretanto, este distúrbio não mereceu a atenção dos clínicos até o século 21. Uma busca recente no PubMed, usando o MeSH (*Medical Subject Headings*) “*non celiac gluten*

sensitivity” mostrou 133 publicações até o ano 2000, mas 285 de 2015 a 2019. Em 2012 foi publicado o primeiro consenso de nomenclatura e classificação dos distúrbios relacionados ao glúten (12).

Alguns autores sugerem que a denominação sensibilidade não celíaca ao glúten seja substituída por sensibilidade não celíaca ao trigo (SNCT), uma vez que outros componentes do trigo, não necessariamente o glúten, podem ser os responsáveis pelo desencadeamento dos sintomas (13).

Atualmente, porque ainda não há biomarcadores específicos, o diagnóstico da SNCG é realizado depois de serem excluídas as possibilidades de DC e AT, por meio da avaliação de redução ou remissão dos sintomas após a adesão à DSG, e sua eventual piora quando da reintrodução deste (14–16).

Portanto, o critério diagnóstico para SNCG deve incluir autorrelato de intolerância ao glúten, sorologias negativas para DC e ausência de AT (14,17,18).

Ao longo dos anos o número de estudos sobre este tópico e a quantidade de pacientes diagnosticados com SNCG têm crescido substancialmente. Por causa da ausência de biomarcadores, é difícil saber sua prevalência exata. Estudos prévios sugerem uma taxa de prevalência estimada que varia de 0,5 a 13% (17–20).

Em todo o mundo há pesquisadores tentando caracterizar as taxas de SNCG (14,21–28). Na América Latina, entretanto, ainda há poucos dados sobre as características e prevalência deste tipo de sensibilidade (25,29–32).

No Brasil, apenas um estudo avaliou a SNCG (29). Um de seus objetivos era diferenciar os sintomas de pacientes com DC e SNCG em 80 pacientes brasileiros. Não há, entretanto, outros estudos neste país para avaliar a SNCG, em parte por causa da falta de um instrumento válido em português brasileiro.

Deste modo, estudos sobre a sintomatologia da SNCG e de seus distúrbios associados, são fundamentais para prover uma melhor avaliação diagnóstica. Este estudo é a primeira validação de questionário autorrespondido em português brasileiro para pacientes com SNCG, assim como a primeira caracterização em nível nacional de brasileiros com esta condição.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O TRIGO E SEUS COMPONENTES

Nos últimos anos um número crescente de indivíduos em todo o mundo tem relatado que a ingestão de trigo e, em menor grau, de outros cereais, como cevada, aveia, centeio e espelta (trigo selvagem ou vermelho), causam sintomas intestinais e extraintestinais sem as características diagnósticas da DC ou da AT (33).

A farinha branca é composta por cerca de 80% de amido e 10% de proteínas. Os oligossacarídeos não digeríveis como os fruto-oligossacarídeos e os frutanos constituem 13,4% da fibra presente no trigo, sendo que nestes últimos há uma quantidade considerável de galactanos indigeríveis (34). O glúten representa 75 a 80% das proteínas do trigo, sendo os dois maiores grupos as gluteninas e gliadinas. Por causa de suas sequências de aminoácidos, as proteínas do glúten são parcialmente resistentes à digestão no trato digestório superior, resultando pois, na formação de vários peptídeos com alto potencial de imunogenicidade no intestino delgado (35).

Outros componentes do trigo, além das proteínas do glúten, podem ser potencialmente nocivos: os lipopolissacárides, os ATI, as WGA e os oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAPs) (5–9).

Os ATI são uma família de pelo menos onze proteínas do trigo, mono, di ou tetraméricas, estruturalmente semelhantes, pequenas e compactas, que agem protegendo o trigo e outros cereais por meio da inibição das atividades das enzimas amilase e tripsina. No grão em desenvolvimento, elas são depositadas no endosperma, junto com as proteínas do glúten, e se associam aos grânulos de amido (36). Há muito conhecidos como os principais alérgenos da asma do padeiro (37), os ATI foram identificados como desencadeadores da resposta imune inata nas células mielóides intestinais, por meio da estimulação dos receptores *toll-like 4* (TLR-4) (7). Os ATI dietéticos aumentam a inflamação intestinal em modelos de doença

inflamatória intestinal em camundongos, com maior ativação imune nos linfonodos mesentéricos do que na mucosa intestinal (38).

As WGA estão presentes em concentrações de aproximadamente 4 mg/kg na farinha branca e 30 mg/kg na farinha de grãos integrais (5). Assim como os ATI, as WGA são estáveis contra o aquecimento e proteólise, e servem como proteínas de proteção. Por serem lectinas, costumam ser reconhecidas como fatores antinutricionais. Foi demonstrado que elas induzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-12 e IFN- γ) e prejudicam a integridade da camada epitelial intestinal (39).

O termo FODMAPs compreende oligossacarídeos de cadeia curta de frutose (frutanos) e galacto-oligossacarídeos (GOS, estaquiase, rafinose), dissacarídeos (lactose), monossacarídeos (frutose) e álcoois de açúcar (poliois), como sorbitol, manitol, xilitol e maltitol, que são resistentes à digestão e absorção no intestino delgado humano, com fermentação completa ou parcial no intestino grosso. São parte das fibras dietéticas. O trigo contém frutanos que aumentam sua tolerância à seca e ao frio. As quantidades típicas de frutanos são 1,5% em farinha branca e 3,7% em farelo (40), sendo que eles podem ser significativamente degradados durante o processamento dos alimentos (41).

2.2. AS DESORDENS RELACIONADAS AO GLÚTEN

As DRG são enfermidades engatilhadas pelo glúten, e incluem DC, AT, e SNCG.

A primeira consideração acerca do que pode ter sido um caso de DC foi feita pelo médico Aretaeus da Capadócia, entre os séculos primeiro e dois antes de Cristo (42). Os primeiros estudos sobre SNCG, entretanto, só foram publicados no fim da década de 70 e início dos anos 80 (43), sem que recebessem muita atenção. A partir de 2010, o número de estudos a respeito desta afecção tem aumentado de modo considerável, assim como as vendas de alimentos isentos de glúten (14,18,44).

Como mencionado, o diagnóstico de SNCG exige que sejam descartadas a DC e a AT, razão pela qual serão feitas breves explicações sobre elas.

2.2.1 Doença Celíaca

A DC é uma doença sistêmica, imunomediada, desencadeada pelo glúten e prolaminas relacionadas, presentes no trigo, cevada e centeio. Ela ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis, possuidores dos antígenos leucocitários humanos (HLA) DQ2 e/ou DQ8, e é caracterizada por uma enteropatia inflamatória, com graus variáveis de gravidade, largo espectro de queixas intestinais e/ou sistêmicas, além da presença de autoanticorpos celíaco específicos. Os anticorpos específicos da DC incluem autoanticorpos contra a transglutaminase tecidual tipo 2 (anti-TG2 ou tTG), anti-endomísio (anti-EMA ou EMA) e contra as formas deaminadas de peptídeos de gliadina (anti-DGP ou DGP). Os anticorpos anti-endomísio (anti-EMA) e anti-transglutaminase tecidual (anti-TG2) da classe IgA são considerados os exames de escolha para a triagem de pacientes sob suspeita de DC. Nos pacientes com deficiência de IgA, anticorpos da classe IgG devem ser pesquisados. Devido à baixa sensibilidade e especificidade diagnóstica, os testes para detecção de anticorpos anti-gliadina nativa (anti-AGA) IgA e IgG não devem ser utilizados (45).

Estima-se, por meio de testes de rastreamento, que prevalência mundial da DC seja por volta de 1:100 (46). Entretanto, os sintomas clássicos associados à DC aparecem em apenas uma minoria de seus portadores, o que levou Feighery, em 1999, a compará-la a um iceberg, o denominado iceberg celíaco (47). O pico visível do iceberg representa aqueles pacientes celíacos sintomáticos, com achatamento das vilosidades à biópsia intestinal, elevação de seus anticorpos sanguíneos (tTG) e pelo menos um dos marcadores genéticos conhecidos como necessários para a ocorrência da doença celíaca: HLA-DQ2 ou DQ8 (48). A primeira parte submersa do iceberg é a DC “silenciosa”. Os pacientes aqui são assintomáticos, mas têm predisposição genética, lesões intestinais e testes sorológicos positivos. Assim, apesar de não se perceberem doentes, estes pacientes não podem ser

considerados saudáveis (48). A terceira parte do iceberg é a da doença celíaca potencial ou latente. Estas pessoas compartilham a presença de marcadores genéticos para a DC (HLA-DQ2 e/ou DQ8) e também podem apresentar eventualmente altos níveis de anticorpos celíaco-específicos no sangue. Contudo, não apresentam sintomas característicos ou lesões da mucosa intestinal. São indivíduos que podem desenvolver uma enteropatia consequente à ingestão de glúten a qualquer momento (49)

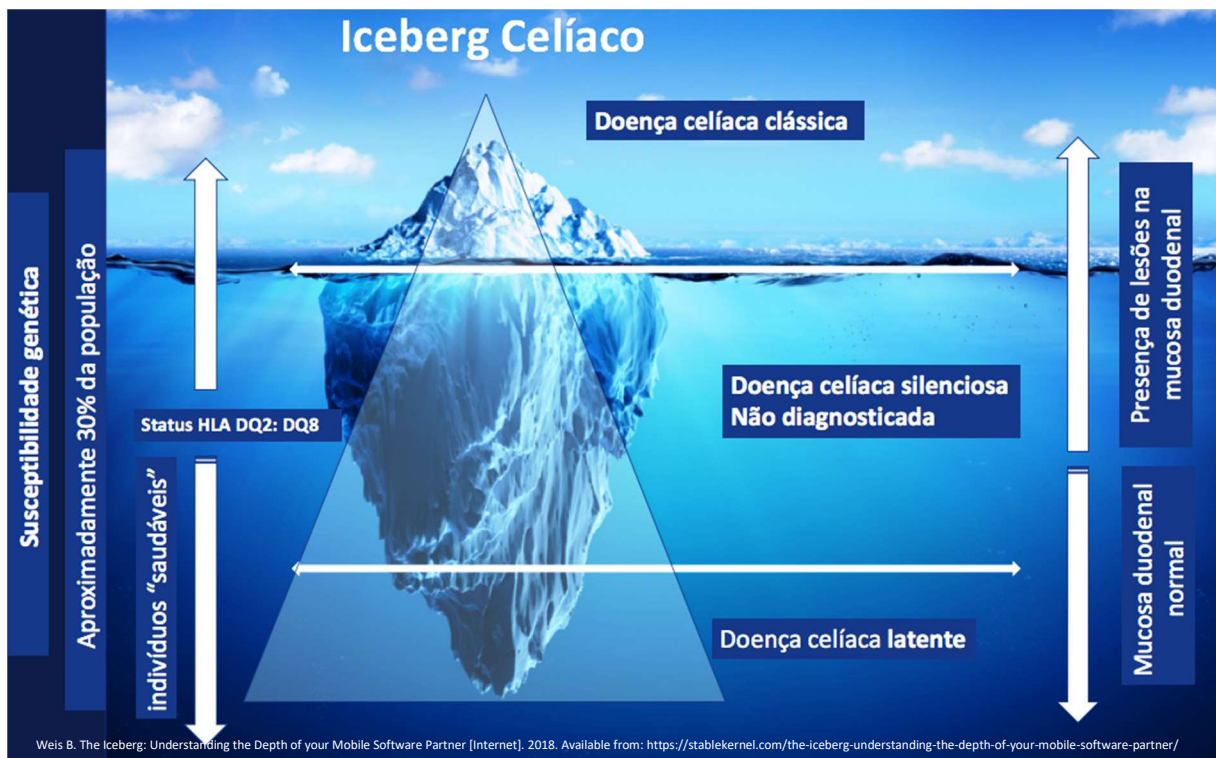


Figura 1 - Iceberg Celíaco

O espectro clínico da DC é muito amplo e complexo, e inclui sintomas como dor abdominal, diarreia, flatulência, atraso puberal ou de crescimento, fadiga prolongada, perda de peso inexplicável, úlceras orais graves ou persistentes, déficit de ferro, vitamina B12 ou folato, SII, lesões cutâneas papulovesiculares e pruriginosas nos cotovelos, joelhos, nádegas (50). Há ainda, formas atípicas e silenciosas da doença descobertas ocasionalmente por testes sorológicos. A prevalência de DC é maior em indivíduos com história familiar da mesma, doenças autoimunes (diabetes tipo I, tireoidites), deficiência de IgA e algumas síndromes genéticas (Down, Turner, William) (50).

A única opção de tratamento para os pacientes com DC é a exclusão completa do glúten por toda a vida. Aderir a esta dieta, entretanto, pode ser muito difícil, já que quantidades mínimas desta proteína podem estar presentes mesmo em produtos sem glúten (51). Até 28% das crianças celíacas podem ter deficiências nutricionais associadas, como de ferro (28%), folato (14%), vitamina B12 (1%) e vitamina D (27%) ao diagnóstico (52). Além disto, em adultos a baixa densidade mineral óssea (osteopenia ou osteoporose) pode estar presente em até 10% dos pacientes no momento do diagnóstico (53).

Com relação à morbidade, um trabalho de Cosnes et al. sugeriu que a implementação de DSG em pacientes celíacos pode-se associar a um efeito protetor contra outras doenças autoimunes como a doença da tireoide (54). Vários estudos examinaram a mortalidade na DC não diagnosticada. Alguns apresentaram aumento da mortalidade, enquanto outros não (55–57). Uma meta-análise recente sugeriu que o risco geral de malignidade em pacientes com DC diagnosticada não era elevado em comparação com o risco em controles gerais em base populacional (58). No entanto, cânceres individuais, como câncer linfoproliferativo e câncer gastrointestinal, podem estar associados positivamente com a DC (59,60).

2.2.2 Alergia ao trigo

2.2.2.1 Alergia ao trigo IgE mediada

As reações alérgicas mediadas pela IgE são caracterizadas por uma inflamação linfocítica tipo T *helper* 2, com o padrão de citocinas IL-4, IL-5, IL-13; esta inflamação leva as células B à produção de anticorpos específicos do tipo IgE. A ligação de antígenos com as moléculas de IgE à superfície de mastócitos e basófilos leva à degranulação destas células, com liberação de mediadores responsáveis pelas alterações fisiopatológicas e manifestações clínicas.

A prevalência da AT, quer em crianças quer em adultos, é de cerca de 1% (0,4% - 4%), dependendo da idade e da região (61,62). É conhecido que a AT IgE mediada é, em geral, transitória, sendo que alguns estudos concordam que aos 8 anos cerca de 50% terá adquirido tolerância, 65% aos 12 e cerca de 75% aos 16 anos. Em geral, os indivíduos que não adquirem tolerância são aqueles com formas mais graves de doença (63,64).

O quadro clínico da AT depende da idade (65). Os sintomas costumam aparecer dentro de minutos a duas horas depois da ingestão de trigo. Nas crianças mais jovens os sintomas gastrointestinais prevalecem, como vômitos, diarreia ou, mais raramente, dor abdominal tipo cólica. Em cerca de 40% das crianças observam-se sintomas cutâneos sob a forma de eritema, prurido, urticária, angioedema ou agravamento de um eczema atópico preexistente (66,67). Nos adolescentes e adultos prevalecem as formas mais graves de alergia, podendo ocorrer sintomas de anafilaxia em 40 a 50% dos casos (63,68,69).

Tem sido proposto que as albuminas, globulinas e gliadinas são as proteínas mais relevantes nas reações de hipersensibilidade mediadas por anticorpos específicos de classe IgE (36). A molécula alergênica melhor compreendida é a ω -5 gliadina, que foi identificada em todos os doentes com anafilaxia induzida pelo exercício após ingestão de trigo, em 80% das crianças com sintomas de anafilaxia após ingestão de trigo e em 20% de crianças com alergia alimentar e eczema atópico (63,70,71). Há autores que reportaram relação entre os ATI e o desencadeamento da AT ou anafilaxia induzida por exercício dependente de alimentos (72). O papel desta molécula na asma do padeiro é bem documentado (37). O trigo tem reação cruzada com outros cereais, notadamente com a cevada e o centeio. Demonstrou-se que prolaminas, como a gama-70 e a gama-35 secalinas no centeio, assim como a gama-3 hordeína na cevada, têm reatividade cruzada com a ω -5 gliadina. Estes três cereais contêm outras proteínas com extensa reatividade cruzada (73).

O diagnóstico desta enfermidade é feito mediante uma anamnese cuidadosa, além de testes complementares. Pode-se lançar mão do teste de puntura (*prick test*) com extratos comerciais de farinha de trigo, embora sua especificidade seja muito baixa (74). A especificidade poderia ser aumentada utilizando extratos de

gliadina e, se possível, ω -5-gliadina, mas estes extratos não estão disponíveis para uso em rotina e são utilizados apenas em contextos de investigação (50). Na avaliação *in vitro* podem ser identificadas IgEs específicas contra extrato total de trigo, mas sua especificidade é baixa, apesar da elevada sensibilidade (74). Cerca de 80% das crianças que tiveram AT e desenvolveram tolerância continuam a ter testes cutâneos positivos e IgE específica para extrato total de trigo elevada (63,75). O teste padrão ouro para o diagnóstico da AT é o teste de provocação oral (TPO). Tem sido sugerido iniciar a prova com pequenas doses de proteína de trigo (1-50 mg), fazendo incrementos da dose a cada 60 minutos (a digestão do trigo é mais lenta do que a do ovo ou do leite), terminando com uma dose cumulativa entre 0,5-1 g de proteína de trigo. A AT é diagnosticada quando a prova é positiva até 2 horas após a ingestão da última dose (74).

Uma vez confirmada a presença de AT, recomenda-se que o indivíduo evite de modo rigoroso este cereal e aqueles com risco de desencadear reação cruzada, tais como centeio e cevada (62). Os doentes devem ser instruídos quanto à leitura atenta e sistemática dos rótulos, a fim de evitar ingestões acidentais que poderão ser graves. Devem ainda ser orientados com relação a exposições acidentais por contaminação de alimentos com proteínas de trigo, as quais podem levar a sintomas graves. De acordo com o padrão de reação demonstrado pelo doente, deve ser prescrita medicação de alívio e *life-saving*, tal como adrenalina autoinjetable (50). Já foi publicado um estudo sobre imunoterapia oral em jovens com anafilaxia desencadeada pela ingestão de trigo, em que se demonstrou dessensibilização em 60% dos doentes, dois anos depois do início (76).

2.2.2.2 Anafilaxia induzida por exercício dependente da ingestão de trigo (AIEDT)

A anafilaxia induzida por exercício (AIE) é um tipo particular de anafilaxia e pode ocorrer independentemente de ingestão alimentar ou em estreita relação com a ingestão de um alimento (AIEDA). O trigo é, atualmente, reconhecido como uma importante e frequente causa de AIEDA, também designada AIEDT. Este tipo grave de reação pode manifestar-se em qualquer idade, mas adolescentes e adultos sem

história anterior de alergia alimentar parecem ser os mais envolvidos. O diagnóstico preciso de AIEDT é extremamente importante para evitar reações graves recorrentes (77). Uma história clínica detalhada é fundamental para o diagnóstico. As apresentações incluem prurido, urticária, *flushing*, angioedema, dispneia, disfagia, sensação de aperto na garganta, rouquidão, aperto torácico, síncope, sudorese profusa, náuseas, dor abdominal tipo cólica, diarreia, que ocorrem durante a prática de exercício de intensidade variável (habitualmente média a alta intensidade) até 4 horas após uma refeição que incluiu trigo (78). Os testes de puntura (*prick tests*) ou dosagens de IgE específica para trigo, glúten e ω -5 gliadina, podem ser utilizados quando disponíveis (77).

2.2.2.3 Alergia ao trigo não mediada por IgE (Enterocolite induzida pela proteína do trigo)

Os alimentos mais frequentemente implicados neste tipo de alergia são o leite de vaca, a soja, o arroz e a aveia, embora também existam casos descritos com vários outros alimentos, em especial o trigo (79–81). Costuma ocorrer em bebês ou crianças pequenas, mas há casos relatados em adultos, em geral relacionados com ingestão de marisco (80). Sua fisiopatologia não é bem compreendida, mas acredita-se que uma reação contra a proteína alimentar leve à inflamação intestinal, com consequente aumento da permeabilidade e troca de fluidos, resultando em vômitos, diarreia e choque. Inflamação inespecífica foi encontrada no cólon e íleo por endoscopia e biópsia. Células T específicas ao antígeno e citocinas inflamatórias foram relatadas, levando à inflamação e alteração da arquitetura da mucosa intestinal, causando uma enterocolite induzida por proteínas (EIP) ou *Food protein induced enterocolitis syndrome* (FPIES). Um estudo recente confirmou a falta de resposta humoral sérica, mas observou aumento da IL-8 e triptase sérica, o que poderia sugerir envolvimento de neutrófilos e mastócitos (82).

