



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

Nicole Selleski

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE
PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA CELÍACA:
VALIDAÇÃO DE QUESTIONÁRIO E SUA
APLICAÇÃO EM ENQUETE POPULACIONAL NA
ARGENTINA**

Brasília, 2020



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

Nicole Selleski

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES
ADULTOS COM DOENÇA CELÍACA: VALIDAÇÃO DE
QUESTIONÁRIO E SUA APLICAÇÃO EM ENQUETE
POPULACIONAL NA ARGENTINA**

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

Orientador: Prof. Dr. Riccardo Pratesi

Brasília, 2020

Nicole Selleski

Avaliação da qualidade de vida de pacientes adultos com doença celíaca: validação de questionário e sua aplicação em enquete populacional na argentina

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Aprovada em **30 de Novembro de 2020**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Riccardo Pratesi (Presidente) Professor Emérito, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (DF)

Prof. Dr. Luiz Claudio Gonçalves de Castro (Membro) Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (DF)

Profa. Dra. Nadjar Nitz Silva Lociks de Araújo (Membro) Professora Adjunta, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (DF)

Profa. Dra. Priscila Farage de Gouveia (Membro) Professora Adjunta, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás (UFG)

Profa Dra.Lenora Gandolfi (Suplente) Professora Emérita, Departamento de Pediatra, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (DF)

Dedico este trabalho às pessoas que me apresentaram pela primeira vez e aos que me deram a oportunidade de entrar nesta área de pesquisa em doença celíaca e com ela fizeram eu descobrir a minha paixão pela imunologia, a genética e a importância de trabalharmos juntos com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

*Ao meu tio e primo, Héctor e Jeronimo Selleski.
Aos meus professores Riccardo Pratesi e Lenora Gandolfi.*

RESUMO

INTRODUÇÃO: Tradicionalmente a saúde do paciente tem sido avaliada com base em uma perspectiva biomédica, utilizando medidas como morbidade e mortalidade para avaliar seu estado. No entanto, trabalhos publicados nas últimas décadas têm demonstrado a importância da inclusão de medidas que captem a perspectiva do paciente na avaliação do seu próprio estado de saúde. Um dos conceitos mais utilizados na avaliação do bem-estar geral de pacientes é o de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS). Esta abordagem holística da saúde se aproxima mais à definição de saúde proposta pela Organização Mundial da Saúde e tem demonstrado ser de extrema relevância no acompanhamento e tratamento de indivíduos portadores de doenças crônicas e autoimunes, como é o caso da doença celíaca (DC). A DC é uma doença comum na população Sul-americana e tem demonstrado ser um problema de saúde pública em países como a Argentina. No entanto, as pesquisas de avaliação da QVRS em portadores de DC ainda são escassas. Apenas dois estudos deste tipo foram identificados na população argentina, ambos utilizando ferramentas genéricas. **OBJETIVO:** O objetivo desse estudo foi validar a ferramenta doença-específica de avaliação da QVRS, Questionário de Doença Celíaca (QDC), na população de adultos com DC na Argentina; mediante a tradução, adaptação cultural, validação de conteúdo e aplicação da ferramenta em enquete populacional. **METODOLOGIA:** O presente estudo é de caráter transversal, quali-quantitativo e foi realizado em quatro etapas: (I) tradução e retradução da ferramenta de pesquisa; (II) adaptação cultural, avaliação semântica e de consistência interna; (III) validação da ferramenta mediante a auto-aplicação do questionário disponibilizado de forma on-line em amostra de celíacos argentinos; (IV) análise estatística dos dados coletados. **RESULTADOS e CONCLUSÃO:** A ferramenta resultante dos processos anteriormente mencionados, demonstrou ser apropriada na avaliação da QVRS de adultos com DC argentinos. O processo de validação demonstrou que as quatro dimensões da saúde avaliadas (emoções, social, preocupações e gastrointestinal) apresentaram valores representativos de um bom ajuste do modelo de análise fatorial confirmatória ($RMSEA < 0,001$ e $\chi^2 = 267,325$, $df=313$, $p=0,971$). A medida alfa de Cronbach demonstrou que houve concordância entre as respostas das 4 dimensões da saúde estudadas (Alfa Cronbach $> 0,7$). Um total de 191 participantes acessaram o questionário. Dentre eles, 171 (149 do sexo feminino - quatro não declararam seu sexo-), com idades entre 18 e >60 anos e pertencentes a 20 (de um total de 23) diferentes Estados argentinos concordaram em participar da pesquisa e completaram 75% ou mais do total de perguntas. Não se observaram correlações entre os níveis de QVRS e os níveis de educação, estado civil, idade do participante, idade ao diagnóstico, sintomas ao diagnóstico ou presença de outras doenças crônicas. Os indivíduos que declararam estar em dieta estrita livre de glúten, os do sexo masculino e aqueles que não estavam fazendo uso de medicação antidepressiva apresentaram valores mais elevados de QVRS. Uma melhor QVRS também foi associada ao conhecimento da regulamentação nacional que protege aos indivíduos com DC e aos seus benefícios destacando a importância do apoio social de pacientes portadores de doenças crônico-autoimunes, como é o caso da DC.

Palavras-chave: doença celíaca; qualidade de vida relacionada à saúde; validação; Argentina; questionário.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Traditionally patients' health has been measured from a biomedical perspective, using measures of morbidity and mortality to evaluate their health status. However, research studies published during the last few decades had highlighted the importance of measuring patient's perspective related to their own health status. One of the most commonly used concepts applied to assessing patient's well-being is health related quality of life (HRQL). A holistic approach of health considering patient's perspective closely related to the World Health Organization definition of health and it has proven to be extremely informative during treatment and follow-up from patients suffering from chronic and autoimmune diseases as celiac disease (CD). CD demonstrated to be a common health care problem in Argentina and other South-American countries. However, HRQL studies are still rare in the region. We were only able to find two published studies that evaluated HRQL in adults with CD from Argentina, both using generic survey tools. **AIM:** The aim of this study was to validate the disease-specific survey tool Celiac Disease Questionnaire (CDQ) for Argentinian adults with CD using the following processes: translation, cultural adaptation, content validation, and application in the adult celiac population of Argentina. **METHODS:** This cross-sectional, quasi-quantitative study was performed in four stages: (a) translation and re-translation of the CDQ to Argentinian-Spanish language; (b) cultural adaptation, semantic and internal consistency evaluation; based on the Delphi method (c) validation of the CDQ by self-administration of the online available Argentinian version of the CDQ to a sample of adult Argentinian celiac patients; (d) statistical analysis of the data. **RESULTS and CONCLUSION:** The resulting CDQ showed a good fit in the confirmatory factor validity analysis (RMSEA < 0.001 and $\chi^2 = 267.325$, $df = 313$, $p = 0.971$) and high values of internal consistency (Cronbach's alpha > 0.7), these results demonstrated that the instrument was an appropriate measuring tool to assess the HRQL of Argentinian celiac patients. A total of 191 participants accessed the questionnaire, and 171 individuals (149 females – four did not declare their gender-) from 20 out of 23 Argentinian states completed the questionnaire. There was no correlation between HRQL and higher educational level, marital status age of the respondent, age at diagnosis, symptoms at diagnosis, or having other chronic diseases. Individuals on a strict gluten-free diet (GFD) and those who do not take antidepressants showed higher levels of HRQL. Males also presented better HRQoL. Moreover, a significantly higher score of HRQoL was reported among those individuals who disclosed having knowledge of CD related national regulations and benefits highlighting the beneficial impact of social support in HRQL from patients suffering from chronic and autoimmune diseases as CD.

Key words: celiac disease; health-related quality of life; validation; Argentina; questionnaire.

Lista de abreviaturas e Siglas

DC – Doença Celíaca

ELISA – Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

EMA – anticorpos anti-endomísio

ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)

ESsCD - European Society for the Study of Coeliac Disease

HLA – Human Leukocyte Antigen

MDRPs – Medidas de Desfechos Reportados por Pacientes

OMS – Organização Mundial da saúde

PROMs – Patients Reported Outcome Measures

QDC – Questionário de Doença Celíaca

QDC-Arg – Questionário de Doença Celíaca – Argentina (traduzido e adaptado à população argentina)

QVRS –Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

tTG – enzima transglutaminase tecidual

WHO – World Health Organization

Lista de Figuras

Figura 1: Processo imunológico envolvido na doença celíaca. Adaptado de Vodjani, 2007 (48).....	17
Figura 2: Manifestações clínicas da doença celíaca. A doença celíaca pode apresentar manifestações diversas além dos sintomas gastrointestinais clássicos. Adaptado de Lindfors et al., 2019 (2).	20
Figura 3: Características histológicas e classificação de Marsh-Oberhuber utilizada no processo de diagnóstico da doença celíaca. Adaptado de Oberhuber, 2000 (10) e Husby e Murray, 2014 (59).....	21
Figura 4. Fluxograma do processo de criação da ferramenta de pesquisa	38

Lista de Tabelas

Tabela 1. Distribuição geográfica da soro-prevalência combinada e prevalência combinada confirmada por biópsia.....	15
Tabela 2. Análise de relevância/clareza e coeficiente de concordância entre os avaliadores.....	46
Tabela 3. Resultados da análise estatística descritiva e consistência interna da versão argentina do QDC	47
Tabela 4. Escore total e subescores das dimensões da saúde avaliadas pelo QDC e correlação com variáveis sociodemográficas	50

Sumário

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
1.1	DOENÇA CELÍACA	10
1.1.1	DEFINIÇÃO	10
1.1.2	HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO ASSOCIADO À DOENÇA CELÍACA	10
1.1.3	EPIDEMIOLOGIA	13
1.1.4	FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA	16
1.1.5	TRATAMENTO.....	22
1.2	QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	22
1.2.1	FERRAMENTAS PARA A MEDIÇÃO DA QVRS	23
1.2.2	TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO CULTURAL DE FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DA QVRS	24
1.2.3	FERRAMENTAS PARA A MEDIÇÃO DA QVRS UTILIZADAS EM POPULAÇÕES DE PACIENTES COM DC	28
1.2.4	QUESTIONÁRIO DE DOENÇA CELÍACA DE HÄUSER E COLABORADORES (QDC)	29
1.2.5	QVRS DE PORTADORES DE DC	29
1.2.6	FERRAMENTAS PARA A AVALIAÇÃO DA QVRS UTILIZADAS EM POPULAÇÕES DE PACIENTES COM DC NA ARGENTINA	33
1.3	JUSTIFICATIVA	35
2	OBJETIVOS.....	36
2.1	OBJETIVO GERAL	36
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
	TRADUÇÃO.....	36
	ADAPTAÇÃO CULTURAL	36
	ANÁLISE DE DADOS COLETADOS.....	36
3	MATERIAIS E MÉTODOS	37
3.1	APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	37
3.2	DESENHO EXPERIMENTAL.....	37
3.2.1	Fluxograma do processo de criação da ferramenta de pesquisa	37
3.3	FERRAMENTA DE PESQUISA	39
3.3.1	Questionário de Doença Celíaca (QDC)	39
3.3.2	Metodologia de Divulgação	39
3.4	TRADUÇÃO	40
3.5	ADAPTAÇÃO CULTURAL E AVALIAÇÃO SEMÂNTICA	40
3.6	APLICAÇÃO	42
3.6.1	Participantes e acesso ao questionário	42
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA DE DADOS	44
4	RESULTADOS.....	45

4.1	TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO CULTURAL E AVALIAÇÃO SEMÂNTICA	45
4.1.1	TRADUÇÃO	45
4.1.2	ADAPTAÇÃO CULTURAL E AVALIAÇÃO SEMÂNTICA	46
4.2	APLICAÇÃO DA VERSÃO -FINAL- ARGENTINA DO QDC E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
4.2.1	Período de Divulgação e Tempo de Preenchimento	47
4.2.2	Participantes.....	48
4.2.3	QVRS de portadores de DC na Argentina Utilizando o QDC-Arg	48
5	DISCUSSÃO	53
5.1	POTENCIAIS LIMITAÇÕES DO NOSSO ESTUDO	60
6	CONCLUSÕES	61
6.1	PERSPECTIVAS FUTURAS	61
7	BIBLIOGRAFIA.....	63
	ANEXO I	77
	APÊNDICE I.....	78
	APÊNDICE II.....	85

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 DOENÇA CELÍACA

1.1.1 DEFINIÇÃO

TRADICIONAL

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia autoimune, de natureza inflamatória, desencadeada pela ingestão de um complexo proteico (e suas frações) conhecido como glúten em pessoas geneticamente predispostas. As manifestações clínicas da doença apresentam grande variabilidade associada à combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais que influenciam o desenvolvimento das mesmas (1).

MODERNA

Na atualidade a doença celíaca tem sido definida cada vez com maior frequência como uma desordem sistêmica (e não apenas uma enteropatia) caracterizada por uma combinação variável de sinais, sintomas e a superprodução de anticorpos específicos, desencadeados pela ingestão de glúten (2).

1.1.2 HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO ASSOCIADO À DOENÇA CELÍACA

A doença celíaca (DC) deve seu nome ao termo grego *κοιλιακός* (koiliakós), que pode ser interpretado como abdominal. Descrições da enteropatia foram encontradas pela primeira vez em textos escritos pelo médico grego Areateus, que datam do primeiro e segundo século d.C. Nesses textos, a doença já era descrita como uma desordem intestinal caracterizada por episódios prolongados de diarreia e má absorção que causavam o comprometimento do estado geral do paciente; sendo mais frequentemente evidenciado em mulheres do que em homens (3). Entretanto, tiveram que passar mais de 15 séculos para que a primeira associação com um componente alimentar fosse descrita. Essa descoberta foi atribuída ao médico inglês Samuel Gee que em 1888 descreveu a “afecção celíaca” como sendo uma doença associada a certos componentes alimentares, dentre os quais mencionava os farináceos. Segundo Gee, a enteropatia apresentava-se em pessoas de todas as

idades mas principalmente em crianças com manifestações clínicas graves que podiam levar à desnutrição e comprometimento orgânico geral do corpo (4).

A ideia da associação entre a doença e componentes alimentares, inicialmente proposta por Gee (4), foi confirmada na década de 1950 por Dicke e colaboradores (5). Durante a segunda Guerra Mundial, período de grande escassez de alimentos, o pediatra holandês (Willem Karel Dicke) observou que a quase total ausência de derivados de trigo e outros cereais paradoxalmente resultou na melhora das crianças celíacas sob seus cuidados. Ainda notou que a reintrodução dos farináceos na dieta das mesmas crianças celíacas resultou no reaparecimento paulatino das manifestações clínicas típicas da DC. Estas observações tornaram evidente a relação entre o consumo de cereais e o desencadeamento da doença. No entanto, ainda não estava claro quais desses cereais continham o fator desencadeante da afecção. Somente após o fim da Segunda Guerra Mundial, em colaboração com van Kamer e Weyers, Dicke identificou que a gliadina, componente do glúten, era responsável pela síndrome mal absorviva característica dos pacientes afetados pela DC. Isto levou à implementação da dieta livre de glúten como único tratamento da DC (6). A dieta 100% livre de glúten continua sendo até os dias de hoje o único tratamento considerado eficiente e seguro para os portadores de DC.

Com o passar dos anos, novos trabalhos foram surgindo e aportaram maior conhecimento sobre as manifestações clínicas e o diagnóstico da DC. Em 1954, Paulley foi o primeiro a demonstrar que as manifestações clínicas da DC estavam relacionadas a danos do revestimento intestinal (7). Essa descoberta levou ao desenvolvimento de técnicas para análise da mucosa intestinal de pacientes suspeitos de DC. A principal destas técnicas, denominada Cápsula de Crosby, foi desenvolvida pelo engenheiro Heinz H. Kugler e pelo tenente coronel americano W. H. Crosby (8). A classificação histológica das lesões intestinais causadas pela DC foi estabelecida por Marsh em 1992 e, mais tarde, atualizada pelo mesmo autor em 1995 (9). Atualmente, utiliza-se mais comumente a classificação descrita no trabalho realizado por Oberhuber em 1999, a qual recebeu o nome de classificação de Marsh-Oberhuber (10).

A primeira diretriz oficial de recomendações para o diagnóstico da DC foi publicada em 1969 pela ESPGHAN (Sociedade Europeia de Gastroenterologia,

Hepatologia e Nutrição Pediátrica) - siglas provenientes do seu nome em inglês, *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) (11). Os critérios estabelecidos no guia recomendavam a realização de três biópsias intestinais para a realização do diagnóstico: (i) a primeira seria realizada se houvesse suspeita de DC, devendo evidenciar alterações na mucosa intestinal, características da afecção; (ii) a segunda biópsia seria realizada depois do paciente ter permanecido em dieta livre de glúten por um período prolongado, o que deveria resultar na regularização das características histológicas da mucosa intestinal; (iii) a terceira biópsia deveria ser feita depois do paciente ter voltado a ingerir glúten, o que deveria resultar no reaparecimento das alterações da mucosa. A comprovação desses três resultados era necessária para confirmar o diagnóstico da afecção. Esses critérios foram posteriormente modificados, principalmente graças ao surgimento de testes sorológicos sensíveis e específicos, que permitiram uma abordagem diagnóstica mais precisa e menos invasiva (12,13).

Entre as décadas de 1970 e 1980 foram desenvolvidos métodos sorológicos que rapidamente tornaram-se de uso corrente no diagnóstico precoce da DC, contribuindo para a diminuição progressiva de biópsias desnecessárias (14). Após a introdução dos testes de anti-gliadina e anti-reticulina (atualmente em desuso), o primeiro teste sorológico confiável, devido à sua elevada especificidade, foi o método de detecção de anticorpos anti-endomísio (EMA) por imunofluorescência indireta, desenvolvido em 1983 por Chorzelski e colaboradores (15). Em 1997, Dieterich e colaboradores identificaram a enzima transglutaminase tecidual (tTG) como sendo o principal autoantígeno desencadeador da DC (16). Atualmente, a detecção de anticorpos anti-tTG pelo método ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) é uma das principais ferramentas utilizadas no diagnóstico e monitoramento da DC, por tratar-se de um teste de fácil execução e interpretação, apresentar elevada sensibilidade e resultados quantitativos comparáveis (17).

Estudos epidemiológicos realizados na época em que grandes avanços sobre a clínica da DC estavam sendo evidenciados revelaram uma incidência maior de DC em gêmeos e outros parentes de primeiro grau de indivíduos celíacos. Estes achados sugeriram a existência de um componente genético associado ao desenvolvimento da DC (18–21). Essa suspeita foi confirmada nos trabalhos de Strober (22) e Cooke (23), pioneiros em estabelecer uma ligação entre DC e os alelos HLA (do inglês *Human*

Leukocyte Antigen). Vários trabalhos foram publicados nos anos subsequentes sobre os prováveis genes dentro do sistema HLA que seriam responsáveis pela predisposição genética no desenvolvimento da DC (24–26). Porém, foi somente após a publicação dos trabalhos de Sollid e colaboradores que foi confirmada uma forte associação entre os genes que codificam para os heterodímeros HLA-DQ2 e HLA-DQ8 e a DC (27,28). Os detalhes sobre as bases moleculares da associação entre as variantes HLA e a DC só foram elucidados 30 anos depois dos primeiros estudos terem evidenciado a sua importância (29–36). Nestes trabalhos foi confirmada a necessidade da presença e interação de quatro componentes cruciais para o desenvolvimento do processo autoimune característico da DC: (a) frações do glúten (componente ambiental, proveniente da ingestão de cereais que o contenham), (b) transglutaminase tecidual (própria do paciente, enzima que se tornaria autoantígeno após interagir com as frações do glúten ingerido); (c) moléculas de HLA-DQ2 e/ou DQ8 (auxiliares na apresentação do complexo glúten-tTG às células T do sistema imunológico); (d) células T reativas ao glúten (as quais seriam as responsáveis por reconhecer o glúten como agente estranho e desencadear as respostas inflamatória e autoimune características) (37–41).

1.1.3 EPIDEMIOLOGIA

Como exposto no tópico anterior, a primeira descrição formal da DC foi realizada na Europa e durante muitos anos acreditou-se que a distribuição da doença estava restrita à populações com predominância de pessoas de origem caucasiana (42). Sabe-se hoje em dia que indivíduos de praticamente todas as etnias, idades e sexos, têm o potencial de serem afetados pela DC. Isto ficou em evidência após a descoberta e divulgação dos testes sorológicos para o diagnóstico da DC, quando foram evidenciados casos da patologia em pessoas de quase todos os países do mundo. Levando em consideração a elevada prevalência da doença (de aproximadamente 1%) e sua ampla distribuição em nível mundial, considera-se, na atualidade que a DC é um importante problema de saúde pública mundial (42).

Estudos de revisão sistemática e meta-análise recentes como os de Crocker (2016), Singh (2018) e Lindfors (2019) (2,42,43) evidenciam a importância da definição de uma ferramenta diagnóstica adequada e como isso pode impactar os dados de prevalência de uma doença (42). A DC foi considerada, durante muitos anos,

apenas uma afecção do sistema gastrointestinal e, conseqüentemente, seu diagnóstico foi focado na realização de biópsias duodenais. Com o correr dos anos a DC foi aceita como uma doença sistêmica, na qual a ingestão de glúten desencadeia uma série de respostas imunológicas inatas e adaptativas que envolvem uma reação autoimune com elevada produção de anticorpos. Considerando estas divergências na caracterização e metodologia diagnóstica da DC, os dados de prevalência da DC podem ser classificados em dois grandes grupos: (i) soro-prevalência; (ii) prevalência confirmada por biópsia duodenal. Segundo estudos recentes, a DC possui uma soro-prevalência a nível mundial de 1,4%; enquanto a prevalência confirmada por biópsia é de apenas 0,7% (42).

Na América do Sul, mesmo a doença tendo sido descrita décadas depois do que sua descrição na Europa, na atualidade não se evidenciam diferenças na soro-prevalência (1,3% vs 1,3%) (**Tabela 1**). Já quanto à prevalência confirmada por biópsia a Europa apresenta uma prevalência duas vezes maior do que a América do Sul (0,4% vs 0,8%) (**Tabela 1**) (42), o que poderia ser melhor explicado pela dificuldade de acesso ao teste mais do que por falta de manifestações intestinais na população da América do Sul.

Tabela 1. Distribuição geográfica da soro-prevalência combinada e prevalência combinada confirmada por biópsia.

Localização Geográfica	Estudos que reportaram soro-prevalência de DC			Estudos que reportaram prevalência de DC baseada em biópsia				
	n	População avaliada	Indivíduos soropositivos	Prevalência combinada (95% CI)	n	População avaliada	Indivíduos com biópsia positiva	Prevalência combinada (95% CI)
Continentes								
Europa ^a	49	163.700	2.340	1,3 (1,1-1,5)	33	98.391	1.119	0,8 (0,6-1,1)
Ásia	20	68.632	2.607	1,8 (1-2,9)	12	18.052	114	0,6 (0,4-0,8)
América do Sul	11	20.245	280	1,3 (0,5-2,5)	5	16.550	69	0,4 (0,1-0,6)
América do Norte	7	17.778	200	1,4 (0,7-2,2)	1	200	01	0,5
África	7	15.775	253	1,1 (0,4-2,2)	4	7.902	42	0,5 (0,2-0,9)
Oceania	2	4.075	59	1,4 (1,1-1,8)	2	4.075	27	0,8 (0,2-1,7)
Regiões Geográficas Específicas								
Oriente Médio ^b	17	41.750	847	1,6 (1,2-2,1)	11	15.063	89	0,6 (0,4-0,8)
Sudeste da Ásia ^c	4	28.382	1.784	2,6 (0,3-7,2)	2	4.489	59	0,8 (0,4-1,4)
Norte da África ^d	6	14.275	229	1,0 (0,2-2,3)	3	12.686	27	0,4 (0,2-0,6)

Adaptado de Singh e colaboradores (42)

DC= Doença celíaca

^aContém dados da Rússia.^bContém dados da Irã, Turquia, Arábia Saudita, Israel, Jordânia e Egito. Todos os países mencionados exceto Egito foram inclusos nos dados da Ásia.^cContém dados da Índia e Malásia. Os dados de ambos os países foram inclusos nos dados da Ásia.^dContém dados da Tunísia, Líbia, Argélia e Burquina Faso. Todos esses países e o Egito constituem a categoria de dados da África.