Nas reações agudas da FPIES, vômitos repetitivos (de 2 até mais de 10 episódios) ocorrem 1 a 4 h depois da ingestão do alérgeno alimentar e geralmente

se acompanham de letargia e palidez. Diarreia pode ocorrer dentro de 5 a 10 horas em alguns pacientes. Os sintomas podem levar à desidratação e até à hipotensão e choque hipovolêmico, que requerem atendimento de emergência. Hipotermia, metemoglobinemia e acidemia também foram relatadas e os pacientes podem parecer sépticos (83).

Até o momento, não se dispõe de um teste laboratorial para o diagnóstico da FPIES, já que sua fisiopatologia ainda não está clara. Por isso, seu diagnóstico é baseado em uma história clínica consistente, com sinais e sintomas típicos, além da resolução dos sintomas quando o gatilho suspeito é eliminado. É comum haver atrasos no diagnóstico, uma vez que os sintomas são inespecíficos e ainda há falta de familiaridade com a FPIES. Na maioria das vezes, a FPIES aguda é diagnosticada como gastroenterite viral aguda ou sepse. Os sintomas da FPIES devem ser reproduzíveis quando houver reexposição ao gatilho alimentar. TPOs podem ser necessários se o diagnóstico não for claro. É importante descartar outras causas de vômitos, tais como gastroenterite infecciosa, sepse, enterocolite necrosante, anafilaxia, distúrbios metabólicos, intolerância severa à lactose, distúrbios neurológicos, doença do refluxo gastroesofágico e obstrução gastrointestinal (83).

A exclusão do trigo da dieta é mandatória. A avaliação da aquisição de tolerância é feita por meio da realização do TPO baseada em protocolos diferentes daqueles usados para a alergia IgE mediada, dado que o mecanismo imunológico é distinto. Não existem ainda muitos dados sobre a resolução da FPIES, mas alguns autores sugerem que ela se resolve tipicamente por volta dos 6 anos (80).

2.2.2.4 Alergias ao trigo mistas (IgE mediada / não mediada por IgE)

Estas alergias são caracterizadas por infiltração eosinofílica do trato digestório e são denominadas doenças eosinofílicas gastrointestinais.

O trigo pode ser o alérgeno implicado neste tipo de patologia eosinofílica, com esofagite e/ou gastrite eosinofílicas, mas não com inflamação intestinal (84).

2.2.3 Sensibilidade não celíaca ao glúten

Atualmente, a SNCG é definida principalmente por critérios negativos: sorologias para DC, histologia duodenal e testes baseados na IgE (testes de puntura ou dosagens de IgEs específicas) negativos. O único requisito positivo para diagnosticar SNCG é a presença de sintomas quando da ingestão de glúten e seu desaparecimento com a dieta sem ele (85).

Há uma grande sobreposição de sintomas entre a SNCG e outros distúrbios gastrointestinais funcionais, dificultando o diagnóstico diferencial. A fisiopatologia da SNCG não é muito clara e os dados sobre o desencadeamento desta condição são conflitantes. Ainda não há biomarcadores específicos para esta enfermidade, o que dificulta seu diagnóstico e dados sobre sua prevalência (86).

Os principais sintomas em pacientes com SNCG incluem distensão e desconforto abdominal, diarreia, náusea, estomatite aftosa, hábito intestinal alternante e constipação. Esses sintomas também são comuns em outros distúrbios gastrointestinais funcionais, particularmente SII e dispepsia funcional. A diferenciação entre SNCG e os sintomas funcionais é um desafio para os médicos. Além dos sintomas gastrointestinais, os pacientes com SNCG geralmente apresentam manifestações extraintestinais, como sensação de "cabeça oca" ou "mente nebulosa", descrita como incapacidade de concentração, redução das capacidades mnemônicas e falta de bem-estar. Cansaço, dor de cabeça, ansiedade,

dormência, dor nas articulações ou nos músculos e erupções cutâneas são outras manifestações (86,87).

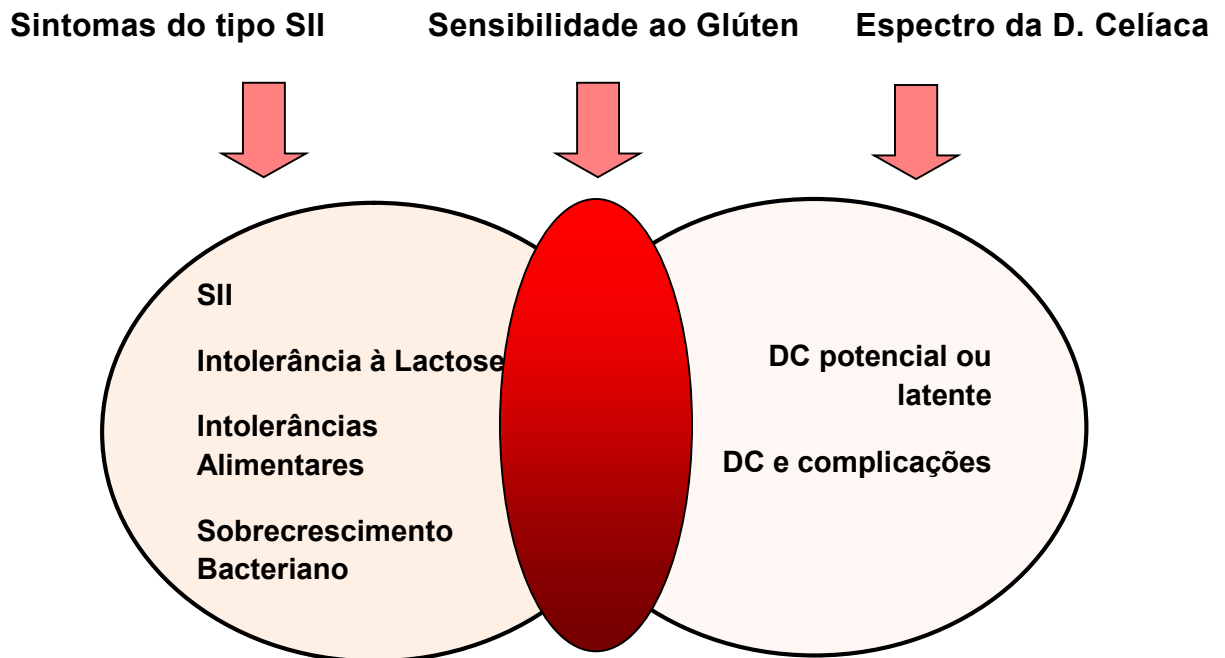


Figura 2 – Sobreposição de sintomas entre SNCG, DC e distúrbios funcionais (SII) (33)

2.3 ETAPAS PARA A VALIDAÇÃO DE UM INSTRUMENTO

A SNCG ainda é pouco estudada no Brasil. Para que haja mais dados sobre esta enfermidade no país, é necessário que existam instrumentos adequados e validados, como ocorre em outros países, como México e Colômbia (25,30,32) . Diante disto, optou-se pelo uso do questionário elaborado na Itália por Volta et al., em inglês (21), o qual já havia sido usado nos países há pouco mencionados. Quando o instrumento original é criado em inglês e não existe uma versão traduzida validada no idioma-alvo, é recomendado que se use o Processo de Validação Linguística Padrão criado pelo MAPI Research Institute (88). Vários outros trabalhos se utilizaram deste mesmo método (89,90).

Na fase de tradução o instrumento é traduzido de forma independente, do inglês para o português, por dois tradutores bilingües. Após esta fase, os tradutores se reúnem a fim de eliminar controvérsias e integrar as duas traduções em uma versão única. A etapa seguinte consiste na retradução do questionário do português para o inglês por outros dois tradutores bilingües também de modo individual, para confirmar a correspondência com o original.

Após o questionário estar traduzido, é imperioso que se faça sua adaptação cultural e avaliação semântica, a fim de que ele seja validado. A técnica Delphi constitui-se estratégia apropriada para validar o conteúdo de um instrumento. Ela permite ouvir e analisar opiniões de especialistas de forma sistemática, gerando ao final desta análise um produto validado (91). Por meio da obtenção de um consenso, o painel de especialistas auxilia a definir os itens do instrumento que deverão ser mantidos, revisados ou excluídos (92).

O método Delphi foi desenvolvido durante a década de 1950 por trabalhadores da RAND Corporation envolvidos em um projeto patrocinado pela Força Aérea dos EUA. O objetivo era desenvolver uma técnica para obter um consenso confiável de um grupo de especialistas. O método permite a contribuição de um número maior de participantes do que seria possível incluir em uma reunião de grupo ou comitê, e de membros geograficamente dispersos (93). O processo começa com o envio de questões a um grupo de especialistas, que analisa cada

questão individualmente, atribuindo uma nota à pergunta e fazendo sugestões para melhorá-la. O pesquisador responsável, então, faz as alterações sugeridas e reenvia os itens. O processo é finalizado quando um consenso é alcançado, quando há saturação teórica ou quando informações suficientes são trocadas.

Apesar de ter-se originado na comunidade empresarial americana, o método Delphi vem sendo amplamente aceito e aplicado em todo o mundo, em vários setores, como indústria, saúde, defesa, negócios, educação, informática, transporte e engenharia, assim como em ensino e pesquisa, com a modificação sugerida por Skulmoski et.al. (94).

Outro importante procedimento para o desenvolvimento de instrumentos satisfatórios é a realização de avaliação semântica, que tem por objetivo medir a compreensão dos itens do instrumento por especialistas, avaliando então a necessidade ou não de alterar a redação das questões para alcançar melhor entendimento (95).

Por fim, é também importante que se faça a análise de reprodutibilidade da nova ferramenta. Confiabilidade ou Reprodutibilidade é uma medida em que um questionário, teste, observação ou qualquer procedimento de medição produz os mesmos resultados em ensaios repetidos. Em resumo, é a estabilidade ou consistência das pontuações ao longo do tempo ou entre os avaliadores (96). Uma das maneiras de analisá-la é por meio do teste-reteste. A correlação teste-reteste fornece uma indicação de estabilidade ao longo do tempo (97–99). A estabilidade é avaliada mediante a administração do mesmo questionário para os mesmos indivíduos, nas mesmas condições, após algum período de tempo (96).

A confiabilidade do teste-reteste é estimada pelas correlações entre os escores no tempo 1 e no tempo 2. Duas suposições estão subjacentes ao uso do procedimento teste-reteste: a primeira é de que a característica medida não muda ao longo do período chamado “efeito de teste” (100). A segunda suposição é de que o período de tempo é longo o suficiente para que as memórias dos entrevistados ao fazer o teste no momento 1, não influenciem suas pontuações no tempo 2 e nas administrações subsequentes do teste (99). Maneiras de se verificar a reprodutibilidade incluem o percentual de concordância absoluta e o coeficiente Kappa de Cohen. A importância deste último, com relação ao percentual geral de

concordância é o fato dele considerar e descontar aquelas concordâncias que ocorreriam apenas pelo acaso (101). O intervalo de valores possíveis de Kappa é de +1 a -1, sendo que “+ 1” representa a perfeita concordância entre os observadores, “0” indica uma concordância não melhor do que a esperada pelo acaso e valores negativos indicam uma concordância pior do que aquela ocorrida ao acaso (98).

A fim de que se obtenha um instrumento confiável e fidedigno, é primordial que a sequência de etapas descritas seja seguida.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Validar um questionário para a população brasileira portadora de SNCG e estudos futuros desta enfermidade.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Proceder às etapas de tradução e retradução, validação semântica e de conteúdo.

Aplicar o questionário validado para uma amostra representativa da população de portadores de SNCG no Brasil, como parte do processo de validação.

Estimar a prevalência de sintomas relacionados à ingestão de glúten nos indivíduos brasileiros que têm SNCG.

Fornecer um panorama dos brasileiros com SNCG, a fim de contribuir para um melhor diagnóstico e tratamento dos pacientes com SNCG no Brasil.

4 MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de tradução e retradução, adaptação cultural e validação de instrumento, seguido de pesquisa descritiva qualitativa e quantitativa, de corte transversal, tipo inquérito populacional. Ele foi subdividido nas seguintes etapas: (I) tradução e retradução; (II) adaptação cultural, avaliação semântica e validação; (III) análise de reprodutibilidade; (IV) aplicação do questionário.

4.2 O QUESTIONÁRIO ORIGINAL

Este estudo seguiu a versão original do questionário proposto por Volta et al. (21) e planejado pela Associação Italiana de Doença Celíaca e pela Fundação Celíaca Italiana. O questionário original é composto por 60 questões (Anexo B), sendo cinco com características sociodemográficas (gênero, idade, região onde o paciente reside, nome do centro afiliado e nome do pesquisador responsável pelo centro). Onze questões são relacionadas a dados de exames laboratoriais relacionados ao diagnóstico de DC e AT. Seis questões tratam sobre quem foi o primeiro a suspeitar que o indivíduo tinha SNCG. As outras questões avaliam presença ou ausência de manifestações físicas (diarreia e / ou constipação, dor abdominal, distensão abdominal, aftas, náusea, dor epigástrica, refluxo) e manifestações sistêmicas (cansaço, sensação de “cabeça-oca” ou raciocínio lento, cefaleia, dor articular ou muscular, dormência nas pernas ou nos braços, dermatite, depressão, ansiedade e anemia).

4.3 TRADUÇÃO E RETRADUÇÃO

Na fase de tradução dois profissionais de saúde bilíngues traduziram, de modo independente, o questionário do inglês para o português, enfatizando uma tradução conceitual ao invés de literal e conciliando discrepâncias. O questionário original, em inglês, foi traduzido para o português brasileiro com nível de leitura do sétimo ano do ensino fundamental II, a fim de que se obtivesse um bom entendimento das questões por parte da população geral. O processo de retradução para o inglês foi realizado de modo semelhante, após a etapa de adaptação cultural e avaliação semântica, por outros dois tradutores, também de modo independente, a fim de compará-lo com o original.

4.4 ADAPTAÇÃO CULTURAL, AVALIAÇÃO SEMÂNTICA E VALIDAÇÃO.

Para a validação do questionário, utilizou-se uma versão adaptada e modificada do método Delphi (102). Dezesete profissionais de saúde, depois chamados de juízes, receberam um correio eletrônico, por meio do qual foram convidados a participar e ajudar com a adaptação cultural e a avaliação semântica do questionário. Depois de darem seu consentimento, era-lhes enviado um novo correio eletrônico com um atalho para o questionário em português brasileiro, que havia sido colocado na plataforma de questionários *online* chamada *SurveyMonkey*®. Ali estavam as 58 questões sobre sinais e sintomas relacionados à ingestão do glúten traduzidas do questionário original. Os juízes (profissionais de saúde) classificavam cada uma delas por uma escala de Likert de 5 pontos, com relação à clareza, sendo (1) Entendi perfeitamente e não tive dúvidas (questão completamente clara); (2) Entendi quase tudo (questão parcialmente clara); (3) Entendi quase tudo, mas tive algumas dúvidas (questão não muito clara, mas não totalmente incompreensível); (4) Entendi mais ou menos (questão está quase incompreensível); (5) Entendi muito pouco ou nada (questão está incompreensível). Quando aplicável, eles também faziam sugestões para melhorar as perguntas do ponto de vista de adaptação cultural, compreensão e clareza (103,104). Na Figura 3 pode-se ver uma reprodução desta etapa na plataforma *SurveyMonkey*.

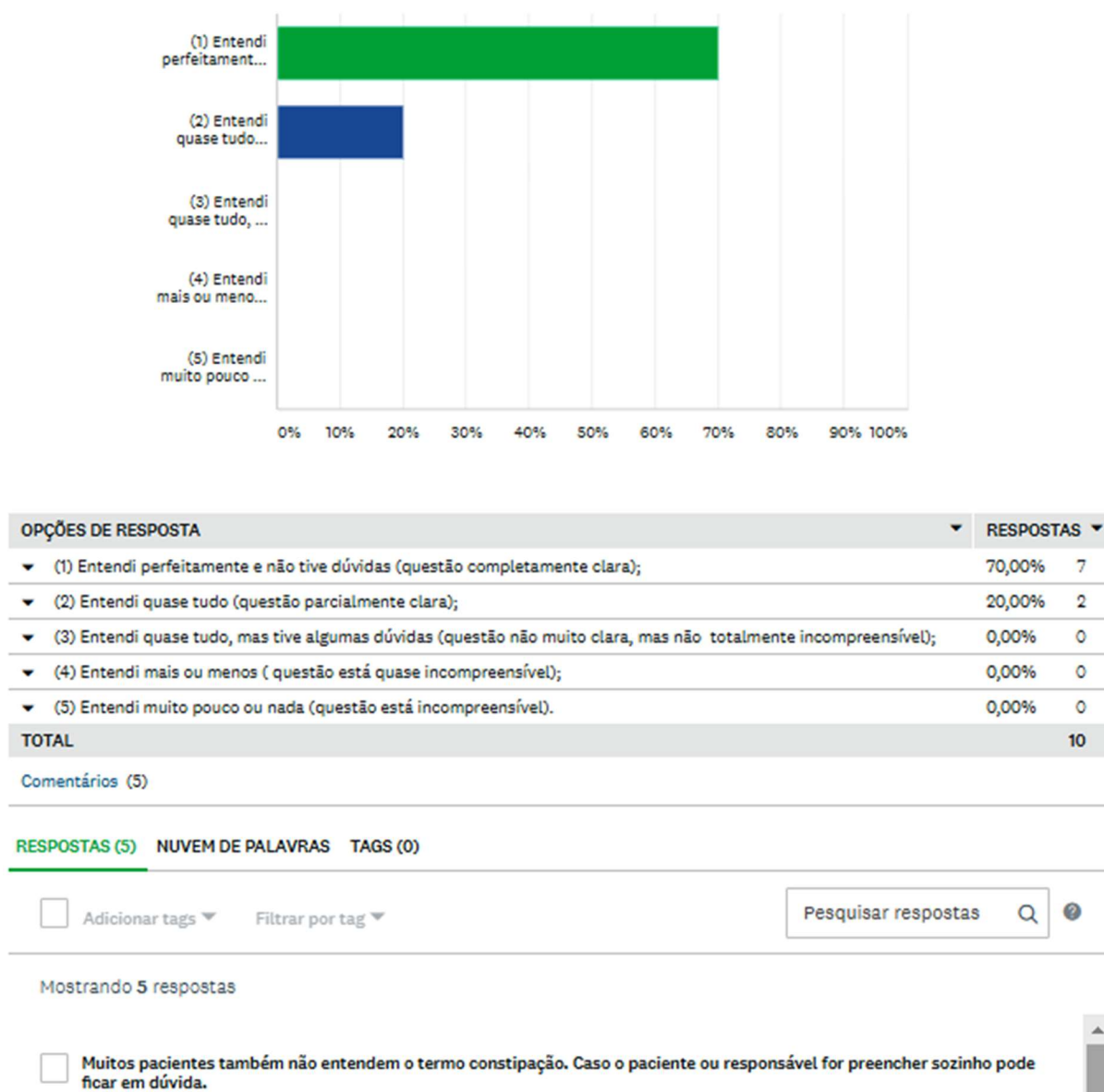


Figura 3 – Reprodução da primeira rodada de perguntas aos especialistas, retirada da plataforma SurveyMonkey®.

Foram necessárias três rodadas para haver concordância entre os juizes e obter-se a validação de conteúdo e a avaliação semântica. Na primeira vez as perguntas foram enviadas a 17 juizes, mas somente 9 completaram a avaliação, sendo que quase 92% (N=55) das questões foram aprovadas e consideradas adequadas (com relação à clareza e compreensão). Os juizes sugeriram alterações às perguntas não aprovadas e estas foram reformuladas e enviadas para uma segunda rodada de avaliação. Desta vez 11 responderam, com 89% dos quesitos

tendo sido aprovados, o que exigiu mais uma rodada, a fim de adequar aqueles rejeitados. Houve questões do questionário original a respeito da presença ou ausência de determinados dados laboratoriais que foram eliminadas. Uma das razões para isto é que, na Itália, onde foi elaborado o questionário original, ele era aplicado por médicos de 38 clínicas para celíacos, sendo que tanto os médicos como os pacientes tinham acesso aos prontuários. A versão brasileira, elaborada para ser respondida pelo próprio paciente por meio da internet, sem a ajuda do pesquisador, requereu uma versão simplificada.