Os estudos de prevalência da DC realizados na população argentina, confirmam que a prevalência da DC nesta população é semelhante à encontrada nos estudos conduzidos nos Estados Unidos, Europa e na América do Sul em geral, confirmando a importância de considerar a DC como uma doença com distribuição mundial. Os trabalhos mais recentemente apresentados por Gomez e colaboradores (44) mostram que na população geral de adultos residentes na Argentina, a prevalência da DC é de aproximadamente 0,6%, sendo duas vezes mais prevalente em indivíduos do sexo feminino. Já na população pediátrica, os resultados apresentados por Mora e colaboradores demonstram que a prevalência da DC pode chegar a 1,26% (45) com pacientes predominantemente do sexo feminino, maiores de 7 anos.

1.1.4 FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

Uma das características da DC mais recentemente descritas foi sua base genética, a qual serviu principalmente para elucidar características essenciais para o diagnóstico e tratamento da doença, como são sua epidemiologia e fisiopatologia. Sabe-se atualmente que a DC possui uma base genética forte confirmada pelo fato de que praticamente 100% dos pacientes que desenvolvem a doença possuem pelo menos um dos alelos que foram descritos como predisponentes (46). Estes alelos pertencem a genes que formam parte do sistema HLA, uma região polimórfica encontrada no braço curto do cromossomo 6 que codificam os heterodímeros HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8. Estes heterodímeros integram a família de moléculas de MHC de classe II que são expressas na membrana de células apresentadoras de antígenos. Quando os peptídeos do glúten desaminados pela ação da tTG (provenientes da ingestão de certos cereais como o trigo, cevada, centeio e provavelmente aveia) atingem a lâmina própria do intestino, estes são apresentados aos linfócitos T CD4+. Se o processo de apresentação antigênica acontecer no contexto de moléculas de HLA do tipo HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8, duas respostas imunes são ativadas: a) via células T, resposta Th1, com produção de citocinas inflamatórias e consequente lesão da mucosa intestinal; b) via células B, resposta Th2, com ativação e expansão clonal de linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos produtores de anticorpos anti-DGP

(Anti-gliadina-deamidada), anti-tTG (Anti-transglutaminase-tecidual), e contra diversos antígenos teciduais como o endomísio (EMA) (1,16) (Figura 1). Recentemente, um terceiro tipo de resposta tem sido associado à DC, conhecida como Th17, porém ainda não se sabe em detalhes se este tipo de resposta seria desencadeada em todos ou apenas alguns pacientes com DC (47).

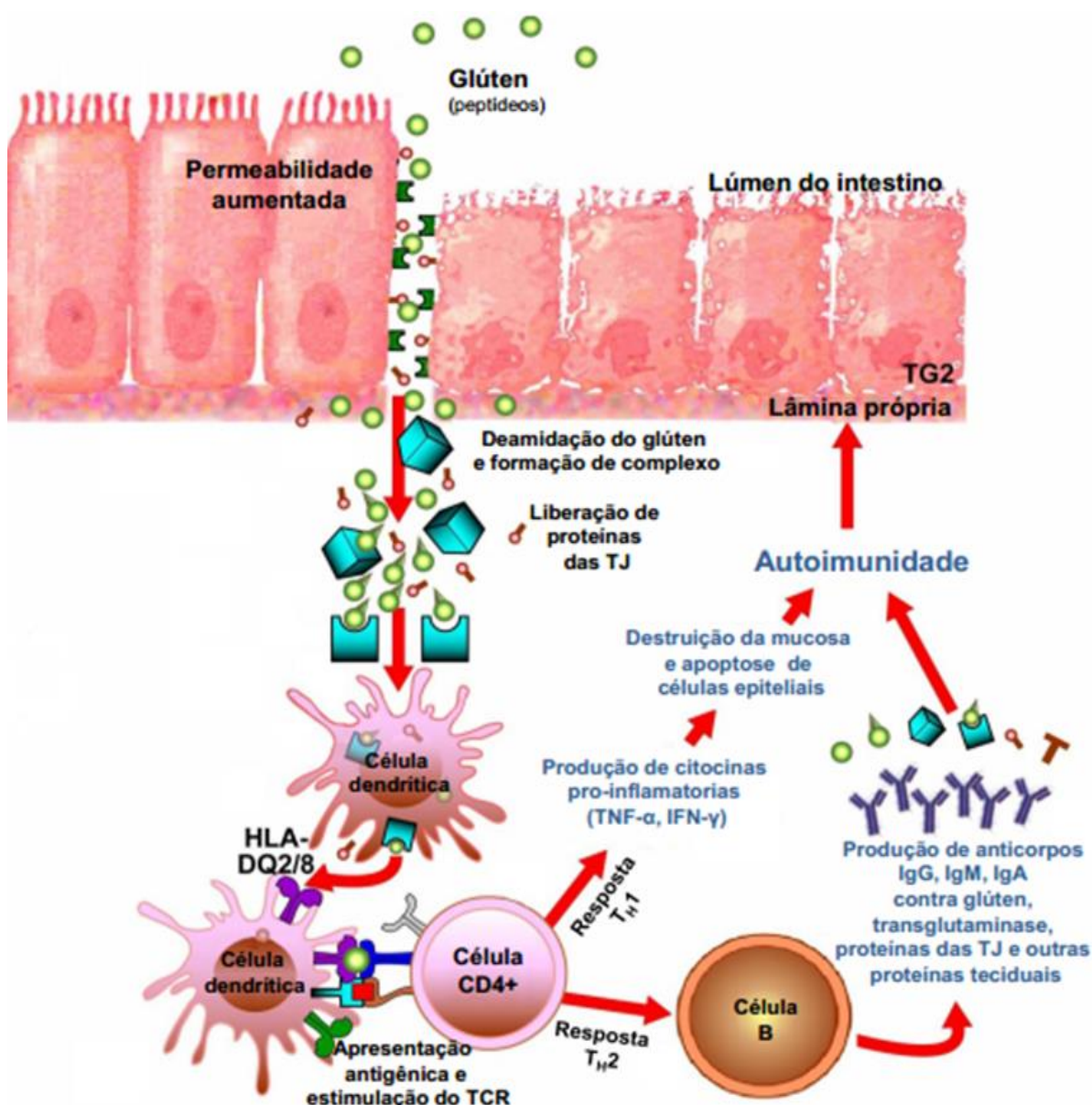


Figura 1: Processo imunológico envolvido na doença celíaca. Adaptado de Vodjani, 2007 (48).

Para o correto diagnóstico da DC, segundo orientações do último posicionamento oficial da ESPGHAN para detecção de DC em pacientes pediátricos (49): (i) se existe suspeita de DC o teste sorológico deve ser a primeira escolha e deve

incluir a medição de níveis de anticorpos do tipo IgA sérica/total e IgA anti-tTG (os anticorpos do tipo IG são recomendados apenas nos casos em que os níveis de IgA total são baixos/indetectáveis); (ii) pacientes com resultados positivos devem ser encaminhados ao gastro-pediatra especialista em DC quem determinará, junto com os parentes e dependendo dos níveis de anticorpos encontrados se há necessidade ou não da realização de biópsia (pode se optar pela não realização da biópsia se os resultados de IgA tTG forem maiores a dez vezes o valor de corte, ambos o especialista e os parentes do paciente estiverem de acordo em dispensar a biópsia, e se numa segunda colheita de amostras de sangue o teste de anticorpos IgA anti-EMA der positivo); (iii) Se o resultado de IgA tTG for menor a dez vezes o valor de corte, devem ser coletadas pelo menos quatro frações de tecido da porção distal do duodeno e uma do bulbo durante o procedimento de endoscopia duodenal (alta); estes fragmentos devem ser analisados por um patologista experiente, considerando o padrão de lesões sugestivas de DC (Classificação de Marsh-Oberhuber, detalhada adiante); (iv) a realização de testes genéticos (HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8) não é considerada mandatória (49).

Para a correta realização do diagnóstico em populações de adultos de acordo com as recentes orientações publicadas pela ESsCD - *European Society for the Study of Coeliac Disease* devem ser seguidos os mesmos passos anteriormente mencionados para a população pediátrica com exceção da possibilidade de dispensar a realização da biópsia. Em adultos, a biópsia duodenal é considerada um componente essencial no diagnóstico e avaliação de adultos com suspeita de DC e é recomendada para confirmar o diagnóstico (50).

A idade com que os pacientes desenvolvem DC e intensidade dos sintomas variam amplamente, contemplando desde manifestações gastrointestinais a não gastrointestinais e de severas até a possibilidade do paciente ser assintomáticos, ou pelo menos não possuir sintomas aparentes. Esta variabilidade é um dos principais fatores que dificultam o diagnóstico e acompanhamento da DC. Porém, sabe-se que o fator ambiental desencadeante de todos os sintomas é a ingestão de glúten e a remissão deles depende exclusivamente de uma dieta 100% livre de glúten (2,49,50).

Durante muitos anos desde a primeira descrição da DC, os sintomas gastrointestinais foram os únicos associados à DC e, conseqüentemente, a única

forma de diagnóstico da mesma era a biópsia de duodeno. Sabemos hoje que esses são apenas alguns dos sintomas associados à DC (Figura 2) (2) e por isto, somado ao fato do exame ser muito invasivo, a biópsia de duodeno deixou de ser o padrão ouro no diagnóstico da patologia. Porém, a maioria dos pacientes apresenta sinais de inflamação na porção duodenal do intestino delgado, como descrito anteriormente, razão pela qual a biópsia continua sendo uma ferramenta muito utilizada para o diagnóstico da DC (50). A utilidade deste procedimento foi estabelecida a partir da classificação realizada por Marsh em 1995 (51), e posteriormente atualizada por Oberhuber em 2000 (10), a qual descreve as progressivas anomalias de mucosa observadas em biópsias de pacientes celíacos. Nesta classificação, *Marsh 0* corresponde à mucosa sem lesões aparentes; *Marsh 1*: mucosa com infiltração de linfócitos intraepiteliais; *Marsh 2*: infiltração de linfócitos intraepiteliais e hiperplasia de criptas; *Marsh 3*: atrofia vilositária que pode ir de parcial a total (subcategorias a-c, respectivamente) (10,50,51) (Figura 3).

Mesmo tendo-se avançado muito no conhecimento da doença e tendo melhorado a disponibilidade dos testes diagnósticos, muitos pacientes permanecem sem obter o diagnóstico adequado durante anos (42). Isto tem se atribuído principalmente às dificuldades associadas com a identificação e suspeita clínica da DC que devem enfrentar os profissionais da saúde diante de uma doença com um espectro de apresentações tão variadas. Neste contexto torna-se evidente a importância da divulgação, educação e constante atualização dos profissionais da saúde de todas as áreas visto que as manifestações podem se apresentar imperceptíveis ou inespecíficas como mudanças de humor, fadiga, dor de cabeça, alterações da pele, ou então com manifestações gastrointestinais, clássicas.