A nota média para avaliação da clareza e validação de conteúdo de cada item e avaliação semântica foi calculada considerando as respostas fornecidas pelos juizes. O grau de concordância entre os especialistas para a avaliação da importância e clareza dos itens foi avaliado por meio do coeficiente de concordância de Kendall (W), que varia de 0 a 1. Valores W altos ($W \geq 0,66$) indicam que os especialistas aplicaram os mesmos padrões de avaliação. Por outro lado, valores baixos de W sugerem discordância entre os especialistas (105–107). O critério estabelecido para aprovação do item foi um mínimo de 80% de concordância entre os especialistas (valores $W \geq 0,8$), conforme observado em estudos de validação (106,108). Os itens considerados pouco claros foram reescritos e sujeitos a uma nova avaliação pelos especialistas. Outra alteração em relação ao questionário italiano foi o agrupamento de seis questões a respeito de quem teria sido a primeira pessoa a suspeitar da SNCG (Apêndice B - questão 44). Com relação às características sociodemográficas dos pacientes, foram mantidas as perguntas sobre gênero, idade e procedência, e acrescentadas outras sobre a renda, estado civil e grau de instrução (Apêndice B – questões 1 a 6). A versão brasileira do questionário, portanto, foi finalizada com 46 perguntas (Apêndice B). Na terceira rodada todas as questões foram aprovadas. Depois que os especialistas aprovaram todas as perguntas, dois tradutores bilíngues reuniram-se e compararam a nova versão do questionário em português do Brasil com a versão original em inglês. Essa fase assegurou que a versão em português brasileiro do questionário fosse de relevância cultural adequada, mantendo a fidelidade à versão original.

O resumo das etapas de construção do questionário brasileiro encontra-se na Figura 4.

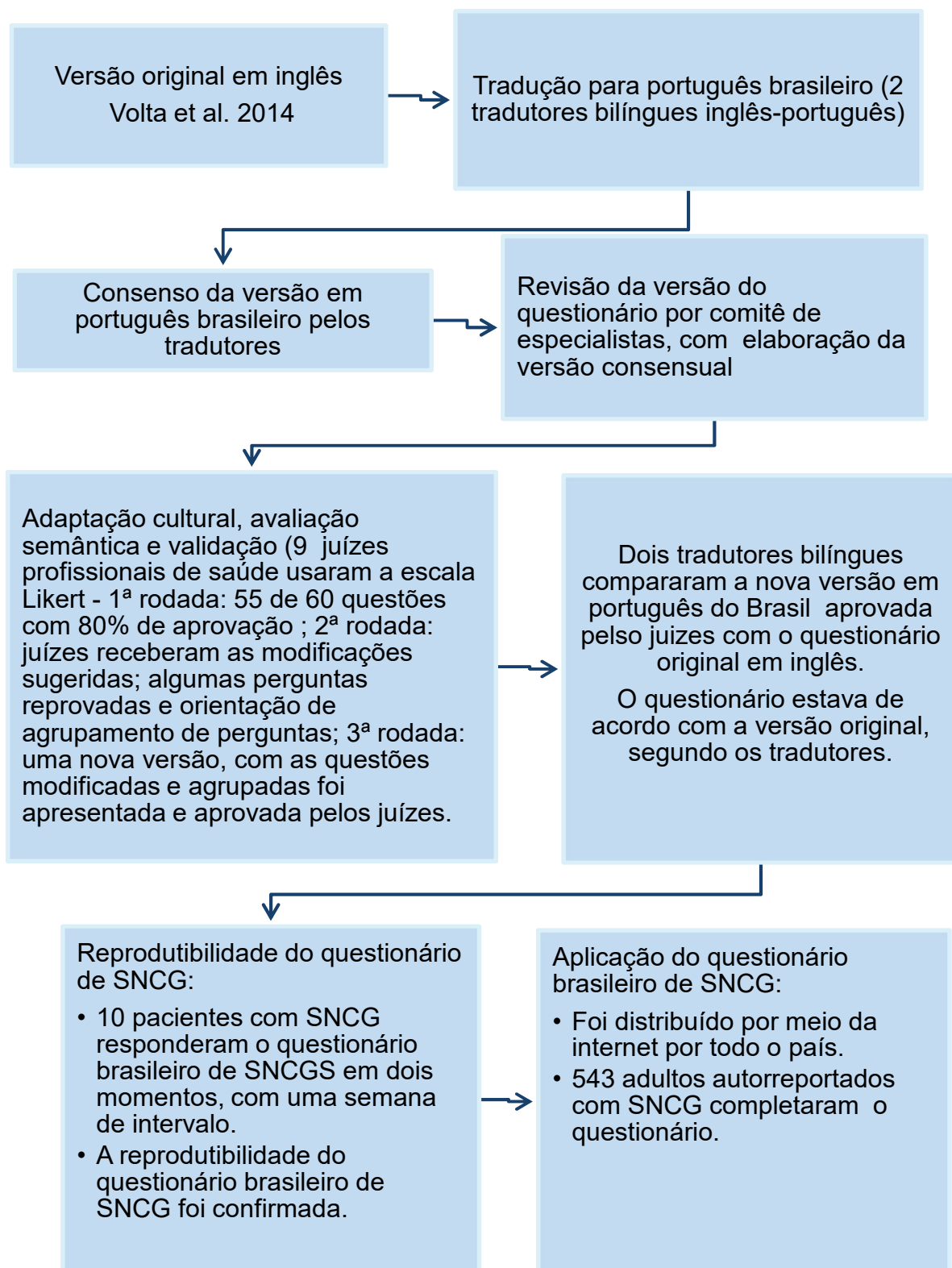


Figura 4 - Etapas do processo de tradução, adaptação cultural, avaliação semântica e validação do questionário brasileiro de sensibilidade não celíaca ao glúten (SNCG)

4.5 ANÁLISE DE REPRODUTIBILIDADE

A reprodutibilidade do questionário foi avaliada por meio das respostas de dez pacientes portadores de SNCG. Estes sujeitos não estavam incluídos na pesquisa que foi para a plataforma *SurveyMonkey*®. Eles eram pacientes do ambulatório de doença celíaca, e foram contactados por e-mail. Respondiam ao questionário e, uma semana depois, eram convidados a respondê-lo novamente.

A confiabilidade teste-reteste (reprodutibilidade) do questionário foi verificada por meio do percentual de concordância absoluta e do coeficiente Kappa de Cohen. Todos os itens relacionados a sintomas intestinais, manifestações extraintestinais e outros distúrbios associados à SNCG apresentaram valores de Kappa estatisticamente significantes ($p < 0,05$) e concordância absoluta igual ou maior que 80%, medidas as quais indicam que os resultados obtidos pelo instrumento podem ser reproduzidos se o teste for repetido (Tabela 1).

Tabela 1 - Frequência, percentual de respostas positivas, percentual da concordância absoluta e valor do coeficiente de concordância de Kappa-Cohen (N=10 entrevistados)

Item	Aplicação 1 (% sim)	Aplicação 2 (% sim)	Concordância Absoluta	Kappa	P
Cansaço Físico	90%	90%	100%	1	0,002
Ausência de Bem-estar	100%	100%	100%	---	---
Perda de Peso	10%	10%	100%	1	0,002
Aftas	10%	10%	100%	1	0,002
Queimação/Azia	70%	50%	80%	0,6	0,038
Refluxo Gastroesofágico	60%	60%	100%	1	0,002
Epigastralgia	60%	60%	100%	1	0,002
Náuseas	40%	50%	90%	0,8	0,010
Aerofagia	50%	50%	100%	1	0,002
Distensão Abdominal	90%	90%	100%	1	0,002
Dor abdominal	70%	70%	100%	1	0,002
Diarreia	40%	50%	90%	0,8	0,010

Constipação	70%	60%	90%	0,783	0,011
Alternância de Hábito Intestinal	50%	50%	80%	0,6	0,058
Cefaleia	60%	50%	90%	0,8	0,010
Anemia	0%	0%	100%	---	---
Dormência	10%	10%	100%	1	0,002
Raciocínio Lento	50%	50%	100%	1	0,002
Mialgia	50%	60%	90%	0,8	0,010
Artralgia	30%	30%	100%	1	0,002
Depressão	90%	80%	90%	0,615	0,035
Ansiedade	40%	20%	80%	0,545	0,053
Asma	0%	0%	100%	---	---
Rinite	10%	10%	100%	1	0,002
Rash cutâneo	10%	10%	100%	1	0,002
Alergias	10%	0%	90%	---	---
Outros sintomas	70%	60%	90%	0,783	0,011
Transtorno Alimentar	10%	10%	100%	1	0,002
SII	60%	40%	80%	0,615	0,035
Intolerâncias Alimentares	90%	80%	90%	0,615	0,035
Alergias	20%	30%	90%	0,737	0,016
Doenças Psiquiátricas	50%	50%	100%	1	0,002
Doenças Autoimunes	40%	30%	90%	0,783	0,011
DC na família	40%	0%	60%	---	---
Teste positivo DC	0%	0%	100%	---	---
Teste positivo AT	20%	0%	100%	0	1

4.6 APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO BRASILEIRO

A etapa final foi colocar o questionário brasileiro de SNCG na plataforma *SurveyMonkey*® e aplicá-lo a um número representativo de pacientes brasileiros que se auto declaravam com SNCG. A divulgação do atalho para a plataforma foi feita por meio de redes sociais como *WhatsApp*®, *Instagram*® e *Facebook*®.

A primeira página da pesquisa na plataforma apresentava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) , o qual continha os critérios de inclusão e de exclusão, com a necessidade de que os participantes tivessem mais de 18 anos de idade e apresentassem sintomas associados à ingestão de glúten. Pacientes menores de 18 anos e pacientes portadores de DC e/ou alergia IgE mediada ao trigo, eram excluídos do trabalho. Após darem seu consentimento, os pacientes eram direcionados à primeira página de perguntas, com seis questões sociodemográficas. Aqueles que não consentiam eram encaminhados a uma página de agradecimento pelo seu tempo. A parte final da pesquisa consistia na aplicação das demais questões traduzidas e adaptadas culturalmente aos pacientes com SNCG.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - CEP/FS-UnB 2.918.449.

5 RESULTADOS

O processo de validação iniciou-se com a tradução e retradução do instrumento original, seguido pela técnica Delphi e análise da reprodutibilidade, conforme explicado na seção métodos.

O questionário foi, então, disseminado, para ser respondido por aqueles que suspeitavam sofrer de SNCG. Um total de 561 indivíduos responderam ao questionário, mas 18 destes foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. A amostra, portanto, ficou com 543 adultos (92,3% do gênero feminino, $n=501$, idade média $38,2 \pm 9,5$ anos), de todas as cinco regiões do Brasil, sendo a grande maioria dos respondentes das regiões sudeste e centro-oeste (Figura 5).

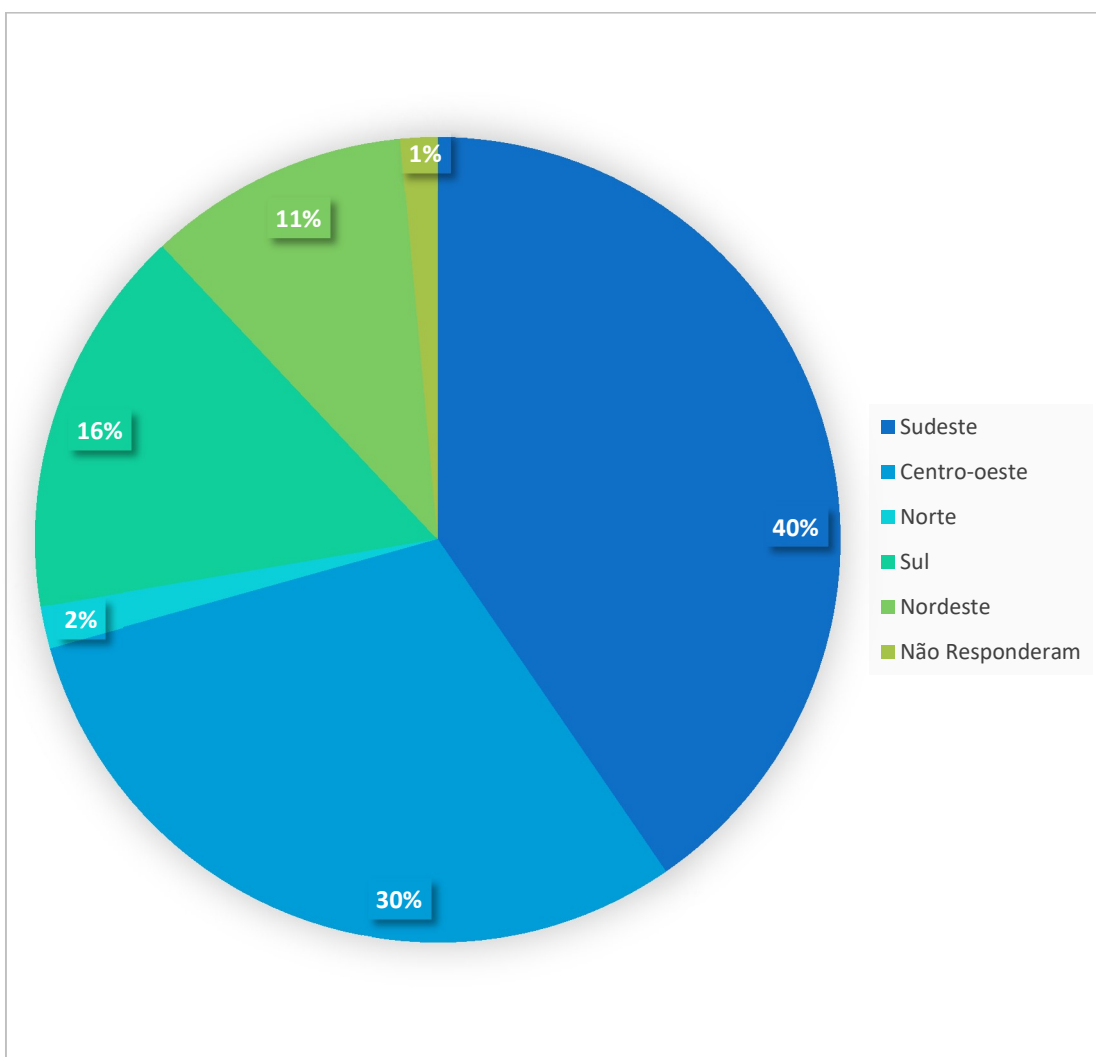


Figura 5 - Distribuição dos pacientes brasileiros com SNCG, de acordo com a região (N=543)

Com relação ao estado civil, 228 dos pacientes eram solteiros, viúvos ou divorciados, enquanto 315 eram casados ou tinham união estável. A idade variou de 18 a 67 anos, com a maior parte dos respondentes (73%) tendo entre 26 e 45 anos de idade (Figura 6).

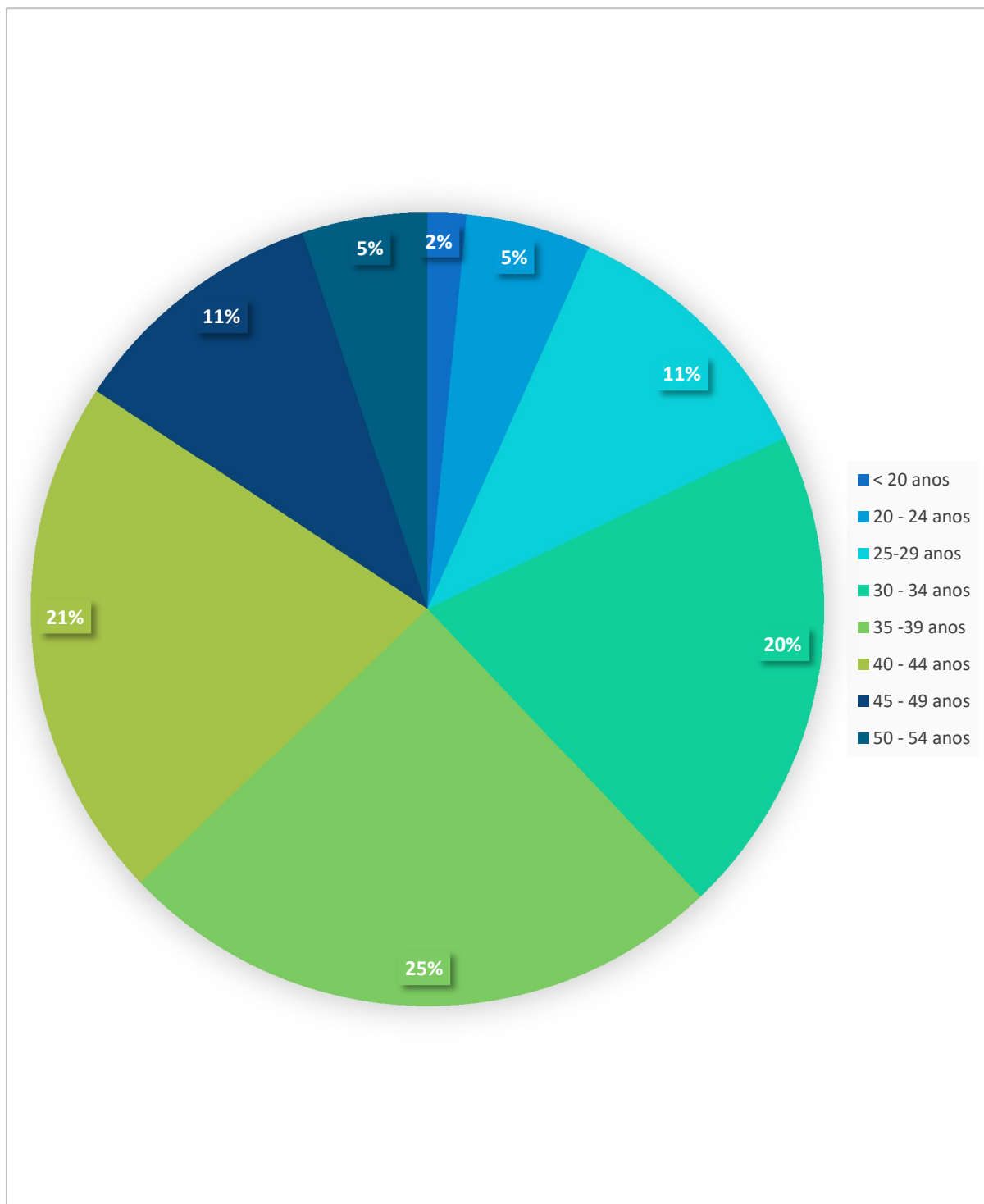


Figura 6 - Distribuição dos pacientes brasileiros com SNCG, de acordo com a faixa etária (N=543)

O nível de escolaridade dos pacientes que responderam ao questionário foi surpreendentemente alto, sendo que mais de 75% da amostra tinha nível superior completo e pós-graduação incompleta ou completa. Aqueles com pós-graduação completa eram a grande maioria, correspondendo a 45% (Figura 7).