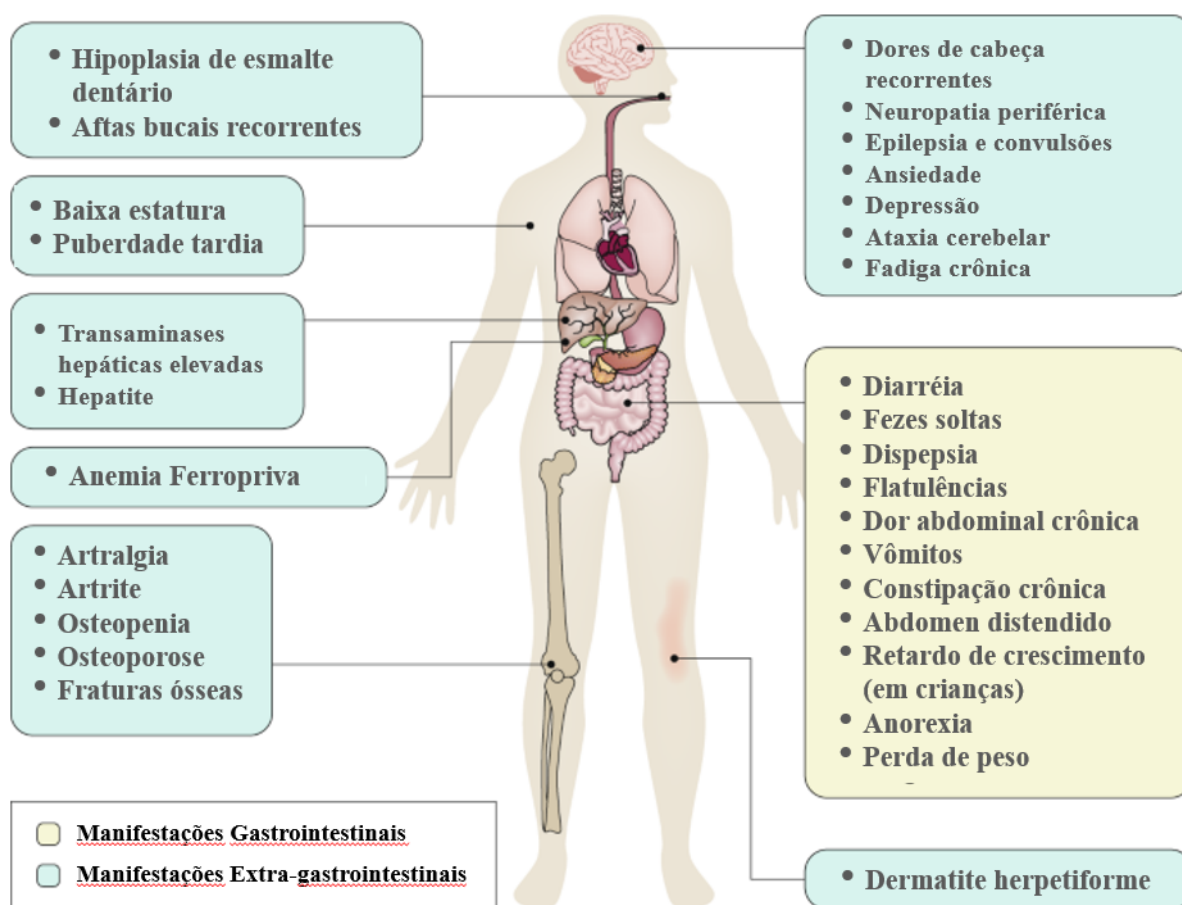


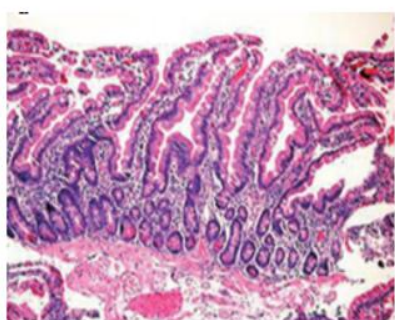
Figura 2: Manifestações clínicas da doença celíaca. A doença celíaca pode apresentar manifestações diversas além dos sintomas gastrointestinais clássicos. Adaptado de Lindfors et al., 2019 (2).

A falta de diagnóstico e/ou o diagnóstico tardio da DC estão frequentemente associados com um impacto negativo para a saúde do paciente podendo afetar vários aspectos que vão desde deficiências de vitaminas, ferro e cálcio, osteoporose em adultos jovens, fraturas frequentes em pacientes pediátricos, abortos de recorrência em alguns indivíduos do sexo feminino em idade reprodutiva e até transtornos associados à saúde mental. Quanto maior o tempo entre o início da doença e seu diagnóstico, maiores as probabilidades destes efeitos negativos e, apesar de que o tratamento da DC é capaz de reverter praticamente a totalidade dos sintomas associados à DC, esta probabilidade diminui conforme aumenta o tempo de atividade da doença no indivíduo (52).

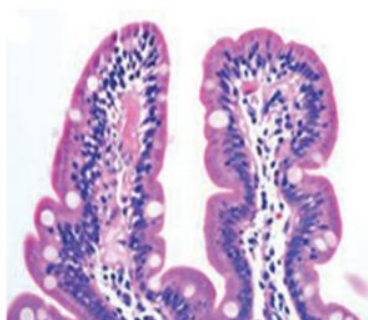
Muitos pacientes portadores de DC possuem também outras doenças autoimunes associadas e síndromes genéticas (53). Para evitar demoras no

diagnóstico em pacientes que não apresentam sintomas aparentes é recomendado que os profissionais da saúde considerem a solicitação dos testes de diagnóstico de DC em todos os pacientes que possuam condições descritas como associadas à DC e que por tanto façam parte dos grupos de risco. Entre os grupos de risco mais frequentes encontram-se aqueles indivíduos, parentes de pacientes com DC (prevalência de DC estimada em 10-20% em parentes de primeiro grau, 1% em gêmeos dizigóticos e 83-86% em gêmeos monozigóticos) (21,54); portadores de Diabetes tipo 1 (3-16%) (55), Tireoidite de Hashimoto (56); artrite reumatoide; síndrome de Sjögren; síndrome de Down (5,2%) (57); síndrome de Turner e síndrome de Williams (3.2%) (58).

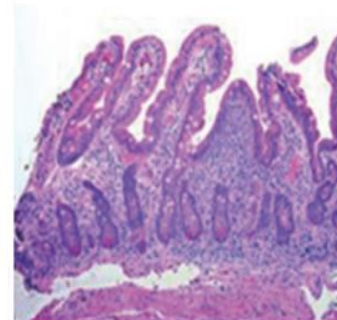
Classificação de Marsh-Oberhuber



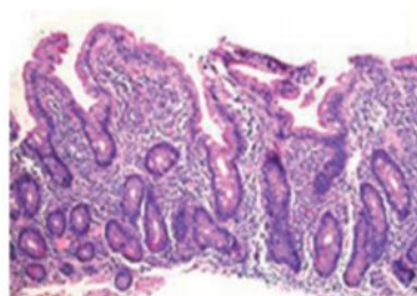
Marsh 0



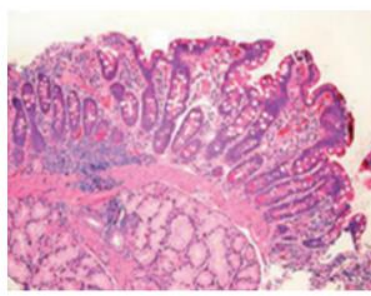
Marsh I



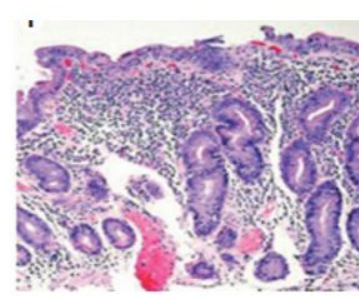
Marsh II



Marsh IIIa



Marsh IIIb



Marsh IIIc

Figura 3: Características histológicas e classificação de Marsh-Oberhuber utilizada no processo de diagnóstico da doença celíaca. Adaptado de Oberhuber, 2000 (10) e Husby e Murray, 2014 (59).

1.1.5 TRATAMENTO

Desde a caracterização do glúten como fator ambiental etiológico da DC, no início da década de 1990, e até a atualidade, o único tratamento aceito e eficaz para a DC é a dieta livre de glúten (DLG) pelo resto da vida do paciente (6,12).

A adesão ao tratamento, apesar deste não demandar a utilização de nenhuma medicação, implica uma mudança drástica na alimentação e para muitos pacientes, no seu próprio estilo de vida, influenciando na sua escolha de atividades do dia a dia como visitar parentes/amigos, assistir a eventos, realizar viagens e até em aspectos maiores como onde morar, trabalhar, se permitir conhecer e chegar a ter um relacionamento com alguém e ter filhos. Estudos anteriores demonstram que a adesão à DLG, mesmo contribuindo para a melhora dos sintomas apresentados pelos pacientes com DC, pode ter um impacto negativo na qualidade de vida do paciente. Este impacto negativo pode chegar a ser consideravelmente maior do que o exercido pelo tratamento de outras doenças crônicas e até se assemelhar ao experimentado por pacientes portadores de insuficiência renal em diálise. Trabalhos como os de Shah e colaboradores (2014) (60) ressaltam a importância de avaliar a saúde do paciente a partir de uma perspectiva mais ampla, considerando não apenas o demonstrado por meio dos testes sorológicos e evidências clínicas disponíveis, mas também levando em consideração a apreciação do paciente do seu próprio estado de saúde(60).

1.2 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAUDE

Grandes avanços no conhecimento da DC têm sido evidenciados no correr dos anos, contudo, eles têm focado principalmente na descrição e tratamento das manifestações clínicas, genéticas e bases moleculares da resposta imunológica; deixando de lado a visão holística da saúde do paciente e particularmente a medição de indicadores de bem-estar geral como a qualidade de vida (2,43).

Nas últimas décadas, esta abordagem puramente clínica dos pacientes tem começado a mudar. Trabalhos como os de Black e Jenkinson (2009) demonstram a importância e a confiabilidade dos dados gerados a partir da perspectiva do paciente do seu estado de saúde (61). Estudos que medem a qualidade de vida a partir de ferramentas de coleta de dados reportados por pacientes, como questionários, têm

sido cada vez mais encontrado na literatura, principalmente em trabalhos feitos em pacientes portadores de doenças crônico-autoimunes como o caso da DC (62).

Um dos conceitos mais utilizados na avaliação do bem-estar geral de pacientes com patologias crônico-autoimunes é o de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS). A QVRS pode ser definida como a percepção subjetiva do paciente do impacto que uma doença e seu tratamento podem exercer no seu dia a dia; bem-estar; e na sua função física, psicológica e social (63). Este conceito abrangente cobre aspectos diversos como o estado de saúde geral do paciente, a função cognitiva, estado de saúde mental, emocional, percepção do bem-estar, satisfação com a situação de vida atual, e apoio/suporte social (64).

1.2.1 FERRAMENTAS PARA A MEDIÇÃO DA QVRS

O principal objetivo das ferramentas de medição da QVRS é serem capazes de obter resultados sobre a percepção dos pacientes do seu estado de saúde sem que sejam influenciados pelas perspectivas dos profissionais da saúde envolvidos no seu atendimento. Mesmo parecendo uma tarefa simples, existem vários fatores complicadores que devem ser considerados na definição do tipo de ferramenta a ser utilizada e/ou na criação de um novo instrumento para garantir que os dados gerados, na população alvo, sejam informativos e confiáveis (65).

As ferramentas mais utilizadas para a medição da QVRS segundo trabalhos de revisão recentes são aquelas que utilizam como base as Medidas de Desfechos Reportados por Pacientes (MDRPs, mais conhecidas pelas suas siglas em inglês PROMs – *Patients Reported Outcome Measures*) (43). As MDRPs podem ser definidas como qualquer reporte do estado de saúde do paciente que vem diretamente dele, sem a interferência ou a interpretação da resposta do paciente por médicos ou qualquer outra pessoa. Estes tipos de medidas costumam ser apresentadas na forma de questionários curtos que o próprio paciente pode preencher ou que será preenchido pelo entrevistador (65). Existem diferentes categorias de MDRPs definidas de acordo com a população alvo na qual serão aplicadas e de acordo com seu conteúdo. As principais categorias que podem ser encontradas são: região-específica (p. ex. Escore de joelho de Oxford), dimensão da saúde-específica (p. ex. Inventário

de depressão de Beck), doença-específica (p. ex. Questionário para Doença de Parkinson), e genéricas (p. ex. SF-36 – *Short Form – 36 items*) (43).

Das categorias anteriormente apresentadas, focaremos daqui em diante em apenas duas: ferramentas de medição genéricas e doença-específicas, visto que são os tipos mais comumente utilizados em pacientes com doenças crônico-autoimunes (43). As ferramentas genéricas são aquelas que avaliam aspectos comuns a pacientes pertencentes a grupos de doenças, como é o caso do SF-36, a principal ferramenta de medição de QVRS utilizada na área de gastroenterologia (66,67). Esta ferramenta inclui variáveis que podem estar presentes em todas as doenças gastrointestinais e podem, ainda, ser utilizadas na população geral. A principal vantagem que apresentam as MDRPs genéricas é a de permitir a comparação dos níveis de QVRS entre grupos de pacientes portadores de diferentes doenças e entre eles e a população geral (62). No entanto, a versatilidade que caracteriza estas ferramentas é justamente o que impede a adição de certos fatores doença-específicos que são essenciais para a correta medição dos níveis de QVRS de indivíduos portadores, como o impacto do tratamento na vida social, financeira e educativa do paciente a partir de perguntas mais pontuais (66).

Para poder suprir essas necessidades surgiram as ferramentas doença-específica, as quais além de permitir uma avaliação mais detalhada da QVRS do paciente, apresentam uma maior sensibilidade diante de mudanças no bem-estar do paciente, podendo ser utilizadas para avaliar a QVRS do paciente em diferentes estágios da doença, antes e após uma intervenção, tratamento ou simplesmente ao longo do tempo (66,68,69). Por esta razão tem se visto um aumento considerável da utilização de ferramentas doença-específicas na última década (43).