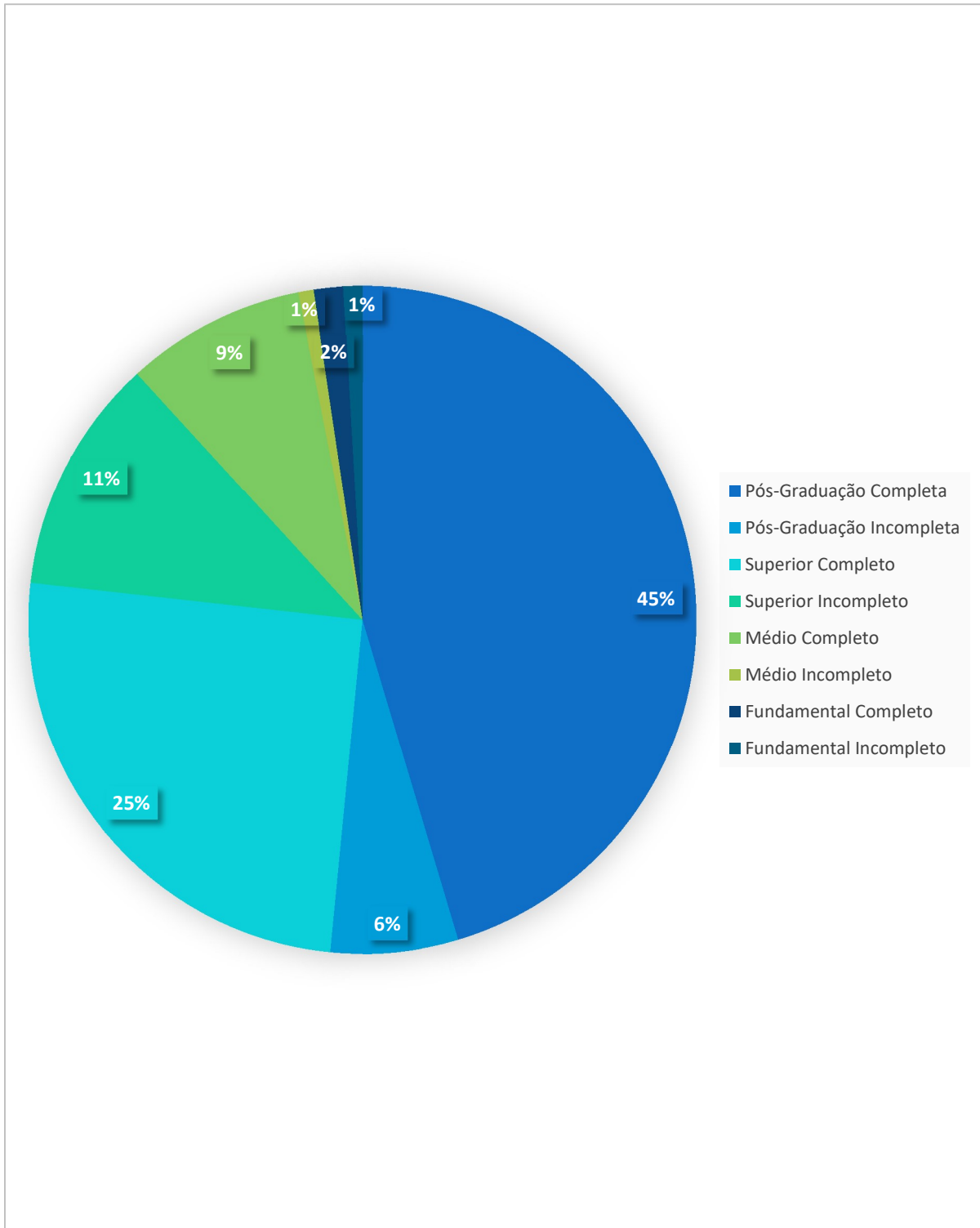


Figura 7 - Distribuição dos pacientes brasileiros com SNCG conforme o nível de escolaridade (N=543)

De modo semelhante ao que ocorreu com o nível de escolaridade, a renda mensal familiar entre os participantes da pesquisa também foi alta. Obteve-se uma média de 11.500 reais por família, sendo que cerca de 54% dos respondentes ganhava mais de cinco mil reais e 87 (16%) relataram renda de 20 mil reais ou mais (Figura 8).

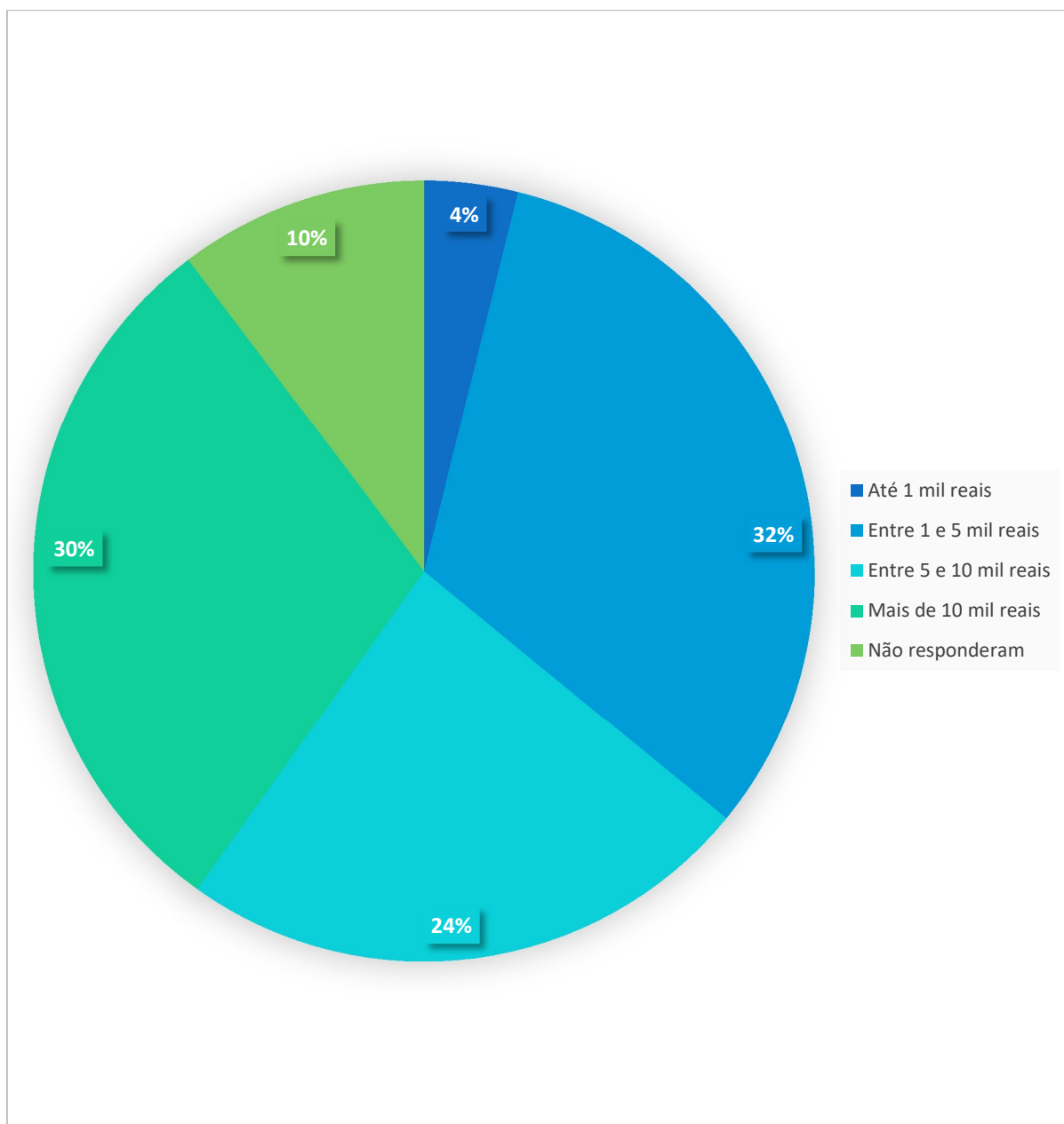


Figura 8 - Distribuição dos pacientes brasileiros com SNCG conforme a renda familiar mensal, em reais (N=543)

A maioria dos pacientes relatou mais de dois sintomas intestinais ou extraintestinais associados (Figuras 9 e 10). Os mais frequentes sintomas intestinais foram distensão (93%), dor abdominal (74,3%), e queimação (71,6%). Entre os brasileiros suspeitos de portarem SNCG, a constipação foi mais frequentemente relatada (63,7%) do que a diarreia (45,1%) (Figura 8). Com relação à história familiar, 11% (N=60) dos pacientes com SNCG tinham um parente de primeiro ou segundo grau com DC.

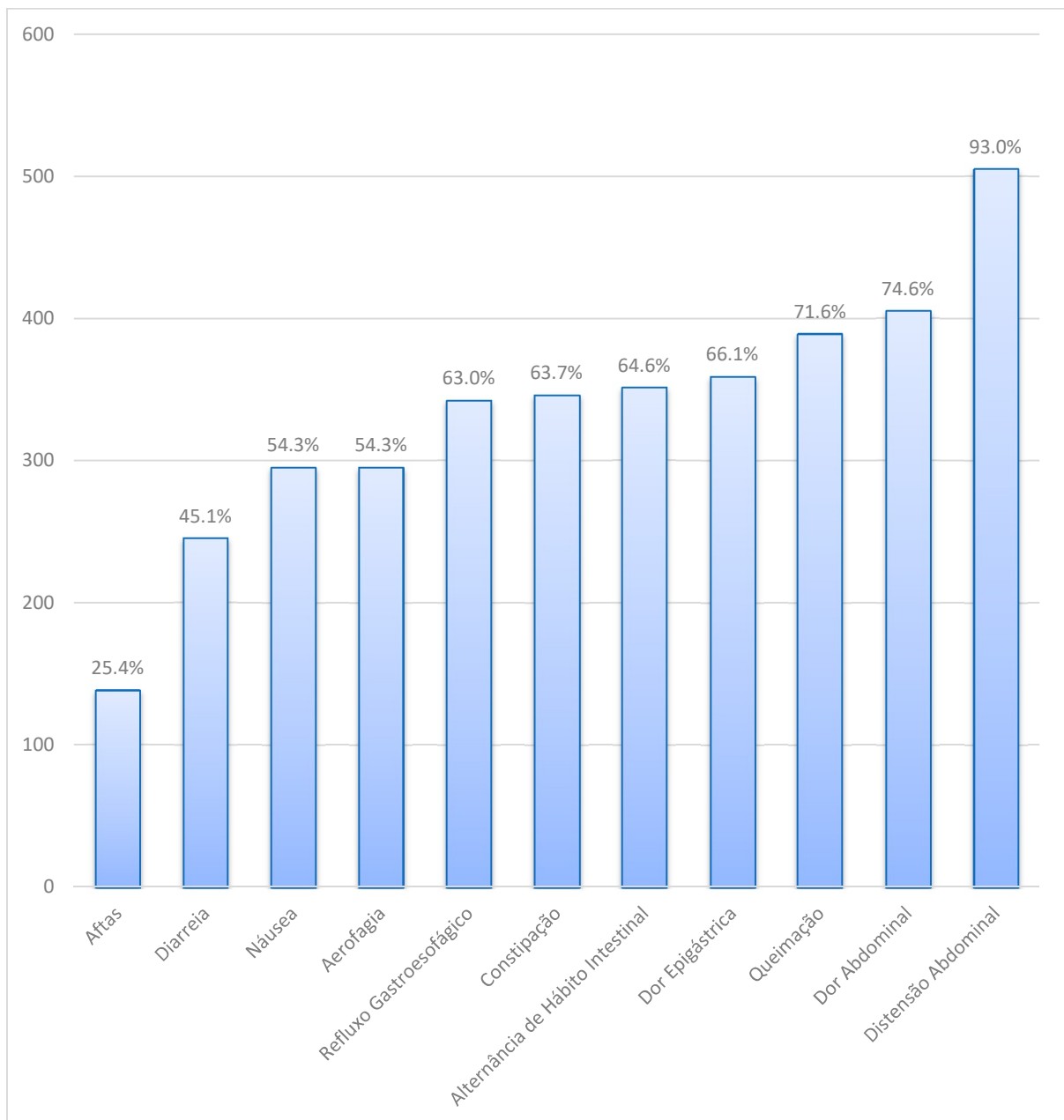


Figura 9 - Sintomas gastrointestinais em brasileiros suspeitos de apresentarem SNCG (N= 543)

As manifestações extraintestinais mais frequentes foram ausência de bem-estar (89,5%), cansaço físico (77%) e depressão (sensação de desânimo) (70,2%) (Figura 10). Além disto, foram também mencionados muitos sintomas neuropsiquiátricos tais como cefaleia (63,9%), raciocínio lento (sensação de “cabeça oca”) (59,9%), e ansiedade (52,1%). Outras manifestações extraintestinais foram: artralgia (49,7%), mialgia (45,9%), rash cutâneo (39,4%), rinite (37%), dormência (33%), anemia (22,7%), e perda de peso (15,7%). Menos de 10% dos pacientes referiram sintomas relacionados à asma.

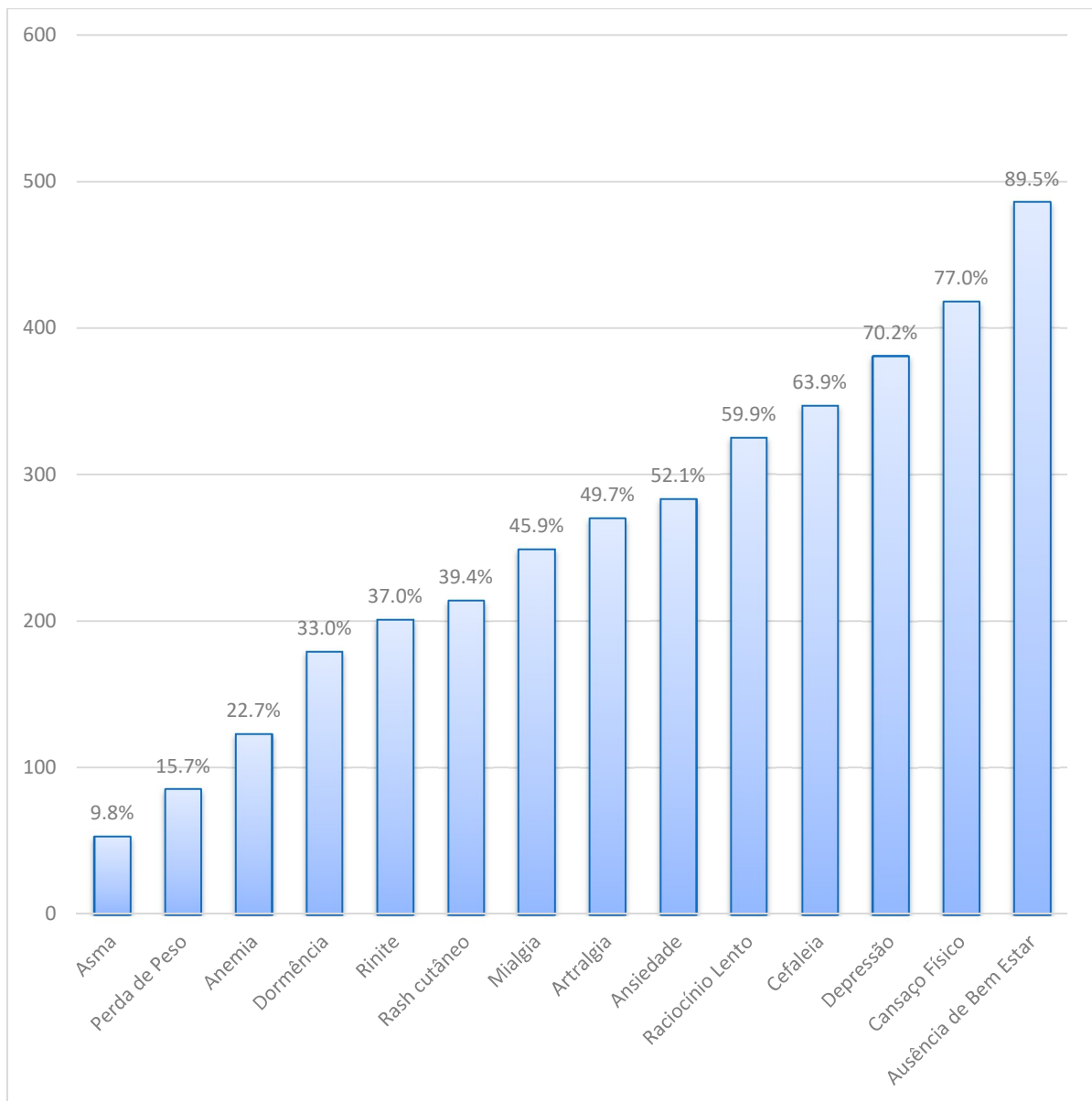


Figura 10 - Manifestações extraintestinais em brasileiros suspeitos de apresentarem SNCG (N= 543)

O principal distúrbio associado nos pacientes brasileiros com SNCG foi intolerância alimentar (64,8%), sendo que a intolerância à lactose foi relatada por 44% dos participantes. Outras associações incluíram a SII (46,4%) e alergias (não-cutâneas: 46,2%; cutâneas 41,8%) (Figura 11). Cerca de 36% dos pacientes apresentavam transtornos psiquiátricos. Uma ou mais doenças autoimunes estavam presentes em 20,6% dos pacientes. Havia associação com transtornos alimentares em 6,3% dos casos de SNCG.

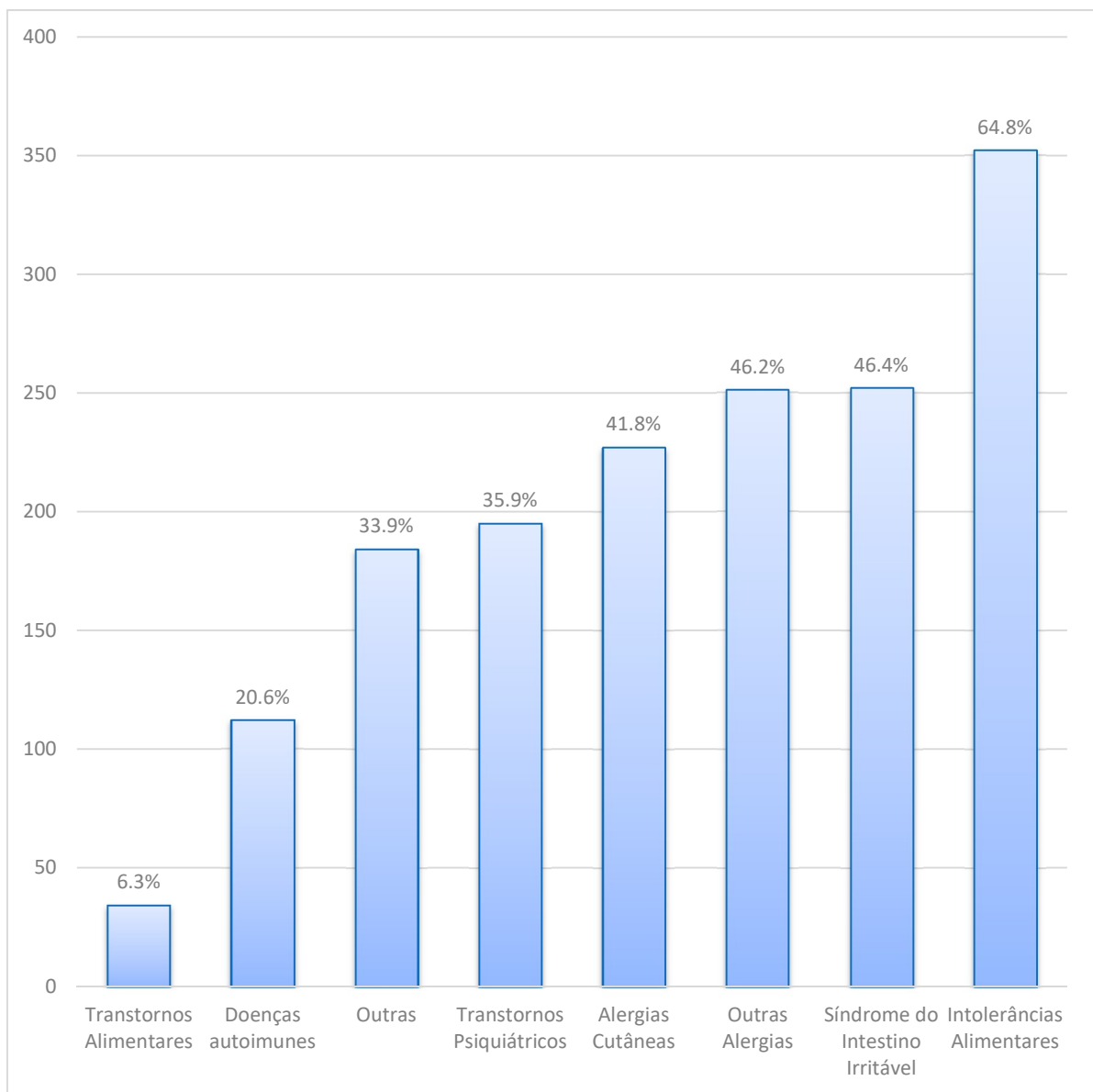


Figura 11 - Distúrbios associados em brasileiros suspeitos de apresentarem NCGS (N= 543)

Os sintomas surgiram nas primeiras 6h após a ingestão do glúten em 299 dos 543 pacientes, enquanto em 179 deles iniciaram-se entre 6 e 24h (Figura 12).