1.2.2 TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO CULTURAL DE FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DA QVRS

Como mencionado anteriormente, para que uma ferramenta de avaliação da QVRS seja capaz de gerar dados confiáveis, é essencial a seleção do tipo apropriado de ferramenta a ser utilizada no estudo e a segurança de que essa ferramenta seja adequada para a população alvo. Para garantir que um instrumento cumpra com estas finalidades, o conteúdo (perguntas) da ferramenta de avaliação de QVRS (questionário) deve possuir certas características: as questões devem ser completas,

autoexplicativas, devem estar escritas de forma clara, na língua local, adaptadas à cultura local mediante a utilização de palavras e frases comuns na região, que possam ser compreensíveis para os participantes com todos os prováveis níveis educacionais e devendo estar adaptadas e ser aplicáveis/apropriadas para a faixa etária da população alvo (65).

Difícilmente uma ferramenta que foi inicialmente criada para uma população específica será capaz de gerar dados informativos sobre populações diferentes sem passar pelo devido processo de adaptação, especialmente se esta foi desenvolvida numa língua diferente à língua local da população alvo. Quando nos deparamos com uma situação deste tipo, na qual existe uma ferramenta comprovadamente eficaz para a avaliação da QVRS de pacientes portadores da doença de interesse, mas que foi desenvolvida para populações com contextos culturais e línguas diferentes, dois possíveis procedimentos podem ser adotados: a criação de uma nova ferramenta de avaliação ou a tradução e adaptação transcultural da ferramenta existente (43,65).

Embora o processo de criação de um novo instrumento, específico para a população a ser estudada pareça ser a opção mais adequada, deve-se considerar que este é um processo demorado, trabalhoso e que os dados gerados a partir do novo instrumento podem não ser comparáveis com os de outras populações (70). Esta situação pode representar uma limitação no momento da análise dos dados gerados visto que não haverá parâmetros previamente estabelecidos e comparáveis para a interpretação dos dados obtidos, devendo-se ainda esperar o tempo necessário para que outros grupos de pesquisa optem por adaptar e aplicar esta nova ferramenta em outras populações ou realizar novas avaliações na mesma população alvo inicial, ao longo do tempo (65).

Em função disto é que se tem visto cada vez mais na literatura trabalhos que escolhem a utilização de ferramentas de avaliação da QVRS previamente desenvolvidas e validadas como ponto de partida das suas pesquisas. É importante considerar que mesmo esta opção sendo uma alternativa menos demorada e com maior potencial de gerar dados comparáveis com outras populações e sensíveis a mudanças (71), para garantir que o instrumento produto do processo de tradução e adaptação transcultural seja adequado para a população alvo, o processo deve ser realizado seguindo metodologias confiáveis e previamente validadas.

TRADUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS ou, pelas suas siglas em inglês, WHO) define como processo válido para a obtenção de MDRPs a partir de ferramentas preexistentes, desenvolvidas em idiomas diferentes à língua local, o processo conhecido como “tradução-retradução”. O objetivo deste processo é a obtenção de um instrumento conceitualmente equivalente à ferramenta de origem que possa ser facilmente compreendido e capaz de gerar dados informativos e confiáveis na população alvo. Para poder atingir este objetivo, a tradução de instrumentos que buscam medir dimensões da saúde, como é o caso dos instrumentos de medição da QVRS, deve ser realizada de preferência por profissionais da saúde com conhecimento prévio na área de avaliação e, portanto, da terminologia presente no questionário. Estes tradutores também precisam possuir excelentes conhecimentos de ambas as línguas envolvidas no processo (idioma da ferramenta original e da ferramenta alvo). Deve-se lembrar que o foco neste processo não é o de tradução literal do instrumento de origem, mas o de obter uma ferramenta aplicável e válida para a população alvo, por tanto os tradutores devem-se focar na tradução conceitual e transcultural do instrumento original (72).

Assim, pode-se definir a tradução-retradução de uma ferramenta de avaliação de dimensões da saúde como sendo um processo de quatro passos: (I) tradução da ferramenta inicial a partir da língua de origem, focando na obtenção de uma ferramenta conceitualmente equivalente na língua local da população alvo por dois tradutores (preferencialmente da área da saúde e com conhecimento prévio da especialidade clínica alvo do questionário); (II) Reunião dos especialistas para discussão sobre as prováveis discrepâncias achadas entre ambas as traduções e entre elas e a versão original para obtenção de uma versão consenso; (III) Tradução reversa ou retradução da ferramenta consenso criada na língua local para a língua da ferramenta original utilizada; (IV) Reunião dos especialistas para verificar a compatibilidade entre as versões, original e traduzida consenso (72,73).

ADAPTAÇÃO CULTURAL E AVALIAÇÃO SEMÂNTICA

Seguindo as diretrizes estabelecidas pela OMS e adotadas na maior parte dos trabalhos publicados que utilizam ferramentas de avaliação da QVRS, após a tradução

do instrumento original para a língua local, este deve passar pelo processo de adaptação cultural, avaliação semântica e de conteúdo (72). Para que este procedimento seja eficaz, também devem-se adotar metodologias previamente padronizadas e validadas. O método mais utilizado em pesquisas de QVRS e outras pesquisas que envolvem adaptação transcultural, avaliação semântica e subsequente validação de instrumentos é o método de Delphi e suas adaptações (74). Este método tem sido amplamente escolhido pela sua elevada confiabilidade na geração de ferramentas apropriadas (75).

MÉTODO DE DELPHI

O método de Delphi tem como objetivo avaliar a qualidade da ferramenta gerada após o processo de tradução-retradução, proporcionando informações sobre a precisão com a qual o instrumento resultante na língua local mede aquilo que pretende medir, ou seja, sua validade. Este método foi criado em uma série de estudos que a companhia RAND (*Research AND Development*) realizou durante a década de 1950 com o intuito de desenvolver uma técnica para a obtenção de consenso entre especialistas da forma mais confiável possível (74,76).

Okoli e Pawlowski (74) definem o método de Delphi como um procedimento para estruturar a comunicação grupal de forma que um grupo de indivíduos, trabalhando em conjunto, sejam capazes de resolver problemas complexos. Para poder desenvolver uma “comunicação estruturada” é necessário que: se ofereçam comentários sobre a contribuição de cada indivíduo envolvido no processo, se avalie o ponto de vista ou a decisão do grupo, se conceda a possibilidade a cada indivíduo de revisar as opiniões aportadas, se garanta certo nível de anonimidade das respostas dos indivíduos participantes. Uma vantagem evidente do método é que evita o confronto direto entre os especialistas envolvidos na avaliação e os indivíduos responsáveis pela criação da ferramenta avaliada. Este tipo de interação controlada promove a avaliação holística e a formação de uma opinião consistente e independente por parte de cada avaliador, evitando vieses gerados pela tendência a ser influenciados pelas opiniões dos outros membros do grupo avaliador (74).

Para que a aplicação do método seja eficiente, além de seguir as recomendações anteriormente mencionadas, deve-se colocar especial atenção na

seleção dos indivíduos que farão parte do grupo de avaliadores. Estes devem ser especialistas qualificados para a análise das diferentes questões que integram o instrumento. É importante ressaltar que o método de Delphi não depende de uma amostra estatisticamente representativa da população alvo a ser avaliada, mas de um mecanismo de decisão grupal baseada na opinião de especialistas qualificados com amplo conhecimento do que o instrumento visa avaliar, devendo ser o mais inclusivo possível (74).

1.2.3 FERRAMENTAS PARA A MEDIÇÃO DA QVRS UTILIZADAS EM POPULAÇÕES DE PACIENTES COM DC

Em seções anteriores foi mencionada a importância da medição e o acompanhamento da QVRS em pacientes portadores de doenças crônico-autoimunes. Porém, o reconhecimento desta importância e o aumento na incorporação destas avaliações na prática clínica, na pesquisa clínica e na pesquisa básica foram recentes. Cocker mostra em seu trabalho de revisão sistemática que as publicações da maior parte dos trabalhos que avaliaram a QVRS em portadores de DC (82,4%) aconteceram na última década, e foram realizados em populações europeias (72,9%) (43).

Ao analisar as publicações atualmente disponíveis, nota-se uma predominância clara na utilização de ferramentas genéricas, sendo o SF-36 o mais prevalente. Isto é devido, em grande parte, ao fato de que a primeira ferramenta doença-específica desenvolvida para pacientes portadores de DC foi criada apenas 13 anos atrás (2007) pelo grupo alemão de Häuser e colaboradores (43,77). Desde então tem sido observada uma mudança drástica na preferência de ferramentas doença-específica em populações de indivíduos com DC. Muitos destes trabalhos são traduções e adaptações culturais de ferramentas já existentes, como no caso do Questionário de Doença Celíaca (QDC) de Häuser e colaboradores, o qual foi traduzido e adaptado para sua aplicação em várias situações, fazendo com que atualmente esteja disponível em sete línguas diferentes (alemão, inglês, italiano, turco, francês, holandês e português) e adaptado para sua aplicação nas populações de adultos com DC de sete países distintos (Alemanha, Inglaterra, Itália, Turquia, França, Holanda e Brasil) (77–83). Outros trabalhos, porém, propõem a utilização de ferramentas novas, desenvolvidas especificamente para a população estudada. Atualmente podem ser identificadas

nove diferentes ferramentas em trabalhos publicados sobre QVRS em populações de indivíduos portadores de DC, das quais quatro formam parte da categoria de ferramentas genéricas (*SF-36 Health Survey*, *SF-12 Health Survey*, *Euroqol EQ-5D*, *World Health Organization Quality of Life assessment instrument (WHOQOL-BREF)*); uma domínio da saúde-específica (*Psychological General Well-being Index (PGWBI)*); uma região-específica (*Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)*); e três são doença-específicas (*Celiac Disease Questionnaire (CDQ)*, *Coeliac Disease Quality of Life Survey (CD-QOL)*, *Coeliac Disease Assessment Questionnaire (CDAQ)*) (43).

1.2.4 QUESTIONÁRIO DE DOENÇA CELÍACA DE HÄUSER E COLABORADORES (QDC)

Desde sua validação em 2007, o QDC tem sido aplicado em várias populações de celíacos de diferentes países do mundo como Alemanha, Itália, França, Turquia, Espanha e recentemente Brasil (77,79–81,84,85). O QDC é uma ferramenta de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde desenvolvido para ser aplicado em populações de celíacos maiores a 18 anos, com perguntas autoexplicativas para o participante ser capaz de responder à totalidade do questionário de forma independente. O questionário consiste em 28 itens que abrangem 4 dimensões da saúde: “Emoções” (ao perguntar por exemplo se o participante tem se sentido impaciente, frustrado, feliz, entre outros); “Preocupações” (p. ex: ao perguntar se tem se preocupado com o fato dos filhos virem a herdar a doença celíaca); “Social” (p. ex: se tem recusado um convite à um evento por conta da doença celíaca?); “Gastrointestinal” (p. ex: ao perguntar sobre a frequência de dores de barriga, diarreia, etc). Todas as perguntas referem-se a situações ou percepções que possam ter impactado a vida do celíaco no período de no máximo duas semanas prévias à coleta das respostas. Opta-se por este prazo para tentar evitar vieses associados à perda de dados decorrentes da possibilidade do participante não lembrar de certos eventos.

1.2.5 QVRS DE PORTADORES DE DC

A OMS define “saúde” (desde 1948, sem modificações) como o completo estado de bem-estar psicológico, mental e social; e não apenas a ausência de doença (86). Como mencionado anteriormente, um dos conceitos mais utilizados na avaliação do bem-estar geral de pacientes portadores de patologias crônico-autoimunes é o de QVRS, o qual foca na percepção do paciente do seu estado de saúde. Trabalhos

realizados em populações de indivíduos com DC demonstram que os níveis de QVRS podem variar amplamente entre as distintas populações de portadores de DC e entre eles e a população geral. Os fatores que mais comumente influenciam os níveis de QVRS em portadores de DC são: idade, sexo, idade em que o paciente foi diagnosticado, nível de educação, adesão ao tratamento, status socioeconômico, fardo do tratamento (seja este associado à questões financeiras, psicológicas e/ou sociais), existência de programas nacionais ou regionais de suporte ao paciente (43,77,81,87).

Trabalhos anteriores têm evidenciado que os níveis de QVRS apresentados por indivíduos com DC recém diagnosticados são significativamente menores aos da população geral (88–94). Porém, quando devidamente acompanhados por profissionais da saúde, estes mesmos indivíduos apresentam uma melhora evidente ao atingir e/ou após um ano de DLG (91,93). Quando acompanhados por períodos maiores a um ano, as pesquisas mostram resultados levemente diferentes dependendo do contexto da população de indivíduos avaliados. Observa-se que quando a amostra de pacientes pertence à grupos recrutados em hospitais, os níveis de QVRS são menores dos que os da população geral. Entretanto, se os indivíduos avaliados correspondem a grupos de apoio/suporte como membros de associações de DC, não se evidenciam diferenças significativas entre os níveis de QVRS deles e os da população geral, ressaltando a importância da sensação de pertencimento e acolhimento por grupos de apoio (43).

Tem sido observado, tanto na população geral como em diferentes populações de portadores de doenças crônicas, que os níveis de QVRS dos indivíduos do sexo feminino são consideravelmente menores do que os apresentados por indivíduos masculinos. Estes dados impulsaram o desenvolvimento de pesquisas comparativas entre indivíduos do sexo feminino de diferentes populações, evidenciando que os níveis de QVRS de indivíduos com DC do sexo feminino são significativamente menores quando comparados com amostras de indivíduos do mesmo sexo da população geral. Isto tem sido atribuído, principalmente, ao impacto das dimensões da saúde “emocional” e “bem-estar psicológico” (43,95–97).

O termo “bem-estar psicológico” pode ter uma interpretação muito ampla. No entanto, em trabalhos de QVRS de portadores de DC costuma-se observar uma

abordagem focada nas prováveis patologias associadas ao termo, como depressão, ansiedade e fobia social (43). Trabalhos realizados em amostras pequenas de pacientes e controles tem apresentado resultados discordantes sobre a proporção destas patologias nas populações analisadas. Entretanto, tem se observado uma proporção significativamente maior de depressão e ansiedade em pacientes com DC não tratados do que na população geral em estudos com amostragens maiores, como os de van Hees e colaboradores (98). Estes níveis costumam diminuir após um ano de tratamento (DLG), mas em alguns pacientes pode persistir por um período maior, observando-se uma melhora somente após dois ou até cinco anos de adesão estrita à DLG (98–102).

As pesquisas realizadas sobre QVRS mostram que os indivíduos do sexo masculino na população geral e em populações de portadores de DC apresentam níveis maiores de QVRS. Estes dados têm sido evidenciados tanto em estudos que utilizam ferramentas genéricas de avaliação da QVRS como em trabalhos realizados com ferramentas doença-específicas e tem se replicado em diferentes populações do mundo (77,81,84,96,97,103,104). Embora, a razão para esta diferença significativa ainda não possa ser completamente explicada, Sverker e colaboradores têm sugerido que podem se dever ao fato que os indivíduos do sexo feminino costumam se sentir responsáveis pelas atividades relacionadas com o cuidado do lar, como a aquisição de alimentos e a preparação de refeições, fazendo com que estas tarefas, somadas à outras responsabilidades cotidianas, exerçam um impacto maior na sua rotina e conseqüentemente, afetem os níveis de QVRS (95).

As evidências sobre as associações entre a idade dos indivíduos com DC e os níveis de QVRS não são tão claras como as anteriormente apresentadas. Existem trabalhos realizados em populações de pacientes com DC em que se obtiveram dados de QVRS apenas em um momento da vida, e outras pesquisas que analisaram os dados ao longo de dez anos de acompanhamento dos pacientes, mostrando que não houve correlação entre níveis de QVRS e idade do paciente (105,106).

Contudo, trabalhos mais recentes, os quais utilizaram ferramentas doença-específicas para a avaliação da QVRS em portadores de DC, realizados tanto em países da Europa como em um país da América do Sul (Brasil), mostram que existem diferenças significativas entre os níveis de QVRS das diferentes faixas etárias de

pacientes com DC e que estas diferenças se apresentam principalmente nas dimensões da saúde “social”, “emocional” e/ou “preocupações”, dependendo da população alvo (77,81).

O impacto da DLG na vida dos pacientes com DC tem sido amplamente estudado já que a DLG sido o único tratamento eficaz, descrito até o momento, para eliminar os sinais e sintomas presentes em portadores de DC. Mesmo que a DLG possa parecer um tratamento simples de ser seguido, quando comparado com tratamentos de outras doenças autoimunes de uma perspectiva clínica, sabe-se hoje em dia que devido às mudanças de hábitos sociais, trabalhistas e alimentícios das diferentes sociedades, a adesão à DLG tem se tornado um desafio para muitos pacientes. Esta situação parece se tornar mais frequente em pacientes que foram diagnosticados com DC durante estudos de triagem, sem ter chegado a perceber algum sinal ou sintoma que tenha os incomodado o suficiente para os levar a procurar profissionais da saúde que pudessem diagnosticá-los (43,107).

A maior parte dos estudos de QVRS realizados em populações de pacientes com DC demonstram que a adesão à DLG está associada com o aumento nos níveis de QVRS. Isto tem sido observado tanto em estudos que utilizaram ferramentas de medição doença-específicas como genéricas (89–91,108–110). Entretanto, existem trabalhos publicados que demonstram que esta associação depende do período de tempo desde o início da DLG, sem chegar num consenso a respeito de se essa melhora se mantém ou não após o paciente superar um ano de tratamento (43,87,111).

Conforme descrito anteriormente, a primeira descrição da DC data do primeiro século d.C. No entanto, pouco se sabia a respeito dos processos que causavam a doença e de como tratar os portadores de DC até a década de 1950. Considerando que os conhecimentos da DC entre os profissionais da saúde se basearam em descobertas e descrições de casos que podem ser consideradas recentes e majoritariamente restritas a populações de origem europeia até poucos anos atrás, torna-se evidente que as noções básicas da DC eram escassas na população geral até as últimas duas décadas (3,5,112).

A falta de conhecimento e compreensão da DC dificulta a adesão ao tratamento, o qual depende diretamente da disciplina e readaptação alimentar do próprio paciente. Trabalhos recentes, têm testado o impacto da criação e implementação de programas de suporte ao paciente com DC na saúde psicológica (um dos fatores modificadores da QVRS mais relevantes) (100,113). Jacobsson e colaboradores demonstraram que aqueles indivíduos que fizeram parte do programa educacional testado por eles em grupos de pacientes com DC do sexo feminino, em DLG há pelo menos 5 anos, apresentaram uma melhora no seu bem-estar psicológico após 10 semanas de participação; quando comparados com o grupo controle (113). Além de reportar as vantagens dos conhecimentos adquiridos sobre a DC durante o tempo de duração do programa, os participantes também ressaltaram o impacto positivo gerado pela interação com outros indivíduos com a mesma condição, mencionando sentimentos positivos como o aumento da auto confiança (114). Estudos focados na avaliação do impacto de programas de suporte baseados no aconselhamento psicológico em pacientes com DC, como o de Addolorato e colaboradores, testaram a importância do acompanhamento psicológico em pacientes recém diagnosticados. A pesquisa recrutou 33 pacientes recentemente diagnosticados com DC e que apresentavam depressão e ansiedade. Após 6 meses de acompanhamento psicológico e DLG, o número de pacientes do grupo com acompanhamento psicológico que reportaram depressão foi significativamente menor quando comparado com o grupo controle, o qual tinha iniciado a DLG sem ser acompanhado por psicólogos (100).

1.2.6 FERRAMENTAS PARA A AVALIAÇÃO DA QVRS UTILIZADAS EM POPULAÇÕES DE PACIENTES COM DC NA ARGENTINA

Grandes avanços no conhecimento da DC e especificamente nos aspectos que impactam a QVRS dos pacientes têm acontecido nos últimos 10-15 anos como demonstrado ao longo do texto. No entanto, ainda são encontrados poucos trabalhos realizados e/ou focados em populações de pacientes com DC fora da Europa.

Populações como as da América do Sul são conhecidas pela sua miscigenação, tanto cultural como genética, apresentando características únicas e muitas vezes difíceis de se encaixar nos padrões estudados e desenvolvidos para outras populações. Além das diferenças apresentadas entre as populações da

América do Sul como um todo e as de outros continentes, também se observam diferenças marcadas entre as populações dos diferentes países que a compõem. Por esta razão e devido à importância da avaliação e implementação de medidas que possam melhorar a QVRS dos portadores de DC, se torna evidente a necessidade de realizar trabalhos que avaliem a QVRS de portadores de DC para cada país (115).

Sabe-se hoje em dia que, contrário ao que se pensava, a DC é uma doença comum na população Sul-americana. Trabalhos epidemiológicos mostram que a prevalência de DC na grande maioria dos países da região se aproxima da prevalência encontrada em países europeus, de 1% (44,45,116,117). A Argentina é um dos países onde a DC provou ser um problema de saúde pública, fato que se comprova ao observar que o país possui legislações dedicadas especificamente à educação dos profissionais da saúde e população geral nos diferentes aspectos da patologia. Estas leis têm sido emendadas para incluir fatores que impactam a qualidade de vida do paciente como a disponibilidade de produtos e refeições livres de glúten em todos os âmbitos e para tornar mais rigoroso o controle da presença indevida de glúten em alimentos e medicações (118,119). Entretanto, as pesquisas de avaliação da QVRS em portadores de DC no país são escassas.

Após realizar uma revisão bibliográfica de estudos que tivessem como objetivo a avaliação da QVRS em portadores de DC, residentes na Argentina, encontraram-se apenas dois, publicados por Nachman e colaboradores (120,121). Estes trabalhos se basearam na avaliação da QVRS de pacientes com DC mediante a utilização de ferramentas genéricas (*SF-36 Health Survey, Gastrointestinal Symptoms Rating Scale; Beck Depression Inventory*). Como discutido anteriormente, apesar de que as ferramentas genéricas apresentam muitas vantagens, a carência da inclusão de questões doença-específicas pode representar uma limitação importante. Especialmente, quando o alvo de avaliação é uma população de portadores de doenças crônicas que dependem exclusivamente de uma readaptação alimentar permanente e persistente por parte do próprio paciente, como é o caso da DC. Trabalhos anteriores, realizados em populações de países limítrofes como o Brasil, por Pratesi e colaboradores, demonstraram a eficiência de ferramentas doença-específicas adaptadas à língua e cultura locais (81).

1.3 JUSTIFICATIVA

Considerando a falta de trabalhos realizados na Argentina com a utilização de ferramentas doença-específicas e diante da eficácia reconhecida destes instrumentos em países vizinhos, o presente trabalho teve como objetivo a aplicação, após tradução e adaptação cultural, de uma ferramenta doença-específica, previamente validada e comprovadamente eficiente na coleta de dados informativos tanto em populações europeias como latino-americana, na população de portadores de DC, residentes na Argentina.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Validar a ferramenta Questionário de Doença Celíaca (QDC), desenvolvida para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde de adultos com doença celíaca, na população argentina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

TRADUÇÃO

Traduzir o Questionário de Doença Celíaca, originalmente nomeado *Celiac Disease Questionnaire* da sua versão em inglês ao espanhol da Argentina.

ADAPTAÇÃO CULTURAL

Realizar a adaptação cultural do questionário traduzido para ser aplicado na Argentina.

Analisar a consistência interna do CDQ traduzido e adaptado culturalmente para a população argentina.

Realizar a avaliação semântica do CDQ.

ANÁLISE DE DADOS COLETADOS

Analisar os dados coletados após aplicação do questionário resultante das etapas de tradução e adaptação cultural na população de celíacos argentinos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da *Universidad Nacional de Misiones – Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales*, comitê de ética pertencente a uma universidade argentina visto que a pesquisa foi desenvolvida para ser aplicada na população argentina (Anexo 1).

3.2 DESENHO EXPERIMENTAL

O presente estudo é de caráter transversal, quali-quantitativo e foi realizado em quatro etapas: (I) tradução e retradução da ferramenta de pesquisa; (II) adaptação cultural e avaliação semântica; (III) validação da ferramenta mediante a aplicação numa amostra representativa de celíacos argentinos; (IV) análise estatística dos dados coletados.