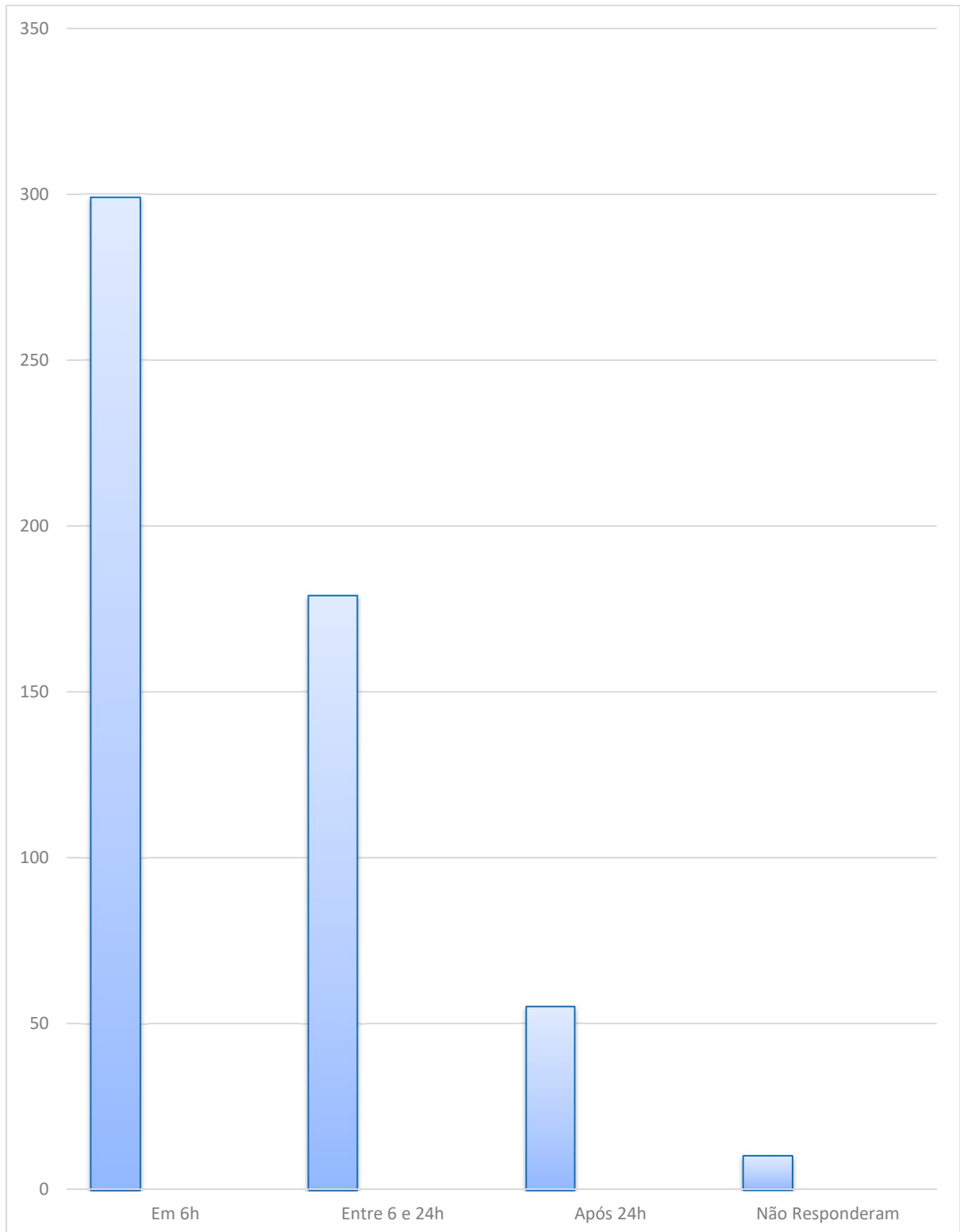


Figura 12 - Tempo decorrido entre a ingestão de glúten e o início dos sintomas em brasileiros suspeitos de apresentarem NCGS (N=543)

Os sintomas após a ingestão do glúten ocorreram sempre ou frequentemente em 84% dos respondentes e o tempo decorrido entre a presença dos sintomas e a suspeita de SNCG foi maior que seis meses em 382 (70%) participantes da pesquisa.

Em mais de 50% dos casos, a SNCG foi suspeitada pelo próprio paciente (Tabela 2). Somente em 15,8% das vezes foi o gastroenterologista quem suspeitou da existência da SNCG, seguida pelo médico generalista (4,8%), amigos (4,2%), homeopata (1,5%), ou farmacêutico (0,5%).

Tabela 2 - Indivíduo que suspeitou sobre a possível existência de SNCG: frequência e prevalência entre os 543 participantes

	Frequência (N)	Prevalência (%)
Farmacêutico	2	0,4
Homeopata	8	1,5
Amigos	23	4,2
Clínico Geral	26	4,8
Gastroenterologista	86	15,8
O próprio paciente	282	51,9
Outros	116	21,4

6 DISCUSSÃO

6.1 A VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO

As fases de tradução e retradução, adaptação cultural e validação do questionário foram explicitadas na seção métodos, com obtenção do questionário brasileiro sobre SNCG, o qual foi aplicado de modo remoto, por meio da plataforma *SurveyMonkey*®.

O instrumento italiano original era aplicado de modo presencial por pesquisadores qualificados. A adaptação cultural do questionário após sua tradução e as modificações para que fosse auto aplicável trouxe consequências positivas e algumas limitações, as quais só puderam ser identificadas depois de sua aplicação.

A aplicação presencial ou remota de pesquisas tem implicações com relação à validade das mesmas.

A rede mundial de computadores (internet) e seu uso por cada vez mais pessoas pelos computadores pessoais (PCs) e telefones celulares (*smartphones*), assim como as mídias sociais, têm modificado o modo de fazer pesquisas científicas. Nas décadas de trinta e quarenta, os pesquisadores precisavam ir de porta em porta, enviar pesquisas pelo correio ou recrutar pacientes em clínicas ou hospitais, por exemplo. A partir dos anos setenta, o telefone emergiu como alternativa facilitadora, com possibilidade de amostras mais numerosas. A rede mundial de computadores, por sua vez, possibilita números ainda mais expressivos, com uma maior facilidade de execução, tornando-a uma opção muito atraente. Atualmente, com a internet cada vez mais disseminada, as pesquisas *online* estão se tornando uma opção bastante interessante, inclusive por seu baixo custo e rapidez (109). Além disto, estas pesquisas são capazes de alcançar grupos populacionais de baixa incidência ou “ocultos” (como por exemplo pessoas com SNCG que não procuram clínicas ou hospitais) e de diminuir, graças ao anonimato, o viés de respostas a tópicos estigmatizantes (110). Um dos problemas das pesquisas *online*, por muito tempo, foi a cobertura limitada, uma vez que grandes setores da população não tinham acesso à internet. Atualmente este problema já não é tão expressivo, embora ainda haja diferenças de qualidade de conexão, por exemplo. Uma questão mais importante relacionada à internet é a amostragem. A amostragem aleatória é importante, pois sem ela a introdução de vieses é quase

inevitável. Para coletar uma amostra aleatória, é necessária uma lista da população de interesse. Por mais que se esclareçam os critérios de inclusão ao iniciarmos uma pesquisa pela web, não há como garantir que os respondentes se enquadrem nos critérios estabelecidos; também não há meios de impedir que uma mesma pessoa responda à pesquisa mais de uma vez (usando, por exemplo, diferentes endereços de IP). Por outro lado, a segurança do respondedor com relação ao anonimato, é maior quando da pesquisa em plataformas *online* como a *SurveyMonkey*®.

Nas pesquisas presenciais, por outro lado, corre-se o risco de se recrutar uma amostra muito pequena (não significativa estatisticamente) ou pouco diversificada. Além disto, o entrevistador pode influenciar as respostas ou o entrevistado pode não responder com veracidade porque existe, por exemplo, algum estigma relacionado a determinadas questões (111).

Na pesquisa brasileira sobre SNCG a amostra teve um considerável número de respondentes, mas foi pouco diversificada e não refletiu a realidade da população brasileira. Isto ficou claro ao se constatar a grande quantidade de pessoas com alto nível de escolaridade e renda familiar mensal, além da maior concentração de participantes nas regiões sudeste e centro-oeste. Há, assim, um comprometimento do trabalho no que diz respeito à sua validade externa.

Outra adaptação para a aplicação remota foi a eliminação das questões referentes aos dados laboratoriais. Isto simplificou o questionário, mas a falta de possibilidade de verificação destes dados resultou em algumas incertezas. Este é outro óbice da aplicação *online* de pesquisas. Foi possível perceber isto, por exemplo, na questão relacionada à associação com doenças autoimunes. Era solicitado que, quando a resposta fosse sim, o participante explicitasse qual era a patologia. Para nossa surpresa, apesar do elevado nível de escolaridade, houve respostas que não correspondiam a doenças autoimunes, como fibromialgia, endometriose ou artrose.

Com relação à avaliação da reprodutibilidade, foram utilizados somente 10 pacientes por causa da dificuldade em fazê-los responder ao questionário uma segunda vez, para o reteste. Embora houvesse vários respondentes na primeira aplicação, somente dez voltaram a preenchê-lo.

Deste modo, os dados obtidos pelo questionário autorrespondido podem

servir de base para outros estudos, idealmente com entrevistas presenciais, onde as dúvidas possam ser esclarecidas e a amostra seja mais abrangente e aleatória.

6.2 A APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO NO BRASIL E OS SEUS RESULTADOS

Ao avaliar os resultados do questionário aplicado, pôde-se verificar que os respondentes foram predominantemente mulheres (92,3%), as quais experimentaram sintomas intestinais e extraintestinais com a ingestão de glúten, similares aos participantes de outros estudos (19,21,30,112). A alta porcentagem de respondedoras do gênero feminino era esperada, uma vez que as mulheres tendem a ser mais preocupadas com a saúde e a responderem mais frequentemente pesquisas sobre este tema (113–116). De modo semelhante, uma pesquisa conduzida no Reino Unido, que avaliou a prevalência de SNCG autorreportada na população, mostrou que quase 80% dos respondentes eram mulheres (19). Um outro estudo, desta vez, na Holanda, também demonstrou maior prevalência de SNCG entre as mulheres (79,6%) do que nos homens (112). Os resultados da pesquisa são semelhantes aos destes estudos, conforme demonstrado na Tabela 3.

Há alguns indícios de que pessoas casadas tendem a ter maior participação em pesquisas do que os não casados (117–119). Neste estudo, os casados ou em união estável representaram 58% dos participantes. Sabe-se que os típicos consumidores não celíacos de produtos sem glúten são mulheres ricas e instruídas, responsáveis pelas compras de sua casa (120), mas não há dados sobre se a SNCG é mais frequente entre os casados do que entre os solteiros.

As pessoas com alto nível socioeconômico e educacional são mais propensas a participar de pesquisas do que aquelas menos instruídas (117). Entretanto, no caso da aplicação do questionário sobre SNCG, houve um número surpreendentemente elevado de participantes com pós-graduação e nível superior completo, que não refletem a realidade do país (Figura 13). No Brasil, a proporção de pessoas maiores de 25 anos com nível superior completo é de apenas 15,7%

(121), um valor muito discrepante em relação aos mais de 75% encontrados na pesquisa.



Figura 13 - Nível de Instrução dos brasileiros com mais de 25 anos de idade, segundo o IBGE (121)

Com relação aos rendimentos, segundo os dados do último censo do IBGE, a maioria dos brasileiros ganha entre 1 e 2 salários mínimos (33,0%), e cerca de 25% recebe entre meio e um salário mínimo (122). As respostas do questionário, entretanto, revelaram um valor médio mensal familiar de quase 11 salários mínimos. Isto certamente ocorreu por causa do modo de divulgação do questionário. Por meio de redes sociais como Facebook®, WhatsApp®, Instagram® etc, era enviado um convite explicando sobre a pesquisa e um atalho para a plataforma *online* onde o questionário estava situado. Ocorre que o meio social dos pesquisadores é de elevado padrão sociocultural, o que deve ter contribuído para este viés. Entre as desvantagens das pesquisas *online* estão o acesso limitado à Internet, a limitação imposta pelo conhecimento necessário para uso do computador, que não habilita qualquer pessoa como respondente e a necessidade de o participante deslocar-se até o local em que está instalado o equipamento, caso não disponha de equipamento próprio (123). Estes fatores são a realidade de um considerável número de brasileiros. Assim, apesar da rapidez e baixo custo da utilização da internet, a pesquisa apenas *online* pode gerar resultados não representativos da população, tendo em vista o viés dos respondentes terem maior nível de escolaridade e maior renda do que a média da população (124). Couper et al. também mencionam que é improvável que amostras autosselecionadas de usuários da Internet representem a população mais ampla (125).

De acordo com o estudo italiano multicêntrico de Volta et al. (21) e com uma revisão sistemática (18), os principais sintomas gastrointestinais são distensão abdominal (87%), dor abdominal (83%), diarreia (>50%), alternância de hábito intestinal (27%), constipação (24%) e epigastralgia (52%). Náusea, refluxo ácido, aerofagia e aftas foram os sintomas menos frequentes. Nesta pesquisa, os sintomas intestinais mais frequentes foram distensão abdominal (93%), dor abdominal (74,3%) – assim como no estudo italiano – e azia (71,6%). Contrariamente ao estudo de Volta et al. (21), os sujeitos brasileiros com SNCG apresentaram um maior percentual de constipação (63%), sendo sua prevalência maior que a da diarreia (45,1%). No trabalho brasileiro, quase 65% dos pacientes relataram alternância de hábito intestinal. Os participantes do estudo de Aziz et al. no Reino Unido (19) tiveram faixa etária semelhante, assim como sintomas intestinais de distensão (78%), dor/desconforto abdominal (67%), e hábito intestinal alternante (37%), o que foi semelhante aos resultados da pesquisa no Brasil. Na Argentina, um outro estudo reportou como os mais comuns sintomas gastrointestinais dos pacientes com SNCG, a distensão (70,1%), e o desconforto abdominal (47,1%) (30). Um estudo conduzido na Holanda (112) também registrou como sintomas intestinais mais comuns entre sujeitos com SNCG a distensão (quase 80%) e o desconforto abdominal (mais de 50%), de modo semelhante ao que ocorreu no México (31), onde a distensão abdominal (81%) e o desconforto abdominal (42%) foram os mais frequentes sintomas intestinais. Este estudo mexicano demonstrou alívio dos sintomas com o seguimento de uma DSG por 4 semanas pelos 12 pacientes com SNCG (distensão: 25%, desconforto abdominal: 14%).

Em se tratando dos sintomas extraintestinais, no estudo italiano (21) o cansaço físico (64%) e a ausência de bem-estar (68%) foram os mais frequentes entre os sujeitos com SNCG, seguidos por raciocínio lento (38%), cefaleia (54%), dor muscular ou articular (31%), dormências nos braços ou pernas (32%), ansiedade (39%) ou depressão (18%). Houve ainda relatos de perda ponderal (25%), dermatite (18%), rash cutâneo (29%) e anemia (22%). No Brasil, predominaram ausência de bem-estar, cansaço físico e depressão, as quais tiveram uma prevalência maior do que no estudo italiano (Figura 9). Os brasileiros sensíveis ao glúten também tiveram maior prevalência de sintomas neuropsiquiátricos do que os italianos: cefaleia

(63,9%), raciocínio lento (59,9%) e ansiedade (52,1%). A única manifestação maior nos italianos do que nos brasileiros foi a perda de peso (figura 9). Na Holanda, o cansaço físico (20%) e a cefaleia (quase 20%) foram os sintomas extraintestinais mais frequentemente reportados (112). No Reino Unido, assim como na Holanda, predominaram o cansaço físico (23%) e a cefaleia (22%) (19), mas com prevalência inferior à dos italianos (21) e brasileiros.

Ansiedade e depressão são comuns em pacientes com hipersensibilidade alimentar (126). Em pessoas que têm DRG, estes sintomas costumam ser vistos como consequências da restrição alimentar, e não como ocasionados pela ingestão de glúten (22). Por outro lado, é sabido que estresse e ansiedade são capazes de exacerbar ou contribuir para sintomas gastrointestinais (127). Neste estudo, aproximadamente 70% dos pacientes com SNCG mencionaram depressão, a qual pode associar-se à sensibilidade ou à DSG. Uma revisão sistemática com meta-análise sobre transtornos de humor e glúten demonstrou que a restrição do glúten representa uma estratégia de tratamento efetiva para os transtornos de humor em indivíduos com distúrbios relacionados ao glúten, incluindo a SNCG (128).

Vale ressaltar que os resultados encontrados são similares aos da literatura, em que os sintomas de SNCG mais encontrados são distensão e dor abdominal, diarreia, epigastria, náuseas, aerofagia, ausência de bem-estar, cansaço físico, cefaleia, raciocínio lento e ansiedade (16,19,21,112,129).

O distúrbio mais frequentemente associado à SNCG neste trabalho foi a intolerância a outros ingredientes ou alimentos (64,8%), sendo que intolerância à lactose foi relatada por 44% dos participantes. A associação com outras restrições alimentares pode ter um efeito prejudicial na qualidade de vida do paciente com SNCG e impactar o tratamento, uma vez que a dieta isenta apenas de glúten já é capaz de levar a importantes restrições sociais e, conseqüentemente, a um impacto emocional negativo (103,128,130,131). A associação com a SII foi relatada por 253 indivíduos (46,4%). Segundo os critérios de Roma III, para o diagnóstico da SII, os pacientes devem apresentar dor ou desconforto abdominal recorrente (definido como uma sensação desconfortável não descrita como dor) por pelo menos 3 dias ao mês nos últimos 3 meses, associado a dois ou mais dos seguintes itens: (1) melhora com defecação, (2) início associado a uma mudança na frequência das

fezes; (3) início associado a uma alteração na forma (aparência) das fezes. Estes critérios devem estar presentes nos últimos 3 meses, com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico (132). Pode-se constatar a semelhança destes sintomas com vários dos relatados pelos que se autorreferem sensíveis ao glúten. Os alimentos que se relacionam aos sintomas da SII são comumente ricos em glúten, trigo e carboidratos (133). Uma revisão de Usai-Satta et al. (129) mostrou que a SII e a SNCG compartilham sintomas como diarreia, constipação e dor abdominal. Entretanto, este estudo enfatiza que, para os indivíduos diagnosticados como sensíveis ao glúten, a ingestão deste elemento exerce uma ação direta no início dos sintomas digestivos, enquanto somente uma proporção dos pacientes com SII associam seus sintomas ao consumo de glúten. Portanto, a presença de SII em pacientes com SNCG parece ser comum, mas a SNCG não é frequente em pacientes com SII (13).

A SNCG, como se pode perceber, ainda é uma síndrome clínica mal definida, com várias questões pendentes, apesar do crescente aumento do reconhecimento de sua existência. Sua suspeita é clínica e não há biomarcadores disponíveis. O padrão-ouro para seu diagnóstico envolve a eliminação do glúten, seguida por enfrentamento duplo-cego controlado por placebo (21). Este procedimento é difícil de se adotar rotineiramente, e os poucos estudos em que ele foi utilizado mostram resultados controversos e até contraditórios. Um mesmo grupo de autores demonstrou o glúten como gatilho da síndrome em um primeiro estudo e num segundo estudo relatou que os sintomas melhoraram com a redução dos FODMAPs, e não pela retirada do glúten (134,135). Estes dados enfatizam o quanto é difícil ter certeza do diagnóstico da SNCG e, conseqüentemente, estabelecer sua prevalência na população geral. O fato de seu diagnóstico ser presuntivo traz várias limitações e é possível que muitos dos pacientes que melhoram com a DSG estejam experimentando um efeito placebo (21). A força deste primeiro estudo populacional no Brasil é o número relativamente grande de pacientes, embora idealmente eles precisassem ser melhor investigados por médicos especialistas para confirmar os dados fornecidos. Segue uma sugestão de algoritmo para diferenciação entre as principais DRG, segundo Gaesser et.al. (44) (Figura 14).