3.2.1 Fluxograma do processo de criação da ferramenta de pesquisa

O processo de criação da ferramenta de avaliação da QVRS em adultos residentes na Argentina utilizou como base o questionário inicialmente desenvolvido e validado por Häuser (77) e colaboradores, disponível na língua inglesa. As metodologias utilizadas na análise de dados de cada etapa envolveram processos de decisão conjunta entre todos os participantes do processo, garantindo a anonimidade do avaliador para evitar vieses.

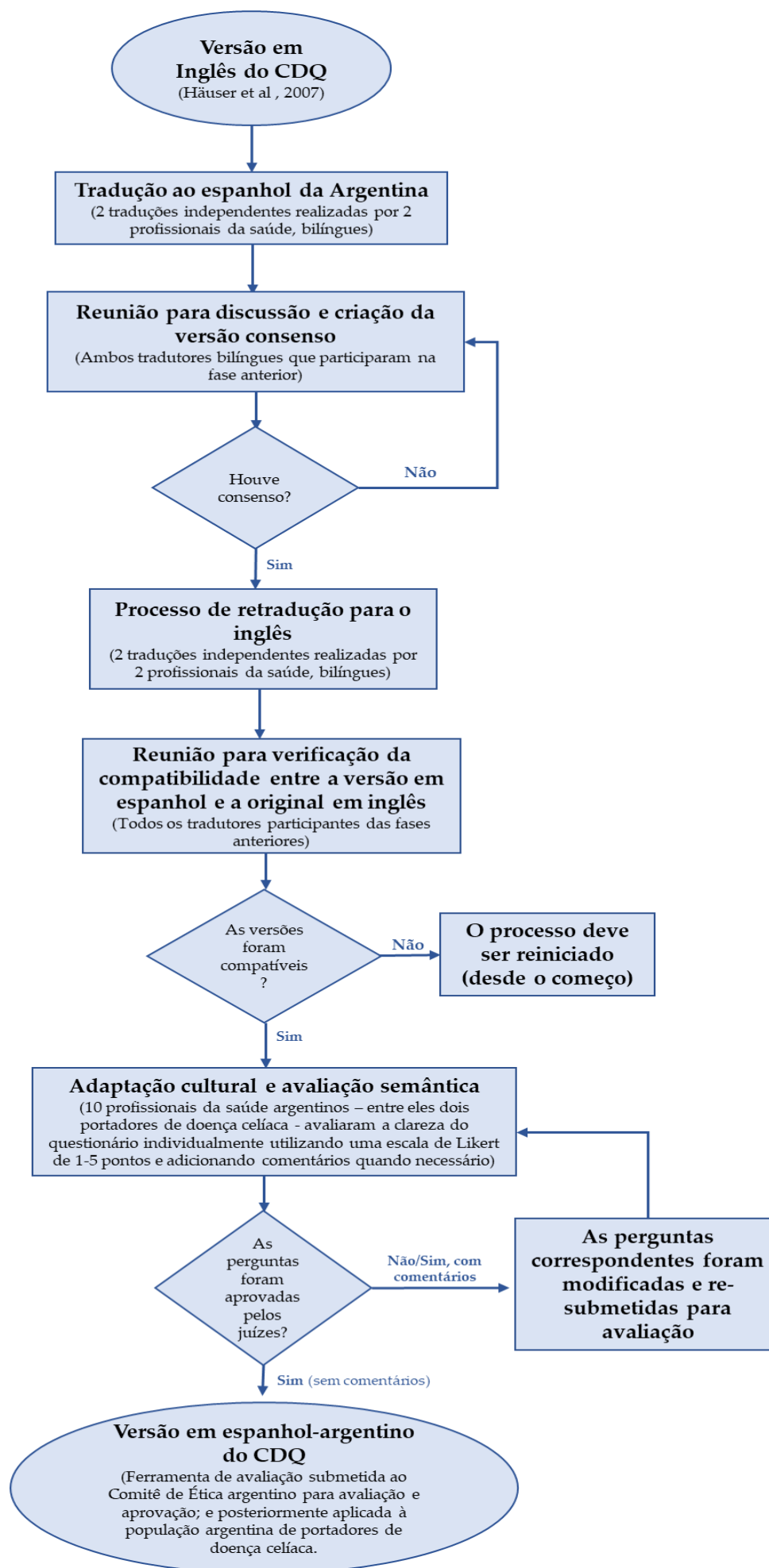


Figura 4. Fluxograma do processo de criação da ferramenta de pesquisa

3.3 FERRAMENTA DE PESQUISA

3.3.1 Questionário de Doença Celíaca (QDC)

Para o presente estudo, o questionário originalmente nomeado *Celiac Disease Questionnaire*, referido aqui como Questionário de Doença Celíaca (QDC), foi escolhido como a ferramenta de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de adultos com doença celíaca na Argentina. Esse instrumento, desenvolvido e validado em 2007 por Häuser e colaboradores (77), combina as vantagens de uma ferramenta genérica da avaliação da QVRS (por possuir questões mais abrangentes relacionadas à QVRS de pacientes portadores de doenças crônicas no geral e gastrointestinais) com aquelas de uma ferramenta doença-específica (questões que aplicam apenas para a avaliação da QVRS de pacientes com DC). Isso permite gerar dados relativos aos aspectos específicos da doença celíaca, como aqueles associados a uma dieta livre de glúten, sem deixar de avaliar aspectos genéricos que possam influenciar a QVRS de pacientes com outras doenças gastrointestinais, crônicas e/ou autoimunes. Estes resultados possibilitarão futuras comparações entre grupos de pacientes celíacos de diferentes populações assim como com grupos de pacientes acometidos por outras doenças associadas.

3.3.2 Metodologia de Divulgação

Foi escolhido como método de divulgação do questionário, em todas as etapas dessa pesquisa, a plataforma SurveyMonkey® (San Mateo, CA, EUA), uma plataforma de pesquisa on-line, que permite a distribuição de questionários e a coleta de respostas por meio de compartilhamento pela internet (e-mail, páginas da web, mídias sociais), podendo ser acessada utilizando celulares (*smartphones*), *tablets* ou computadores. Esta plataforma permitiu uma ampla divulgação do questionário ao mesmo tempo que ofereceu um ambiente seguro, mantendo o anonimato dos participantes e impedindo respostas múltiplas do mesmo usuário graças ao bloqueio do link para o usuário após sua participação.

3.4 TRADUÇÃO

O processo de tradução foi realizado pela metodologia de Tradução-Retradução seguindo as diretrizes de Guillemín e colaboradores (73). Nesta etapa, o questionário disponibilizado na língua inglesa pelo pesquisador que originalmente o desenvolveu (Winfred Häuser) foi traduzido para o espanhol por dois profissionais da saúde bilíngues com ampla experiência na área de doença celíaca (um deles, inclusive, celíaco). As traduções foram realizadas de forma independente. Após finalizar a tradução ambos os tradutores, experientes nas áreas de pesquisa e clínica da doença celíaca, se reuniram para discutir sobre possíveis discrepâncias entre as traduções, chegaram a um consenso e elaboraram uma versão corrigida do questionário na língua espanhola (espanhol da Argentina).

A versão resultante do consenso foi então submetida à retradução para a língua inglesa por dois tradutores bilíngues que realizaram esta tarefa de forma independente. Finalmente todos os tradutores envolvidos no processo de tradução-retradução se reuniram para verificar se as diferentes versões geradas seriam compatíveis e se a versão gerada em língua espanhola mantinha a estrutura e precisão conceitual de todos os itens contidos na versão original do QDC.

3.5 ADAPTAÇÃO CULTURAL E AVALIAÇÃO SEMÂNTICA

Para o processo de adaptação cultural e avaliação semântica da versão resultante do processo de tradução-retradução, foi adotada uma adaptação do método de avaliação de Delphi (74). Este método tem sido amplamente utilizado em pesquisas que envolvem adaptação transcultural semântica e subsequente validação de instrumentos devido a sua grande confiabilidade (75). O método de Delphi proporciona informações sobre a precisão com a qual a ferramenta de pesquisa mede aquilo que pretende medir, permitindo assim avaliar a qualidade do instrumento.

Nesta fase o questionário foi submetido a um processo de adaptação cultural e avaliação semântica de validação de conteúdo por um painel de dez profissionais da saúde com ampla experiência nos diferentes aspectos da doença celíaca. Todos os profissionais da saúde participantes foram pessoas diferentes das envolvidas nas

etapas anteriores e argentinas, país alvo da aplicação da ferramenta do presente estudo.

Dentre os dez profissionais da saúde que aceitaram fazer parte desta fase havia gastroenterologistas, médicos generalistas, geneticistas, nutricionistas e psicólogos. É importante mencionar que dentro do grupo de profissionais consultados, além de possuírem formação na área da saúde, dois eram pesquisadores e dois portadores de doença celíaca. O painel de profissionais da saúde consultado mostrou ser, em decorrência de sua multidisciplinaridade, representativo das diferentes áreas envolvidas no diagnóstico, tratamento e acompanhamento do paciente celíaco, o que permitiu dar uma melhor perspectiva de avaliação das diferentes dimensões da saúde estudadas.

Após o consentimento de cada um desses dez profissionais, um *link* com o questionário, previamente gerado na plataforma SurveyMonkey® foi enviado a cada um deles. O questionário gerado na plataforma continha as 28 perguntas resultantes da fase de tradução para a língua espanhola acompanhadas com suas respectivas opções de resposta. Em continuidade, para cada pergunta se disponibilizou uma série de opções que buscava avaliar cada quesito numa escala de Likert de 1-5 pontos respeito da sua clareza e relevância (1 ponto: “discordo completamente com este item”; 2 pontos: “este item é relevante, mas ficou muito confuso”; 3 pontos: “fiquei apenas com algumas dúvidas respeito deste item”; 4 pontos: “o item é claro”; 5 pontos: “o item é muito claro, não fiquei com nenhuma dúvida”). Além disso, se disponibilizou um espaço para comentários e sugestões, caso houvesse.

As questões foram avaliadas individualmente sendo pontuadas com base na clareza/compreensão da redação dos itens (avaliação semântica) e na importância/pertinência dos itens (validação de conteúdo). A metodologia utilizada para o cálculo de concordância entre os especialistas foi o coeficiente de concordância de Kendall (W). Os valores desse coeficiente podem variar entre 0 e 1, sendo que os valores baixos sugerem discordância entre os juízes acerca do item. Valores de $W \geq 0,66$ sugerem que os mesmos padrões de avaliação foram utilizados pelos especialistas (122). As pontuações e comentários foram levados em consideração e modificações foram realizadas nas correspondentes questões até atingir um nível de concordância de 80% ou mais ($W \geq 0,8$) dentre os avaliadores (81,123).

Após consenso, o produto dessa fase foi novamente submetido à avaliação de dois tradutores bilíngues para garantir que as modificações realizadas com o intuito de adaptar o questionário à cultura da população alvo não tivessem gerado discordâncias entre a ferramenta traduzida para o espanhol e sua versão original em inglês.

3.6 APLICAÇÃO

A etapa final da pesquisa envolveu a aplicação do questionário traduzido e culturalmente adaptado na população de pacientes com doença celíaca argentinos maiores de 18 anos. A divulgação da ferramenta final foi realizada, como nas etapas anteriores, de forma *on-line* através do compartilhamento de um link que permitia o acesso ao questionário previamente disponibilizado na plataforma SurveyMonkey®. No momento da divulgação a ferramenta gerada continha tanto as 28 perguntas obtidas após aprovação de todas as fases anteriores como o formulário sociodemográfico contendo 16 itens a serem preenchidos (a versão final do instrumento pode ser consultada no Apêndice I).

3.6.1 Participantes e acesso ao questionário

Este estudo foi desenhado para ser aplicado numa amostra representativa da população de indivíduos portadores de doença celíaca, maiores de 18 anos, moradores da Argentina no momento da pesquisa e em dieta livre de glúten. Foram excluídos dessa pesquisa e/ou impedidos de participar aqueles indivíduos que: (i) não fossem portadores de doença celíaca; (ii) tivessem menos de 18 anos; (iii) não fossem residentes da Argentina.

Para poder atingir a população alvo, profissionais da saúde envolvidos no diagnóstico, tratamento e monitoramento de pacientes com DC foram contatados em reuniões científicas de referência na área (Congressos internacionais de autoimunidade, gastroenterologia e doença celíaca); membros de associações DC dos diferentes estados argentinos foram contatados via divulgação pelas páginas oficiais de ditas associações nas redes sociais (prévio contato com os correspondentes presidentes); e finalmente o estudo foi também divulgado em

programa nacional de rádio dedicado a portadores de DC e em comércios dedicados à venda de produtos livres de glúten. Nestes últimos foram distribuídos cartazes informativos (contendo o *link* já mencionado e um código QR que podia ser lido diretamente a través do celular).