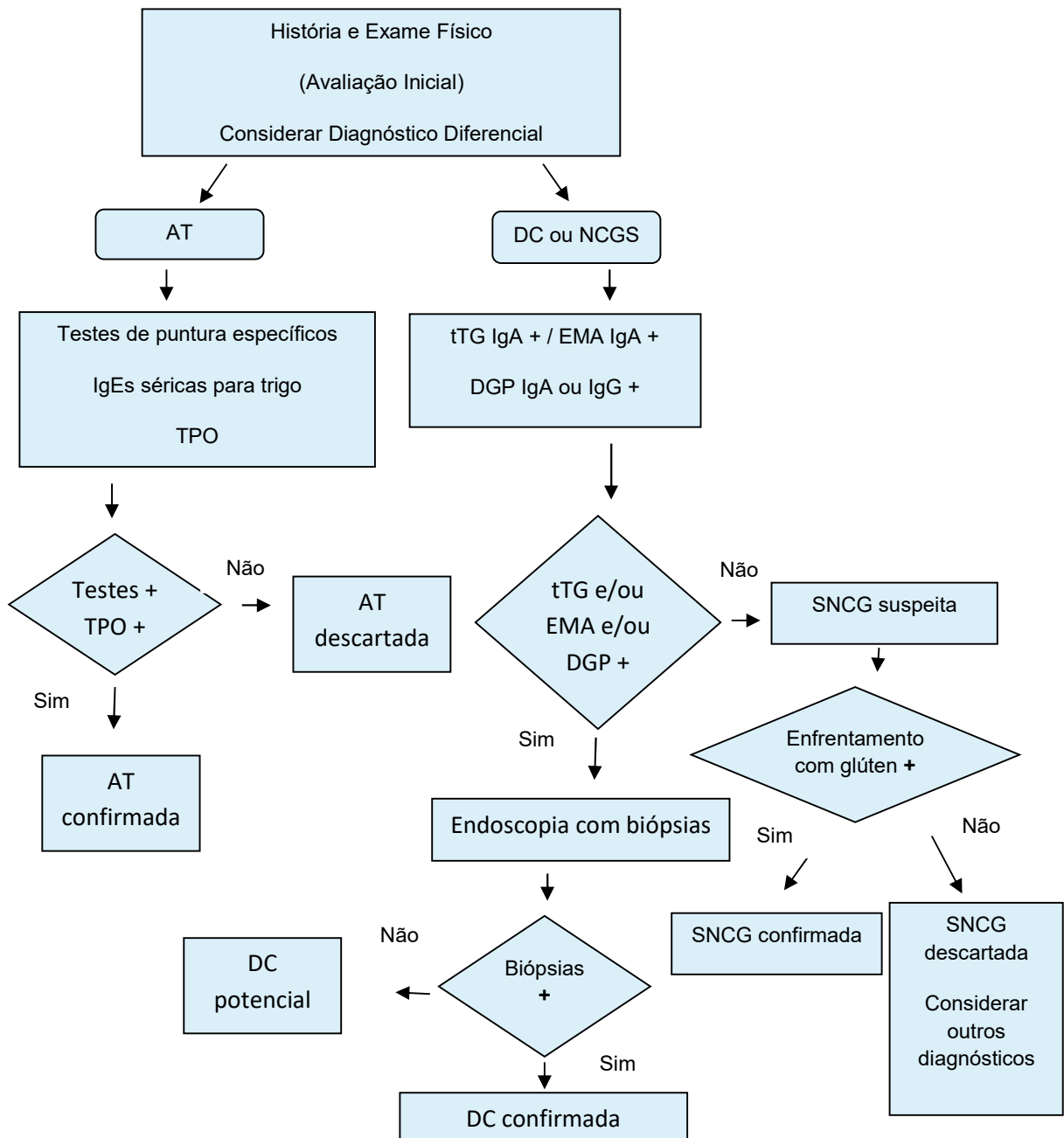


Figura 14 – Algoritmo para diagnóstico diferencial entre as DRG, modificado de Gaesser et.al.

Os resultados com relação à frequência do surgimento dos sintomas depois do consumo de glúten e ao tempo decorrido entre a ingestão de glúten e o início dos sintomas foram similares aos encontrados no trabalho italiano (21). Em ambos a maioria dos respondentes referiu que os sintomas aconteciam sempre ou frequentemente após o consumo do glúten e dentro das primeiras seis horas. Embora o estudo não tenha comparado tais resultados com a DC, outros estudos afirmam que este intervalo é maior nos portadores desta enfermidade (21).

O tempo decorrido até que se suspeitasse da SNCG foi superior a 6 meses na maioria (70%) dos respondentes do questionário brasileiro, semelhante ao que ocorreu quando da aplicação do questionário original na Itália (21).

Ao avaliarmos a história familiar, 60 pacientes (11%) com suspeita de SNCG tinham um parente de primeiro ou segundo grau com DC. O estudo do Reino Unido (19) mostrou uma prevalência semelhante, de 12,4% dos indivíduos com um parente afetado por DC; enquanto o italiano encontrou 18% dos sensíveis ao glúten com história familiar positiva para DC (21). É sabido que a DC é mais prevalente entre indivíduos com história familiar da mesma. Não é incomum encontrar celíacos entre aqueles que achavam possuir SNCG, conforme foi observado no estudo italiano (21).

A primeira pessoa a suspeitar da enfermidade foi o próprio paciente em quase 52% dos casos. É muito provável que haja discrepâncias entre a SNCG autodiagnosticada e o padrão-ouro de diagnóstico, que é a dieta de eliminação de glúten seguida por enfrentamento duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Parece que há uma boa parte da população seguindo uma DSG sem um diagnóstico apropriado e, provavelmente, sem aconselhamento médico ou nutricional. Além disto, ainda é incerto se é a retirada do glúten ou de outro componente presente no trigo o responsável pela melhora dos pacientes. Como o questionário foi respondido de modo remoto, por meio da internet, não foi possível uma investigação mais detalhada. É importante dizer que aderir a uma DSG sem uma adequada exclusão da DC faz com que seus testes sorológicos fiquem negativos ainda que exista a doença, o que pode complicar a investigação diagnóstica dessa condição (136).

Tabela 3 - Características sociodemográficas e clínicas entre os diferentes estudos sobre SNCG

	Questionário Brasileiro	Volta- Itália (137)	Aziz-Reino Unido (19)	Van Gils-Holanda (112)
Idade	38,2 ± 9,5	38	39,5±17,7	39± 15,1
Gênero	92,3% feminino	84% feminino	79% feminino	79,6% feminino
Dor e/ou Desconforto abdominal	74,6%	83%	67%	>50%
Distensão Abdominal	93%	87%	78%	78%
Azia ou queimação	71,6%			
Diarreia	45,1%	54%	16%	19%
Constipação	63,7%	24%	21%	31%
Alternância de Hábito Intestinal	64,6%	27%	37%	
Epigastralgia	66,1%	52%		
Aerofagia	54,3%	36%		24%
Cansaço Físico	77%	64%	23%	20%
Ausência de Bem-estar	89,5%	68%		
Depressão	70,2%	18%	13%	14,3%
Raciocínio Lento	59,9%	38%		
Cefaleia	63,9%	54%	22%	18%
Ansiedade	52,1%	39%	21%	16,3%
SII	46,4%	47%	20%	37%
Intolerância à lactose	44%	35%	3,9%	2%
Refluxo Gastroesofágico	63%	32%	5%	18,4%

Familiar com DC	11%	18%	12,4%	8,2%
-----------------	-----	-----	-------	------

7 CONCLUSÕES

O presente estudo cumpriu com o objetivo de validar um instrumento para pesquisas sobre SNCG, a partir das etapas de tradução, validação semântica, validação de conteúdo, retradução e aplicação à amostra da população brasileira que se autorreferia portadora desta enfermidade.

Pôde-se ainda estimar a prevalência de sintomas relacionados à ingestão de glúten nos indivíduos brasileiros que se autodeclaram com SNCG e fornecer um panorama destes pacientes, contribuindo para um melhor diagnóstico e tratamento dos mesmos.

Até o momento, este é o primeiro questionário sobre SNCG validado no Brasil e a primeira caracterização em nível nacional de brasileiros adultos com SNCG. Foram constatadas algumas limitações com relação às adaptações feitas para que o questionário fosse autoaplicável, principalmente no que diz respeito à falta de verificação dos dados relatados. A falta de aleatoriedade da amostra, apesar de seu tamanho, foi outro óbice.

A prevalência dos sintomas que afetam a população alvo foi estimada e descreveu-se a frequência de sinais e sintomas gastrointestinais e extraintestinais dos sujeitos em questão. A maior parte da amostra foi de mulheres e os principais sintomas gastrointestinais foram distensão e dor abdominal, enquanto ausência de bem-estar, cansaço físico e depressão predominaram entre os sintomas extraintestinais. Tais resultados não diferem muito daqueles de estudos semelhantes realizados em outros países. Conseguimos, assim, ter um panorama dos brasileiros que se autodeclaram portadores desta enfermidade.

Embora termos como glúten e sensibilidade ao glúten tenham-se tornado comuns, os transtornos associados ao consumo do glúten permanecem pouco compreendidos. Os pacientes que sofrem com SNCG são, provavelmente, um grupo heterogêneo, composto por vários subgrupos, com diversas patogêneses, histórias

clínicas e evoluções (85). São necessárias mais pesquisas para identificar biomarcadores confiáveis para o diagnóstico da SNCG, a fim de que haja uma melhor definição de cada possível subgrupo de SNCG.

7.1 ESTUDOS FUTUROS

O questionário brasileiro será útil para outros estudos sobre SNCG no Brasil, assim como em outros países. Há pouco tempo foi publicado um trabalho mexicano, que o utilizou com êxito.

É recomendável que haja estudos adicionais envolvendo entrevistas presenciais, a fim de minimizar os vieses mencionados.

Sem dúvida, a melhor maneira de avaliar a prevalência de SNCG no Brasil enquanto não se dispõe de um marcador confiável, é projetar estudos que incluam o uso do questionário de modo presencial, a fim de caracterizar os sintomas antes e após um enfrentamento oral com glúten, duplo-cego e controlado por placebo.

8 REFERÊNCIAS

1. Cebolla Á, Moreno M de L, Coto L, Sousa C. Gluten Immunogenic Peptides as Standard for the Evaluation of Potential Harmful Prolamin Content in Food and Human Specimen. *Nutrients* [Internet]. 5 de dezembro de 2018 [citado 26 de setembro de 2019];10(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316305/>
2. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, et al. Differential Mucosal IL-17 Expression in Two Gliadin-Induced Disorders: Gluten Sensitivity and the Autoimmune Enteropathy Celiac Disease. *Int Arch Allergy Immunol*. abril de 2010;152(1):75–80.
3. Kim H-S, Patel KG, Orosz E, Kothari N, Demyen MF, Pysopoulos N, et al. Time Trends in the Prevalence of Celiac Disease and Gluten-Free Diet in the US Population: Results From the National Health and Nutrition Examination Surveys 2009-2014. *JAMA Intern Med*. 1º de novembro de 2016;176(11):1716–7.
4. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. julho de 2016;63(1):156–65.
5. de Punder K, Pruijboom L. The Dietary Intake of Wheat and other Cereal Grains and Their Role in Inflammation. *Nutrients*. 12 de março de 2013;5(3):771–87.
6. Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. maio de 2015;148(6):1158-1174.e4.
7. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 17 de dezembro de 2012;209(13):2395–408.
8. Pinto-Sánchez MI, Verdú EF. Non-coeliac gluten sensitivity: are we closer to separating the wheat from the chaff? *Gut*. 1º de dezembro de 2016;65(12):1921–2.
9. Uhde M, Ajamian M, Caio G, Giorgio RD, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*. 1º de dezembro de 2016;65(12):1930–7.
10. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 18 de junho de 2015;7(6):4966–77.
11. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet Lond Engl*. 24 de junho de 1978;1(8078):1358–9.

12. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 7 de fevereiro de 2012;10:13.
13. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, et al. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update. *Nutrients.* 21 de novembro de 2017;9(11).
14. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients.* 18 de junho de 2015;7(6):4966–77.
15. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity – A new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr.* abril de 2015;34(2):189–94.
16. Roncoroni L, Bascuñán K, Vecchi M, Doneda L, Bardella M, Lombardo V, et al. Exposure to Different Amounts of Dietary Gluten in Patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): An Exploratory Study. *Nutrients.* 10 de janeiro de 2019;11(1):136.
17. Beck M. Clues to Gluten Sensitivity. *Wall Str J.* 2011;
18. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernandez-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity.: EBSCOhost. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:807–20.
19. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janeiro de 2014;26(1):33–9.
20. DiGiacomo D V., Tennyson CA, Green PH, Demmer RT. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *Scand J Gastroenterol.* 8 de agosto de 2013;48(8):921–5.
21. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med.* 23 de dezembro de 2014;12(1):85.
22. Tovoli F, Granito A, Negrini G, Guidetti E, Faggiano C, Bolondi L. Long term effects of gluten-free diet in non-celiac wheat sensitivity. *Clin Nutr.* fevereiro de 2019;38(1):357–63.
23. Carroccio A, Giambalvo O, Blasca F, Iacobucci R, D'Alcamo A, Mansueto P. Self-Reported Non-Celiac Wheat Sensitivity in High School Students: Demographic and Clinical Characteristics. *Nutrients.* 19 de julho de 2017;9(7):771.

24. van Gils T, Nijeboer P, IJssennagger CE, Sanders DS, Mulder CJJ, Bouma G. Prevalence and Characterization of Self-Reported Gluten Sensitivity in The Netherlands. *Nutrients*. 2016;8:714.
25. Ontiveros N, López-Gallardo J, Vergara-Jiménez M, Cabrera-Chávez F. Self-Reported Prevalence of Symptomatic Adverse Reactions to Gluten and Adherence to Gluten-Free Diet in an Adult Mexican Population. *Nutrients*. 21 de julho de 2015;7(7):6000–15.
26. Zylberberg HM, Yates S, Borsoi C, Green PHR, Lebwohl B. Regional and National Variations in Reasons for Gluten Avoidance. *J Clin Gastroenterol*. setembro de 2018;52(8):696–702.
27. Picarelli A, Borghini R, Di Tola M, Marino M, Urciuoli C, Isonne C, et al. Intestinal, Systemic, and Oral Gluten-related Alterations in Patients With Nonceliac Gluten Sensitivity. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):849–58.
28. Kocsis D, Bajor J, Papp M, Miheller P, Herszényi L, Tulassay Z, et al. Questionnaire survey of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity in outpatients' cohorts of three Hungarian gastroenterology referral centres. *Z Für Gastroenterol*. 12 de maio de 2015;53(05):A25.
29. Ribeiro PV de M, Santos A de P, Aandreoli CS, Ribeiro SMR, Jorge M de P, Moreira AVB. Nutritional status variation and intestinal and extra intestinal symptomatology in patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity given specialized dietary advice. *Rev Nutr*. fevereiro de 2017;30(1):57–67.
30. Cabrera-Chávez F, Dezar G, Islas-Zamorano A, Espinoza-Alderete J, Vergara-Jiménez M, Magaña-Ordorica D, et al. Prevalence of Self-Reported Gluten Sensitivity and Adherence to a Gluten-Free Diet in Argentinian Adult Population. *Nutrients*. 21 de janeiro de 2017;9(1):81.
31. Garcia-Mazcorro J, Rivera-Gutierrez X, Cobos-Quevedo O, Grube-Pagola P, Meixueiro-Daza A, Hernandez-Flores K, et al. First Insights into the Gut Microbiota of Mexican Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Nutrients*. 2 de novembro de 2018;10(11):1641.
32. Cabrera-Chávez F, Granda-Restrepo DM, Arámburo-Gálvez JG, Franco-Aguilar A, Magaña-Ordorica D, Vergara-Jiménez M de J, et al. Self-Reported Prevalence of Gluten-Related Disorders and Adherence to Gluten-Free Diet in Colombian Adult Population. *Gastroenterol Res Pract*. 28 de agosto de 2016;2016:1–8.
33. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the “no man’s land” of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. junho de 2009;104(6):1587–94.
34. Shewry PR, Hawkesford MJ, Piironen V, Lampi A-M, Gebruers K, Boros D, et al. Natural variation in grain composition of wheat and related cereals. *J Agric Food Chem*. 4 de setembro de 2013;61(35):8295–303.

35. Boettcher E, Crowe SE. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. maio de 2013;108(5):728–36.
36. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. novembro de 2008;38(11):1712–26.
37. Gómez L, Martín E, Hernández D, Sánchez-Monge R, Barber D, del Pozo V, et al. Members of the alpha-amylase inhibitors family from wheat endosperm are major allergens associated with baker's asthma. *FEBS Lett*. 12 de fevereiro de 1990;261(1):85–8.
38. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1100-1113.e12.
39. Dalla Pellegrina C, Perbellini O, Scupoli MT, Tomelleri C, Zanetti C, Zoccatelli G, et al. Effects of wheat germ agglutinin on human gastrointestinal epithelium: insights from an experimental model of immune/epithelial cell interaction. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1º de junho de 2009;237(2):146–53.
40. Haskå L, Nyman M, Andersson R. Distribution and characterisation of fructan in wheat milling fractions. *J Cereal Sci - J CEREAL SCI*. 1º de novembro de 2008;48:768–74.
41. Brouns F, Delzenne N, Gibson G. The dietary fibers-FODMAPs controversy. *Cereal Foods World*. 1º de maio de 2017;62:98–103.
42. Aretaeus of C, Adams F. The extant works of Aretaeus, the Cappadocian [microform] [Internet]. London, Printed for the Sydenham Society; 1856 [citado 21 de agosto de 2018]. 280 p. Disponível em: <http://archive.org/details/extantworksofare00aret>
43. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology*. novembro de 1980;79(5 Pt 1):801–6.
44. Gaesser GA, Angadi SS. Navigating the gluten-free boom. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist*. agosto de 2015;28(8).
45. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janeiro de 2012;54(1):136–60.
46. van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. julho de 2006;55(7):1037–46.
47. Feighery C. Coeliac disease. *BMJ*. 24 de julho de 1999;319(7204):236–9.
48. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(6):674–679.

49. Guandalini S. Exploring the Iceberg. *Univ Chic Celiac Dis Cent*. 2009;8(4):1–4.
50. Ferreira F, Inácio F. Patologia associada ao trigo: Alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAP. *Rev Port Imunoalergologia*. setembro de 2018;26(3):171–87.
51. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, Fasano A, Guandalini S, Liu E, et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics*. 2016;138(3).
52. Wessels MMS, van Veen II, Vriezinga SL, Putter H, Rings EHHM, Mearin ML. Complementary Serologic Investigations in Children with Celiac Disease Is Unnecessary during Follow-Up. *J Pediatr*. fevereiro de 2016;169:55–60.
53. Green PHR, Krishnareddy S, Lebwohl B. Clinical manifestations of celiac disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2015;33(2):137–40.
54. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel J-F, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. julho de 2008;6(7):753–8.
55. Canavan C, Logan RF, Khaw K-T, West J. No difference in mortality in undetected coeliac disease compared with the general population: a UK cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. outubro de 2011;34(8):1012–9.
56. Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, Christensen KN, Brogan DL, Van Dyke CT, et al. Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. setembro de 2010;139(3):763–9.
57. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. outubro de 2012;107(10):1538–44; quiz 1537, 1545.
58. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. março de 2012;35(5):540–51.
59. Elfström P, Granath F, Ye W, Ludvigsson JF. Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. janeiro de 2012;10(1):30–6.
60. Green PHR, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med*. 15 de agosto de 2003;115(3):191–5.
61. Global Atlas of Allergy | EAACI.org [Internet]. [citado 1º de fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://www.eaaci.org/resources/scientific-output/guidelines/3008-global-atlas-of-allergy.html>

62. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. maio de 2008;121(5):1210-1218.e4.
63. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. What Do We Know Now about IgE-Mediated Wheat Allergy in Children? *Nutrients*. janeiro de 2017;9(1):35.
64. Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. março de 2010;21(2 Pt 2):e421-428.
65. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 26 de fevereiro de 2014;10(1):12.
66. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Patterns of suspected wheat-related allergy: a retrospective single-centre case note review in 156 patients. *Clin Transl Allergy [Internet]*. 21 de novembro de 2014 [citado 26 de setembro de 2019];4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405838/>
67. Mansouri M, Pourpak Z, Mozafari H, Abdollah Gorji F, Shokouhi Shoormasti R. Follow-up of the wheat allergy in children; consequences and outgrowing the allergy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. junho de 2012;11(2):157–63.
68. Berin MC, Sampson HA. Food allergy: an enigmatic epidemic. *Trends Immunol*. agosto de 2013;34(8):390–7.
69. Cianferoni A, Khullar K, Saltzman R, Fiedler J, Garrett JP, Naimi DR, et al. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. *World Allergy Organ J*. 21 de agosto de 2013;6(1):14.
70. Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to ω -5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(1):71–6.
71. Park H-J, Kim J-H, Kim J-E, Jin H-J, Choi G-S, Ye Y-M, et al. Diagnostic value of the serum-specific IgE ratio of ω -5 gliadin to wheat in adult patients with wheat-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(2):147–50.
72. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Iametti S, et al. Wheat IgE-mediated food allergy in European patients: alpha-amylase inhibitors, lipid transfer proteins and low-molecular-weight glutenins. Allergenic molecules recognized by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):10–22.
73. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, Kalkkinen N, Reunala T. Rye gamma-70 and gamma-35 secalins and barley gamma-3 hordein cross-react with omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. março de 2001;31(3):466–73.

74. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. maio de 2016;27:1–250.
75. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. maio de 2001;107(5):891–6.
76. Sato S, Utsunomiya T, Imai T, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K, et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. outubro de 2015;136(4):1131–1133.e7.
77. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. janeiro de 2016;46(1):10–20.
78. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. agosto de 2007;18(5):455–63.
79. Bidat É, Chaabane M, Chevallier B, Dutau G. Syndrome d'entérocólite induit par les protéines alimentaires : nouvelle observation et revue de la littérature. *Rev Fr Allergol*. 1º de dezembro de 2011;51(8):701–5.
80. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 1º de agosto de 2014;134(2):382–389.e4.
81. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. agosto de 2012;42(8):1257–65.
82. González-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, Clemente F, Flores E, Velásquez L, et al. Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) to fish. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(3):269–75.
83. Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J [Internet]*. 7 de fevereiro de 2018 [citado 30 de setembro de 2019];11(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5804009/>
84. DeBrosse CW, Rothenberg ME. Allergy and Eosinophil-associated Gastrointestinal Disorders (EGID). *Curr Opin Immunol*. dezembro de 2008;20(6):703–8.
85. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(1):39–54.

86. Barbaro MR, Cremon C, Stanghellini V, Barbara G. Recent advances in understanding non-celiac gluten sensitivity. F1000Research [Internet]. 11 de outubro de 2018 [citado 19 de outubro de 2019];7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182669/>
87. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity: *Am J Gastroenterol*. dezembro de 2012;107(12):1898–906.
88. Koller M, West K. Linguistic Validation Manual for Patient-Reported Outcomes (PRO) Instruments, By C. Acquadro, K. Conway, C. Girourdet & I. Mear, MAPI ResearchTrust, Lyon, France, 2004,184 pp, ISBN: 2-9522021-0-9, price €70/\$90. *Qual Life Res*. setembro de 2005;14(7):1791–2.
89. Chassagny O, Caulin C. Qualité de vie liée a l'état de santé: critère d'évaluation: Health-Related Quality of life and Patient-Reported Outcomes: scientific and useful outcome criteria. Springer Science & Business Media; 2002. 170 p.
90. Fagerdahl A-M, Boström L, Ulfvarson J, Bergström G, Ottosson C. Translation and validation of the wound-specific quality of life instrument Cardiff Wound Impact Schedule in a Swedish population. *Scand J Caring Sci*. junho de 2014;28(2):398–404.
91. Faro ACM e. The Delphi Technique to validate the nursing interventions. *Rev Esc Enferm USP*. agosto de 1997;31(2):259–73.
92. Wendisch C. Avaliação da qualidade de unidades de alimentação e nutrição (UAN) hospitalares: construção de um instrumento [Internet]. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2010 [citado 17 de outubro de 2019]. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=587489&indexSearch=ID>
93. Okoli C, Pawlowski S. The Delphi method as a research tool: An example, design considerations and applications. *Inf Manage*. 1º de dezembro de 2004;42:15–29.
94. J. Skulmoski G, T. Hartman F, Krahn J. The Delphi Method for Graduate Research. *J Inf Technol Educ Res*. 2007;6:001–21.
95. Conti MA, Scagliusi F, Queiroz GK de O, Hearst N, Cordás TA. Adaptação transcultural: tradução e validação de conteúdo para o idioma português do modelo da Tripartite Influence Scale de insatisfação corporal. *Cad Saúde Pública*. março de 2010;26(3):503–13.
96. Bolarinwa OA. Principles and methods of validity and reliability testing of questionnaires used in social and health science researches. *Niger Postgrad Med J*. dezembro de 2015;22(4):195–201.

97. Ong SF. Constructing a survey questionnaire to collect data on service quality of business academics. 2012 [citado 10 de outubro de 2019]; Disponível em: <http://eprints.utar.edu.my/860/>
98. Pedisic Z, Bennie JA, Timperio AF, Crawford DA, Dunstan DW, Bauman AE, et al. Workplace Sitting Breaks Questionnaire (SITBRQ): an assessment of concurrent validity and test-retest reliability. *BMC Public Health*. 5 de dezembro de 2014;14(1):1249.
99. Wells CS, Wollack JA. An Instructor's Guide to Understanding Test Reliability. :7.
100. Cohen E. The Practice of Research in Social Work. Rafael J. Engel and Russell K. Schutt. :3.
101. Sim J, Wright CC. The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Phys Ther*. 1º de março de 2005;85(3):257–68.
102. J. Skulmoski G, T. Hartman F, Krahn J. The Delphi Method for Graduate Research. *J Inf Technol Educ Res*. 2007;6:001–21.
103. Pratesi C, Häuser W, Uenishi R, Selleski N, Nakano E, Gandolfi L, et al. Quality of Life of Celiac Patients in Brazil: Questionnaire Translation, Cultural Adaptation and Validation. *Nutrients*. 25 de agosto de 2018;10(9):1167.
104. Farage P, Zandonadi RP, Ginani VC, Gandolfi L, Pratesi R, de Medeiros N??brega YK, et al. Content validation and semantic evaluation of a check-list elaborated for the prevention of gluten cross-contamination in food services. *Nutrients*. 6 de janeiro de 2017;9(1):1–17.
105. Estatísticas Kappa e coeficientes de Kendall [Internet]. [citado 1º de outubro de 2019]. Disponível em: <https://support.minitab.com/pt-br/minitab/18/help-and-how-to/quality-and-process-improvement/measurement-system-analysis/supporting-topics/attribute-agreement-analysis/kappa-statistics-and-kendall-s-coefficients/>
106. Lima T, Gallani M-C, pedreira de Freitas M. Content validation of an instrument to characterize people over 50 years of age living with Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Acta Paul Enferm*. 1º de dezembro de 2011;25:4–10.
107. Mager P. CONCOVER, W. J.: Practical nonparametric statistics. J. Wiley and Sons Inc., New York 1971, 462 S., £ 5.25. *Biom Z*. 1973;15(3):238–238.
108. Farage P, Puppini Zandonadi R, Cortez Ginani V, Gandolfi L, Pratesi R, de Medeiros Nóbrega YK. Content Validation and Semantic Evaluation of a Check-List Elaborated for the Prevention of Gluten Cross-Contamination in Food Services. *Nutrients* [Internet]. 6 de janeiro de 2017 [citado 19 de setembro de 2017];9(1). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295080/>

109. Valdez RS, Guterbock TM, Thompson MJ, Reilly JD, Menefee HK, Bennici MS, et al. Beyond traditional advertisements: leveraging Facebook's social structures for research recruitment. *J Med Internet Res*. 27 de outubro de 2014;16(10):e243.
110. Ramo DE, Prochaska JJ. Broad reach and targeted recruitment using Facebook for an online survey of young adult substance use. *J Med Internet Res*. 23 de fevereiro de 2012;14(1):e28.
111. Wiersma W. The Validity of Surveys: Online and Offline. *Oxf Internet Inst*. 2015;1–13:13.
112. van Gils T, Nijeboer P, IJssennagger CE, Sanders DS, Mulder CJJ, Bouma G. Prevalence and Characterization of Self-Reported Gluten Sensitivity in The Netherlands. *Nutrients*. 8 de novembro de 2016;8(11).
113. Castilhos AC, Gonçalves BC, Macedo E Silva M, Lanzoni LA, Metzger LR, Kotze LMS, et al. QUALITY OF LIFE EVALUATION IN CELIAC PATIENTS FROM SOUTHERN BRAZIL. *Arq Gastroenterol*. setembro de 2015;52(3):171–5.
114. Chen M-F. Consumers' health and taste attitude in Taiwan: The impacts of modern tainted food worries and gender difference. *Br Food J*. 1º de abril de 2013;115.
115. Davidson DJ, Freudenburg WR. Gender and Environmental Risk Concerns: A Review and Analysis of Available Research. *Environ Behav*. 1º de maio de 1996;28(3):302–39.
116. Lee AR, Wolf R, Contento I, Verdelli H, Green PHR. Coeliac disease: the association between quality of life and social support network participation. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. junho de 2016;29(3):383–90.
117. Galea S, Tracy M. Participation Rates in Epidemiologic Studies. *Ann Epidemiol*. setembro de 2007;17(9):643–53.
118. Partin MR, Malone M, Winnett M, Slater J, Bar-Cohen A, Caplan L. The impact of survey nonresponse bias on conclusions drawn from a mammography intervention trial. *J Clin Epidemiol*. setembro de 2003;56(9):867–73.
119. Shahar E, Folsom AR, Jackson R. The effect of nonresponse on prevalence estimates for a referent population: insights from a population-based cohort study. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. *Ann Epidemiol*. novembro de 1996;6(6):498–506.
120. Why Gluten-Free Is Here to Stay [Internet]. [citado 21 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.ift.org/news-and-publications/food-technology-magazine/issues/2018/august/features/gluten-free-is-here-to-stay>
121. Barroso M. PNAD Contínua 2017: número de jovens que não estudam nem trabalham ou se qualificam cresce 5,9% em um ano [Internet]. [citado 24 de outubro de 2019]. Disponível em:

<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21253-pnad-continua-2017-numero-de-jovens-que-nao-estudam-nem-trabalham-ou-se-qualificam-cresce-5-9-em-um-ano>

122. Censo Demográfico | IBGE [Internet]. [citado 22 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html?edicao=9753&t=destaques>
123. Guedes LFA. AUTORES LILIANA VASCONCELLOS. :16.
124. Litvin SW, Kar GH. E-Surveying for Tourism Research: Legitimate Tool or a Researcher's Fantasy? *J Travel Res.* 1º de fevereiro de 2001;39(3):308–14.
125. Couper M, Kapteyn A, Schonlau M, Winter J. Noncoverage and Nonresponse in an Internet Survey. *Soc Sci Res.* 1º de março de 2007;36:131–48.
126. Lillestøl K, Berstad A, Lind R, Florvaag E, Arslan Lied G, Tangen T. Anxiety and depression in patients with self-reported food hypersensitivity. *Gen Hosp Psychiatry.* fevereiro de 2010;32(1):42–8.
127. Berstad A. Functional dyspepsia-a conceptual framework. *Gut.* dezembro de 2000;47 Suppl 4:iv3-4; discussion iv10.
128. Busby E, Bold J, Fellows L, Rostami K. Mood Disorders and Gluten: It's Not All in Your Mind! A Systematic Review with Meta-Analysis. *Nutrients.* 8 de novembro de 2018;10(11).
129. Usai-Satta P, Oppia F, Lai M, Cabras F. Motility Disorders in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity: The Impact of a Gluten-Free Diet. *Nutrients.* 7 de novembro de 2018;10(11).
130. Araújo HMC, Araújo WMC, Botelho RBA, Zandonadi RP. Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida. *Rev Nutr.* junho de 2010;23(3):467–74.
131. Araújo HMC, Araújo WMC. Coeliac disease. Following the diet and eating habits of participating individuals in the Federal District, Brazil. *Appetite.* agosto de 2011;57(1):105–9.
132. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med* [Internet]. 26 de outubro de 2017 [citado 31 de outubro de 2019];6(11). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5704116/>
133. Volta U, Pinto-Sanchez MI, Boschetti E, Caio G, De Giorgio R, Verdu EF. Dietary Triggers in Irritable Bowel Syndrome: Is There a Role for Gluten? *J Neurogastroenterol Motil.* outubro de 2016;22(4):547–57.
134. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* março de 2011;106(3):508–14; quiz 515.

135. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. agosto de 2013;145(2):320-328.e1-3.
136. Ontiveros N, Hardy MY, Cabrera-Chavez F. Assessing of Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:723954.
137. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR, Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 23 de maio de 2014;12:85.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa: Tradução, Adaptação Cultural e Validação de Instrumento para Pesquisa Prospectiva sobre Sensibilidade Não Celíaca ao Glúten (SNCG), sob a responsabilidade da pesquisadora Yanna Aires Gadelha de Mattos. O projeto pretende validar um questionário sobre a sensibilidade ao glúten não celíaca, que já foi utilizado em outros países. O objetivo desta pesquisa é fazer a tradução e adaptação cultural desta ferramenta, validando-a, a fim de que ela possa ser utilizada posteriormente para o estudo desta patologia.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e durante a pesquisa, asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo, pela omissão total de quaisquer informações que possam identificá-lo(a).

A sua participação será por meio de resposta às perguntas do questionário, de modo remoto, a partir da plataforma SurveyMonkey®. O tempo estimado para responder ao questionário é de 15 a 20 minutos. Para participar é preciso que você tenha mais de 18 anos, e tenha sintomas gastrointestinais e/ou extraintestinais que surgem após ingestão de glúten/trigo e desaparecem após sua exclusão da dieta. Além disto, você não pode ter doença celíaca ou alergia ao trigo.

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos. Os riscos decorrentes de sua participação incluem algum constrangimento ou mal-estar em responder a alguma questão. Se você aceitar participar, estará contribuindo para o planejamento de futuras medidas para melhorar a vida dos portadores de sensibilidade ao glúten que, apesar de ser um transtorno tratável, pode provocar bastante incômodo e desconforto.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração. Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável. Caso haja algum dano direto resultante dos procedimentos de pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na Universidade de Brasília, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos; após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato com Yanna Aires (sendo possível ligação a cobrar para o telefone: 61 992658482) ou Lenora Gandolfi pelo telefone: 3107-1991 ou pelo e-mail: yannagadelha@gmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira. O CEP/FS se localiza na Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte.

Caso concorde em participar, pedimos que responda SIM na plataforma on line.

APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO BRASILEIRO SOBRE SENSIBILIDADE NÃO CELÍACA AO GLÚTEN

1. Idade (anos):
2. Gênero
 Masculino
 Feminino
3. Grau de Instrução:
 Ensino fundamental incompleto
 Ensino fundamental completo
 Ensino médio incompleto
 Ensino médio completo
 Ensino superior incompleto
 Ensino superior completo
 Pós graduação incompleta
 Pós graduação completa
4. Estado civil:
5. Renda mensal familiar:
6. Estado onde mora:

Questões 7 – 34: Sintomas e Sinais relativos à ingestão de glúten

O glúten é a combinação de dois grupos de proteínas: a gliadina e a glutenina, encontradas dentro de grãos de trigo, cevada e centeio e presente em alimentos como: pão, torrada, bolacha, biscoito, macarrão e outras massas, bolo, cerveja, pizza, salgadinhos, cachorro quente, hambúrguer, gérmen de trigo, trigoilho, sêmola de trigo, cereais, barrinha de cereais.

7. Você sente cansaço físico associado à ingestão de glúten?
 Sim
 Não
8. Você se sente indisposto ou com mal-estar quando ingere glúten?
 Sim
 Não
9. Você teve perda de peso associada à ingestão de glúten?
 Sim
 Não
Quantos quilos perdeu?
_____ Kg (número)
10. Você tem aftas de repetição (feridas na boca) associadas à ingestão de glúten?
 Sim
 Não
11. Você sente queimação subindo da barriga para o peito ou para a garganta (azia/pirose) quando ingere glúten?
 Sim
 Não
12. Você sente o ácido subindo da barriga para o peito ou para a garganta (regurgitação ou refluxo ácido) quando ingere glúten?
 Sim
 Não
13. Você tem dor de estômago associada à ingestão de glúten?
 Sim
 Não
14. Você tem náuseas ou enjôos associados à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

15. Você tem aerofagia (sensação de engolir muito ar, eventualmente com arrotos) quando ingere glúten?

() Sim

() Não

16. Você tem distensão abdominal (barriga inchada, estufada) associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

17. Você tem dor na barriga associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

18. Diarreia

() Sim

() Não

Número de evacuações por dia: _____

19. Você tem constipação (intestino preso, fezes endurecidas e dificuldade para evacuar) associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

20. Você tem alternância de hábito intestinal (intestino às vezes preso, às vezes solto) associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

21. Você tem ou já teve anemia associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

22. Você tem dor de cabeça associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

23. Você tem dormências associadas à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

24. Você tem sensação de cabeça oca ou raciocínio lento associado à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

25. Você tem dor nos músculos associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

26. Você tem dor nas juntas (articulações) associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

27. Você se sente desanimado ou deprimido quando ingere glúten?

() Sim

() Não

28. Você tem ansiedade associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

29. Você tem asma associada à ingestão de glúten?

() Sim

() Não

30. Você tem rinite associada à ingestão de glúten?

Sim

Não

31. Você tem rash cutâneo (lesões na pele como bolhas, manchas, caroços, vermelhidão etc) associado à ingestão de glúten?

Sim

Não

32. Você tem alergias na pele (dermatite) associada à ingestão de glúten?

Sim

Não

33. Você tem algum outro sintoma associado à ingestão de glúten?

Especifique:

34. Qual é a frequência dos sintomas em relação à ingestão do gluten:

Sempre

Frequentemente

Ocasionalmente

35. Quanto tempo depois da ingestão de glúten os sintomas aparecem?

Em 6 horas

Entre 6 e 24 horas

Após 24 horas

36. Os sintomas surgiram quanto tempo antes da hipersensibilidade ao gluten ser detectada?

1 mês

6 meses

> 6 meses

Questões 37– 42 Distúrbios Associados

37. Você tem algum transtorno alimentar, como por exemplo anorexia (aversão a se alimentar), bulimia (compulsão a ingerir alimentos, seguida de culpa, com vômito ou exercício após), ortorexia (compulsão por ingerir somente alimentos “saudáveis”) ou outros?

Sim

Não

Não sei

Qual?

38. Você tem Síndrome do Intestino Irritável (dor ou desconforto abdominal recorrente pelo menos 3 dias/mês, nos últimos 3 meses, que melhora com a defecação e/ou se associa com mudança na frequência das evacuações ou com mudança no formato (aparência) das fezes?

sim

não

não sei

39. Você tem alguma outra intolerância alimentar (desconforto digestivo quando ingere corantes, conservantes, lactose, chocolate, vinho...)?

Sim

Não

Qual?

40. Você tem alguma alergia?

Sim

Não

Qual? _____

41. Você tem alguma doença psiquiátrica (depressão, ansiedade, transtorno bipolar, esquizofrenia...)?

Sim

Não

Qual? _____

42. Você tem alguma doença autoimune (como lupus, artrite reumatoide, Sjogren...)?

Sim

Não

não sei

Qual? _____

43. Você tem história de Doença Celíaca na família?

Sim

Não

Não sei

Em quem? _____

44. Quem foi o primeiro a suspeitar que você tinha Sensibilidade ao glúten?

Você mesmo

Algum amigo

O farmacêutico

Um médico (clínico ou de família)

Um gastroenterologista

Um homeopata

Outro _____

45. Você tem algum teste positivo para doença celíaca?

sim

não

não sei

Se sim, qual?

46. Você tem algum teste positivo para alergia ao trigo?

sim

não

não sei

Se sim, qual?

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação de questionário para pesquisa prospectiva sobre sensibilidade não celíaca ao glúten no Brasil

Pesquisador: Yanna Ares Gadelha de Mattos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 91684618.5.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.918.449

Apresentação do Projeto:

Resumo: Tradução, adaptação cultural e validação de instrumento para pesquisa prospectiva sobre Sensibilidade Não-Celíaca ao Glúten (SNCG). Este instrumento foi inicialmente elaborado na Itália, tendo sido validado e utilizado neste país e depois em alguns outros países, como México e Colômbia.

-Introdução: O glúten é gatilho para várias condições clínicas, denominadas desordens relacionadas ao glúten (DRG), que incluem alergia ao trigo, sensibilidade ao glúten e doença celíaca (DC), as quais, combinadas, afetam cerca de 10% da população mundial (Sapone et al., 2010). Entretanto, ainda é desconhecida a real prevalência das reações adversas ao glúten e da aderência à dieta isenta de glúten (DIG) nos países da América Latina (Noe Ortiveros et al., 2015). Dentre as DRG, a sensibilidade não celíaca ao glúten (SNCG) tem-se destacado no meio médico e científico e é definida como uma síndrome em que há sintomas intestinais e extra-intestinais relacionados à ingestão de alimentos contendo glúten em indivíduos que não têm DC ou alergia ao trigo (Catassi et al., 2015). Atualmente ainda não há biomarcadores específicos para auxiliar o diagnóstico da SNCG. Assim, seu diagnóstico é realizado depois de serem excluídas as possibilidades de DC e alergia ao trigo, por meio da avaliação de redução/remissão dos sintomas após a adesão à dieta isenta de glúten (DIG), e sua eventual piora quando da reintrodução deste (Catassi et al., 2015). A Associação Italiana de Doença Celíaca, junto à Fundação Celíaca Italiana

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Cidade: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cep@unb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Certificação do Parecer: 2.015.443

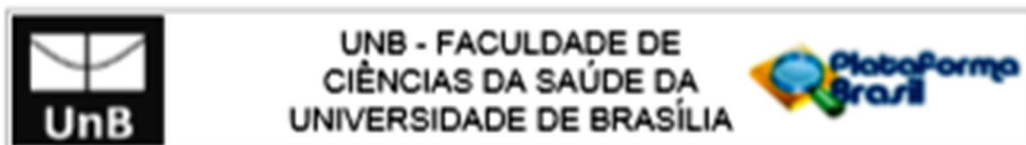
promoveram uma pesquisa prospectiva multicêntrica em SNOG, com o objetivo de definir o quadro clínico desta nova síndrome e estabelecer sua prevalência, comparada à da doença celíaca utilizando o questionário: "Questionnaire for non-celiac gluten sensitivity". Participaram 38 centros de saúde de referência incluídos no registro do Ministério de Saúde Italiano para o diagnóstico das desordens relacionadas ao glúten, no período entre novembro de 2012 e outubro de 2013. O diagnóstico de SNOG era feito por

meio do relato do paciente de sintomas intestinais e extra-intestinais após a ingestão de glúten, sua melhora ou desaparecimento quando da sua retirada, com subsequente recrudescimento dos sintomas após a reintrodução deste complexo protéico. Pela ausência de biomarcadores disponíveis para a SNOG, era feita a exclusão de outras doenças como a doença celíaca e a alergia ao trigo, através da negatividade dos testes de

anticorpos anti-transglutaminase e anti-endomísio da classe IgA (doença celíaca) e da ausência de anticorpos IgE específicos ou prick test (teste de puntura) para trigo (alergia ao trigo). Para facilitar a coleta de dados clínicos, bioquímicos e instrumentais, os pesquisadores conceberam um questionário com perguntas que incluíam a idade, o gênero, a presença e a frequência de sintomas intestinais e extra-intestinais, o intervalo entre a ingesta de glúten e a ocorrência dos sintomas, a origem da suspeição, o responsável pela suspeita da SNOG, a presença de doenças e distúrbios associados, a positividade de IgE sérica ou de testes de puntura para alimentos e inalantes, a história familiar positiva para doença celíaca, a ausência de testes sorológicos positivos para DC, o tipo de HLA (Antígeno Leucocitário Humano) presente e o resultado da biópsia duodenal (quando realizada) (Volta et al., 2014). Este instrumento serviu de base para alguns outros estudos, como o de Ontiveros et al (Ontiveros et al., 2015), que incluiu também perguntas sobre alergias alimentares e adaptou o instrumento a fim de que ele se tornasse autoaplicável. No Brasil, até o momento atual, não existem estudos que apontem a existência de instrumentos semelhantes ou a prevalência da SNOG. Assim, o presente trabalho visa traduzir, adaptar de forma semântica e cultural e validar o questionário "Questionnaire for non-celiac gluten sensitivity" proposto por Volta et al. (Volta et al., 2014), a fim de possibilitar sua futura aplicação em grupo representativo da população brasileira.

-Hipótese: Tradução, adaptação cultural e validação de instrumento para pesquisa sobre prevalência de Sensibilidade Não-Celíaca ao Glúten (SNOG) na população brasileira. Trata-se de instrumento com perguntas acerca de sinais e sintomas relativos à ingesta de glúten, presença de outros distúrbios e/ou patologias associadas, focando também em dados laboratoriais essenciais

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Distrito: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** oqf@unb.br



Confiração do Parecer: 2.018.443

para a exclusão de outras afecções relacionadas à ingestão de glúten principalmente a doença celíaca e a alergia ao trigo, a fim de caracterizar a SNOG como uma entidade clínica diversa. Os resultados pretendem validar o instrumento para sua utilização no Brasil, mediante aplicação em grupo alvo, primeiro de modo presencial a fim de avaliar sua reprodutibilidade, e depois através de plataforma on-line (SurveyMonkey).

- Metodologia proposta: Pesquisa de caráter transversal, quantitativa e qualitativa, desenvolvida através da tradução, adaptação cultural e validação do instrumento.

- Instrumento de Observação:

- Critérios de Inclusão: Pacientes maiores de 18 anos, portadores de sintomas gastrointestinais e/ou extra-intestinais que surgem após ingestão de glúten/trigo e desaparecem após sua exclusão da dieta.

- Critérios de Exclusão: Pacientes menores de 18 anos e pacientes portadores de doença celíaca e/ou alergia IgE mediada ao trigo.

Objetivo da Pesquisa:

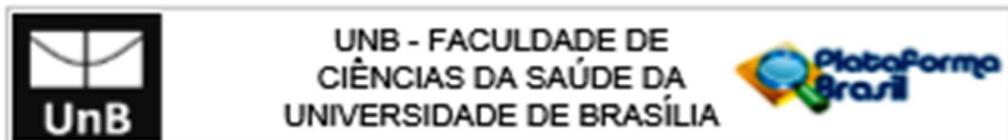
"Objetivo Primário: O objetivo do presente estudo é a tradução, adaptação cultural e validação do instrumento Questionnaire for non-celiac gluten sensitivity sobre Sensibilidade Não-Celíaca ao Glúten para a língua portuguesa."

"Objetivo Secundário: Utilização posterior do instrumento já validado em pesquisa prospectiva sobre a Sensibilidade Não celíaca ao glúten."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: "Qualquer pesquisa com seres humanos envolve riscos. No caso da aplicação de questionários, a participação poderá provocar algum desconforto emocional, preocupação momentânea ou remeter a lembranças desagradáveis. Se isto acontecer, o participante é encorajado a parar imediatamente de responder às questões. Os participantes não têm nenhuma obrigação de preencher o questionário e tampouco serão coagidos a participar da pesquisa. A participação será voluntária. Caso haja mal-estar por responder o questionário o participante

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Cidade: Asa Norte **CEP:** 70.910-000
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cef@unb@gmail.com



Contratação do Parecer: 2.018.443

deverá ligar para a pesquisadora principal. A nossa equipe dispõe de psicóloga experiente e o atendimento será gratuito."

Benefícios: "Através da validação do instrumento, este poderá ser usado em pesquisas futuras de âmbito nacional acerca de Sensibilidade Não Celíaca ao Glúten, uma das patologias relacionadas ao glúten, que tem ganho cada vez mais destaque nas pesquisas em nível mundial."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

"Projeto de mestrado do programa de pós-graduação em ciências da saúde." O projeto será realizado em dois momentos, sendo o primeiro através de entrevistas com pacientes em evento relacionado Doença Celíaca. Em um segundo momento voluntários responderão ao questionário de modo remoto, por meio de uma plataforma on-line."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos analisados para emissão do presente parecer:

1. PROJETO DA PLATAFORMA BRASIL: "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_995639.pdf", postado em 02/08/2018.
2. PROJETO DETALHADO: "ProjetomestradoparaplataformaBrasilMODIFICADO.docx", postado em 02/08/2018.
3. CARTA RESPOSTA: "CartaRespostaCEP.docx", postado em 02/08/2018.
4. MODELO DE TCLE: "TCLEpresencialpesquisaSNCG.docx" e "TCLEonlinepesquisaSNCG.docx", postados em 02/08/2018.

Recomendações:

Não se aplicam.

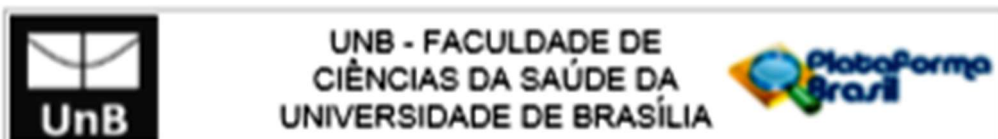
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências emitidas pelo parecer consubstanciado no. 2.781.112:

1. Solicita-se rever os critérios de exclusão. Esses não são negações dos critérios de inclusão. Para o participante de pesquisa ser excluído, ele deverá ter sido primeiramente incluído.

RESPOSTA: "Serão convidados a participar da pesquisa os pacientes com sintomas intestinais e extra-intestinais relacionados à ingestão de glúten. Os voluntários responderão ao questionário em papel deixado na ACELBRA e, em momento posterior, de modo remoto, por meio de uma

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro	
Bairro: Asa Norte	CEP: 70.910-000
UF: DF	Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947	E-mail: ocp@unb@gmail.com



Confiração do Parecer: 2.018.443

plataforma on-line. Serão excluídos da pesquisa (antes ou após responderem ao questionário) os pacientes com sintomas intestinais e extra-intestinais relacionados à ingestão de alimentos contendo glúten que ainda não tenham feito testes laboratoriais específicos para DC e alergia a trigo, aqueles que são portadores destas patologias ou de outras enfermidades que possam comprometer a absorção intestinal (doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino curto, fibrose cística etc) e aqueles cujos resultados forem duvidosos (p.ex., um teste sorológico anti-transglutaminase positivo, com biópsia e/ou anticorpo anti-endomísio negativo)."

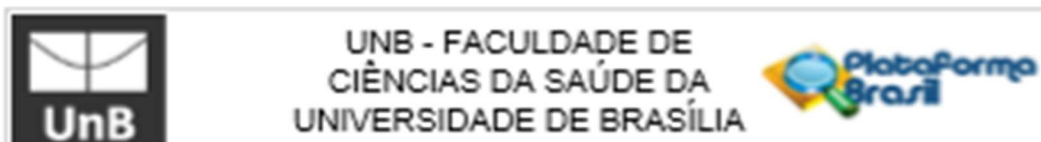
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. A pesquisadora responsável refere no projeto que o recrutamento dos pacientes será no ambulatório de Doença Celíaca do Hospital Universitário de Brasília. Porém não apresenta documentos de concordância do HUB e do referido ambulatório com a realização da pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: A fim de simplificar o processo de resposta aos questionários, sem que o atendimento aos pacientes do ambulatório sofra alterações ou seja prejudicado, optamos por realizar a primeira etapa de preenchimento do questionário em eventos e encontros da Associação de Celíacos do Brasil, seção DF (ACELBRA, DF). "Os participantes serão recrutados através de encontros e eventos da Associação de Celíacos do Brasil, seção DF (ACELBRA, DF). A orientadora, Professora Dra. Lenora Gandoffi há muitos anos apoia a ACELBRA, DF, onde frequentemente participa de encontros e esclarece dúvidas, além de dar palestras sobre as patologias relacionadas ao glúten. Os participantes não têm nenhuma obrigação de preencher o questionário e tampouco serão coagidos a participar da pesquisa. A participação será voluntária. Caso haja mal-estar por responder o questionário o participante deverá ligar para a pesquisadora principal. A nossa equipe dispõe de psicóloga com experiência em transtornos relacionados ao glúten e o atendimento será gratuito". **ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.**

3. No projeto detalhado, página 8 de 14, item "8. Planilha de Orçamento", subitem "8.2 Custos com exames laboratoriais e de imagem", lê-se: "a pesquisa será realizada no HUB, hospital público. Os exames laboratoriais solicitados serão realizados no laboratório do próprio hospital, assim como no laboratório de biociências". Não é eticamente adequado consumir os recursos públicos do SUS para cobrir as despesas de estudos experimentais de projetos de pesquisa que não tem o SUS como instituição coparticipante. Solicita-se informar se são esses exames realizados rotineiramente ou se somente serão coletados dados de exames realizados. Ainda, se

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Distrito: Asa Norte **CEP:** 70.910-000
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (011)3107-1947 **E-mail:** cep@unb@gmail.com



Confiração do Pacier: 2.015.443

serão realizados exames especificamente para o projeto de pesquisa, solicita-se apresentar declaração de que o HUB arcará com as despesas dos exames do projeto de pesquisa. RESPOSTA: Os exames serão apenas relatados pelos pacientes durante a resposta ao questionário. "Custos com exames laboratoriais e de imagem: a pesquisa envolverá somente a resposta aos questionários; os exames serão apenas relatados pelos pacientes, se já os tiverem realizado". ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Em relação ao TCLE:

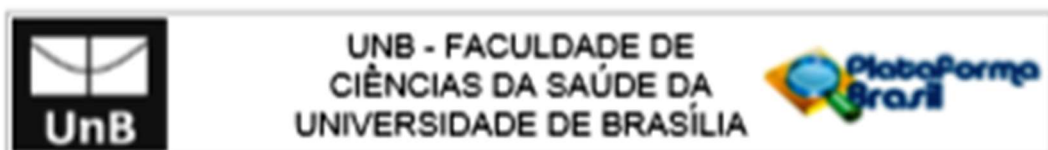
4.1 Solicita-se apresentar dois TCLEs, um TCLE para a etapa online e outro para a etapa presencial. RESPOSTA: Foram elaborados dois modelos, conforme recomendação, anexados à Plataforma Brasil, sendo um para os questionários presenciais e outro para a plataforma on-line. ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.2 Solicita-se adequar à Resolução CNS 466/2012, item IV.3, subitens g e h que tratam da explicitação da garantia de ressarcimento e exploração da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Portanto, inserir no TCLE o trecho "Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável. Caso haja algum dano direto resultante dos procedimentos de pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil." RESPOSTA: "Caso haja algum dano direto resultante dos procedimentos de pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil". ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.3 Solicita-se informar a possibilidade de ligação telefônica a cobrar pelo participante de pesquisa ao pesquisador responsável. RESPOSTA: "Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato com Yanna Aires (sendo possível ligação a cobrar para o telefone: 61 992658482) ou Lenora Gandoffi pelo telefone: 3107-1991". ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.4 A linguagem do TCLE apresenta termos técnicos. Solicita-se utilizar linguagem clara e acessível (Res. CNS 466/2012, itens II.23 e IV.1.b). RESPOSTA/ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: oqplunb@gmail.com



Confiração do Parecer: 2/18.443

5. Solicita-se a apresentação do questionário após adaptação cultural ao CEP/FS, por meio de submissão de emenda. RESPOSTA/ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

6. Solicita-se apresentar o currículo de membro da equipe de pesquisa, Claudia Beatriz Pratesi, bem como informar seu papel no projeto. RESPOSTA/ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Conclusão: Todas as pendências foram atendidas. Não há óbices éticos para a realização do presente protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

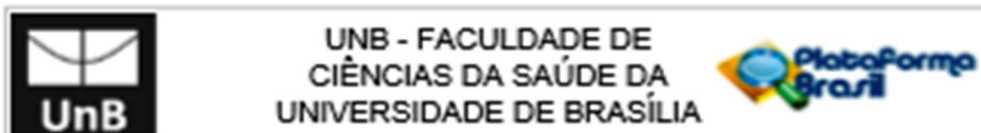
De acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b, e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PI_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_995639.pdf	02/08/2018 16:51:51		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	ProjetoMestradoParaplataformaBrasilMO DIFICADO.docx	02/08/2018 16:50:53	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	CartaRespostaCEP.docx	02/08/2018 16:47:18	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEpresenciaPesquisaSNOG.docx	02/08/2018 16:40:29	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEonlinePesquisaSNOG.docx	02/08/2018 16:39:56	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	cartaencaminhprojetoaoCEPFS.docx	14/06/2018 15:55:22	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	SNOGquestionario.docx	09/06/2018 19:25:06	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_CEP.jpg	09/06/2018 18:35:42	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Orçamento	orcamentoplanilha.doc	04/06/2018	Yanna Aires	Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Distrito: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cep@unb@gmail.com



Contratação do Parecer: 2.018.443

Orçamento	orcamentoplanilha.doc	16:59:31	Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	Termoresponsabilidade.doc	04/06/2018 16:40:55	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	Termodeconcordanciainstitucional.doc	04/06/2018 16:33:24	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	YannaAiresGadelhademattoslatfes.docx	04/06/2018 16:18:05	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	LenoraGandolfi.docx	04/06/2018 16:17:41	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	ClaudiaBeatrizPratesi.docx	04/06/2018 16:16:56	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	CurriculomLattesClaudiaPratesi.pdf	21/05/2018 16:34:08	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	CurriculomLattesYanna.pdf	21/05/2018 16:33:16	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	CurriculomLattesLenora.pdf	21/05/2018 16:32:28	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termodeconcordanciainstitucional.pdf	21/05/2018 16:22:50	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Outros	Termoderesponsabilidadecompromissodopesquisador.pdf	21/05/2018 16:01:38	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito
Folha de Rosto	Folhad RostoPlataformaBrasil.pdf	21/05/2018 15:35:56	Yanna Aires Gadelha de Mattos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASÍLIA, 26 de Setembro de 2018

Assinado por:
Marie Togachi
 (Coordenador(a))

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Cidade: Asa Norte **CEP:** 70.910-000
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61) 3107-1947 **E-mail:** cnpf@unb@brasil.com

ANEXO B - QUESTIONÁRIO ORIGINAL SOBRE SNCG, EM INGLÊS

Questionnaire for Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) prospective survey promoted by the Italian Association for Celiac Disease (A.I.C.) and Celiac Foundation (F.C.)

1. Center Affiliation, including Specialization:
2. Region (Italy):
3. Name of the investigator in charge of the Center:
4. Patient's age (years):
5. Gender Female Male

6-33 Symptoms/Signs (Related to gluten ingestion)

6. Tiredness Yes No
7. Lack of well being Yes No
8. Weight loss Yes No
9. How much? Kg. (number)
10. Recurrent aphthous stomatitis Yes No
11. Heartburn Yes No
12. Acid regurgitation Yes No
13. Gastric pain Yes No
14. Nausea Yes No
15. Aerophagia Yes No
16. Bloating Yes No

17. Abdominal pain Yes No

18. Diarrhea Yes No

Number of evacuations per day:

19. Constipation Yes No

20. Alternating bowel habits Yes No

21. Anaemia Yes No

22. Headache Yes No

23. Numbness Yes No

24. Foggy mind Yes No

25. Myalgia Yes No

26. Arthralgia Yes No

27. Depression Yes No

28. Anxiety Yes No

29. Asthma Yes No

30. Rhinitis Yes No

31. Skin rash Yes No

32. Dermatitis Yes No

33. Any other symptom? Specify:

34. Frequency of symptoms in relationship with gluten ingestion? Always Often
Occasionally

35. Time interval after gluten ingestion Within 6 hours Between 6 and 24 hours After 24 hours

36. How long were the symptoms present before NCGS detection? 1 month 6 months > 6 months

37-42 Associated Disorders

37. Eating behavior disorder Yes No

Which?

38. Irritable bowel syndrome (IBS) according to Rome III criteria Yes No

39. Food intolerance Yes No

Which?

40. Allergy Yes No

Which?

41. Psychiatric disorder Yes No

Which?

42. Autoimmune disorder

Yes No

Which?

43. Family history of Celiac Disease Yes No 44-49 Who was the first to suspect NCGS?

44. Patient (self-diagnosis) Yes No

45. Friends Yes No

46. Chemist Yes No

47. General practitioner Yes No

48. Gastroenterologist Yes No

49. Omeopath Yes No

50-59 Laboratory Data

50. Antigliadin antibody of IgG class Positive Negative Not done

51. Antigliadin antibody of IgA class Positive Negative Not done

52. Deamidated gliadin peptide antibody of IgG class Positive Negative Not done

53. Deamidated gliadin peptide antibody of IgA class Positive Negative Not done

54. Total serum IgE Normal Increased Not done

55. RAST/PRICK to gluten/wheat Positive Negative Not done

56. RAST/PRICK to other allergens Positive

Which allergen/s?

57. Biochemical abnormalities Present Absent

Which?

58. HLA-DQ2 Present Absent Not done

59. HLA-DQ8 Present Absent Not done

60. Duodenal biopsy Performed Not performed

Lesion type (Marsh-Oberhuber classification):