O link de acesso ao QDC divulgado pelos meios anteriormente mencionados, direcionava o paciente a uma página onde era apresentada ao participante uma explicação escrita concisa, porém completa, incluindo uma descrição do questionário, os objetivos da pesquisa e os critérios de inclusão e exclusão dos participantes. Na eventualidade da não aceitação dos termos apresentados, o participante era automaticamente redirecionado à uma página que continha uma mensagem de agradecimento. Se após a leitura dos detalhes da pesquisa, o participante optasse pela aceitação dos termos de participação, era ele redirecionado para uma aba de coleta de dados sociodemográficos contendo 16 itens a serem preenchidos, dentre eles: idade, sexo, local de residência, comorbidades, etc. Em sequência a este formulário eram apresentadas ao participante as perguntas correspondentes ao questionário propriamente dito. O tempo necessário para o preenchimento da totalidade das questões (Sociodemográfico e as 28 perguntas) foi estimado em 10 minutos.

Todas as perguntas possuíam sete opções de resposta. As opções de respostas disponibilizadas seguiram a escala de pontuação de Likert de 1-7, sendo sete o valor equivalente a “melhor qualidade de vida” associada ao correspondente item. Para perguntas não respondidas pelo participante, um valor correspondente a média de respostas para esse item foi assignado, desde que o participante tenha respondido pelo menos 75% do total do questionário. Questionários com taxas de respostas menores do que 75% foram excluídos da análise. Para a avaliação da QVRS utilizou-se um sistema de pontuação simples, no qual cada dimensão da saúde avaliada recebeu uma pontuação independente que poderia variar entre sete (menor pontuação – associada à baixa qualidade de vida) e 49 (maior pontuação – associada à uma melhor qualidade de vida).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DE DADOS

A avaliação da QVRS de celíacos argentinos foi realizada seguindo o modelo de análise de dados aplicado tanto na pesquisa original que gerou o questionário QDC, como a recente pesquisa realizada pelo nosso mesmo grupo de investigação a qual teve como objetivo a aplicação do mesmo instrumento na população brasileira (77,81).

A percepção do nível de qualidade de vida foi avaliada tanto de forma geral como separada por dimensões da saúde, avaliadas mediante a pontuação das diferentes questões seguindo a escala de Likert. Esta escala foi aplicada a cada opção de resposta fornecida onde uma pontuação maior foi interpretada como sendo equivalente a um nível maior/melhor de QVRS. A pontuação de cada questão poderia variar entre 1 e 7, fazendo com que cada dimensão da saúde obtivesse valores nas faixas de 7-49. Desta forma, os resultados esperados de QVRS geral poderiam variar entre 28-196.

A primeira abordagem para avaliação dos dados gerados foi uma análise estatística descritiva, utilizando parâmetros estatísticos padrão como média, mediana, desvio padrão, efeito assoalho e efeito teto. Os dados foram subdivididos por dimensões da saúde (emoções, preocupações, social, gastrointestinal) para sua apresentação. O teste t de Student foi utilizado para comparar os valores das dimensões do QDC com as variáveis sociodemográficas de interesse.

A medida alfa de Cronbach foi escolhida para avaliação da consistência interna das diferentes dimensões. Para demonstrar a correlação entre itens de uma mesma dimensão, os valores de Cronbach alfa deviam ser ≥ 0.7 (124). A validade dos fatores foi verificada por meio de uma Análise Fatorial Confirmatória utilizando dois testes estatísticos diferentes: (i) erro quadrático médio de aproximação (RMSEA - *Root Mean Square Error of Approximation*); os valores podem variar entre 0 e 1, sendo os valores menores indicativos de um melhor ajuste do modelo; valores $\leq 0,06$ foram considerados aceitáveis; e (ii) teste qui-quadrado de discrepância mínima (121). Todos os testes consideraram hipóteses bicaudais e um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). As análises foram realizadas por meio do programa de estatística para Windows SPSS (*Statistical Package for Social Sciences - Statistics for Windows*, Versão 22.0. IBM Corp, Armonk, NY, EUA), versão 22.

4 RESULTADOS

4.1 TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO CULTURAL E AVALIAÇÃO SEMÂNTICA

4.1.1 TRADUÇÃO

Os processos de tradução, adaptação cultural e avaliação semântica foram realizados seguindo a metodologia detalhada nos itens 3.4 e 3.5.

A ferramenta de pesquisa foi corrigida, adaptada e reavaliada até atingir consenso entre todos os envolvidos nas diferentes etapas. Três rodadas de avaliação foram necessárias para atingir o consenso de grupo. A pontuação mínima, máxima e a média de cada uma das perguntas analisadas pelos especialistas respeito de sua clareza/relevância pode ser encontrada na **Tabela 2**.

Somente a versão final, produto do consenso de cada fase, foi submetida para as etapas posteriores. Desta forma obteve-se ferramenta final, na língua espanhola, adaptada à população argentina, revisada e aprovada por diferentes profissionais da saúde e celíacos (Versão argentina do CDQ: QDC-Arg) (**Apêndice I**).

Tabela 2. Análise de relevância/clareza e coeficiente de concordância entre os avaliadores.

	N ⁺	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Pergunta 1	10	4,60	0,516	4	5
Pergunta 2	10	4,60	0,516	4	5
Pergunta 3	10	4,70	0,483	4	5
Pergunta 4	10	4,80	0,422	4	5
Pergunta 5	10	4,60	0,699	3	5
Pergunta 6	10	4,50	0,707	3	5
Pergunta 7	10	4,60	0,516	4	5
Pergunta 8	10	4,80	0,422	4	5
Pergunta 9	10	4,70	0,483	4	5
Pergunta 10	10	4,80	0,422	4	5
Pergunta 11	10	4,70	0,483	4	5
Pergunta 12	10	4,50	0,707	3	5
Pergunta 13	10	4,40	0,699	3	5
Pergunta 14	10	4,70	0,483	4	5
Pergunta 15	10	4,60	0,516	4	5
Pergunta 16	10	4,60	0,516	4	5
Pergunta 17	10	4,50	0,707	3	5
Pergunta 18	10	4,50	0,527	4	5
Pergunta 19	10	4,80	0,422	4	5
Pergunta 20	10	4,60	0,516	4	5
Pergunta 21	10	4,40	0,699	3	5
Pergunta 22	10	4,50	0,707	3	5
Pergunta 23	10	4,60	0,516	4	5
Pergunta 24	10	4,70	0,483	4	5
Pergunta 25	10	4,70	0,483	4	5
Pergunta 26	10	4,70	0,483	4	5
Pergunta 27	10	4,60	0,516	4	5
Pergunta 28	10	4,50	0,707	3	5

+Número de especialistas que avaliaram a pergunta.

*Média de valores de clareza/relevância pontuadas em escala de Likert de 1 – 5 (1 ponto: “discordo completamente com este item”; 2 pontos: “este item é relevante, mas ficou muito confuso”; 3 pontos: “fiquei apenas com algumas dúvidas respeito deste item”; 4 pontos: “o item é claro”; 5 pontos: “o item é muito claro, não fiquei com nenhuma dúvida”).

4.1.2 ADAPTAÇÃO CULTURAL E AVALIAÇÃO SEMÂNTICA

A medida alfa de Cronbach, a qual foi utilizada para medir a consistência interna das diferentes dimensões da saúde avaliadas pelo QDC-Arg, demonstrou que houve concordância entre as respostas das quatro dimensões estudadas (Alfa Cronbach > 0,7).

Os resultados dos efeitos assoalho e teto variaram entre 0% e 6,5%. Os detalhes dos resultados obtidos da análise estatística descritiva, incluindo parâmetros estatísticos padrão como média, mediana, desvio padrão, efeito assoalho e efeito teto podem ser evidenciados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Resultados da análise estatística descritiva e consistência interna da versão argentina do QDC

Dimensão da saúde	Média (DP)	Mediana (IQR)	Intervalo	Efeito Assoalho (%)	Efeito Teto (%)	Consistência Interna (Alfa Cronbach)
Emocional	26,07 (10,38)	24 (18-34)	7-49	0,6%	1,2%	0,922
Social	35,81 (9,25)	37 (28-44)	10-49	0%	6,5%	0,832
Preocupações	28,82 (10,11)	28 (31-37)	7-49	0,6%	1,8%	0,771
Gastrointestinal	33,77 (9,24)	34 (27-41)	9-49	0%	3,5%	0,849
Total	124,14 (32,44)	123 (99-149)	34-196	0%	0,6%	0,934

DP—desvio padrão; IQN—Intervalo interquartil. Demonstrou-se concordância tanto no nível geral como dentro das diferentes dimensões da saúde (alpha Cronbach > 0,7).

O método de Análise Fatorial Confirmatório foi o escolhido para determinar a validade fator/construto. As quatro dimensões da saúde avaliadas (emoções, social, preocupações e gastrointestinal) apresentaram valores que demonstram um bom ajuste do modelo (RMSEA < 0,001 e $\chi^2 = 267,325$, df=313, p=0,971).

4.2 APLICAÇÃO DA VERSÃO -FINAL- ARGENTINA DO QDC E ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.2.1 Período de Divulgação e Tempo de Preenchimento

A versão final do questionário, acompanhado de uma breve descrição do estudo, incluindo critérios de inclusão/exclusão, termo de concordância da participação no estudo e o formulário de coleta de dados sociodemográficos (Apêndice I) foram divulgados e disponibilizados na plataforma SurveyMonkey® a partir do mês de julho de 2019 até fevereiro de 2020. O tempo para preenchimento do questionário foi em média 8 minutos (dados gerados pela plataforma SurveyMonkey®).

4.2.2 Participantes

Um total de 191 participantes acessaram o questionário. Dentre eles 171 (149 do sexo feminino -quatro não declararam seu sexo-), com idades entre 18 e maiores que 60 anos e pertencentes a 20 (de um total de 23) diferentes Estados argentinos concordaram em participar da pesquisa e completaram 75% ou mais do total de perguntas. As características sociodemográficas da população de participantes podem ser encontradas no **Apêndice II**.

4.2.3 QVRS de portadores de DC na Argentina Utilizando o QDC-Arg

Os dados obtidos a partir do preenchimento do formulário sociodemográfico e das respostas às perguntas do CDQ-Arg foram analisadas seguindo a análise estatística descrita no item 3.7. Os resultados de QVRS foram classificados por dimensão da saúde à qual estão associados (emocional, social, preocupações, gastrointestinal) e subcategorizados por sexo, idade, idade ao diagnóstico, sintomas ao diagnóstico, educação superior, estado civil, adesão à dieta livre de glúten, Lei celíaca (se têm ciência da sua existência, ciência dos benefícios inclusos e se utiliza os seus benefícios), presença de outras doenças crônicas e uso ou não de medicação antidepressiva (**Tabela 4**). Os valores totais de QVRS de cada uma das categorias avaliadas também podem ser encontrados na **Tabela 4**.

Os resultados obtidos para a categoria “Adesão à dieta livre de glúten” foram divididos em “sim” (somente aqueles participantes que responderam “sempre” quando questionados a respeito da frequência de adesão à dieta livre de glúten) e “não” (aqueles que responderam “quase sempre”, “às vezes”, “quase nunca” ou “nunca”). Os participantes que atestaram aderir a uma dieta livre de glúten sempre apresentaram níveis mais elevados de QVRS em todos os domínios da saúde avaliados. Porém, os únicos resultados que mostraram significância estatística foram aqueles associados ao domínio “gastrointestinal” e ao valor total de QVRS ($p < 0,001$ e $0,029$, respectivamente).

O grupo de participantes do sexo masculino apresentou níveis mais elevados de QVRS do que aqueles do sexo feminino em todos as dimensões da saúde,

mostrando significância estatística nas dimensões “emocional”, “gastrointestinal” ($p < 0,001$ e $0,001$, respectivamente) e no valor total QVRS (145,19 vs 121,73; $p=0,006$).

Os resultados obtidos para a categoria “estado civil” foram subdivididos em “com parceiro/a (casado ou com um parceiro na atualidade); “sem parceiro/a” (solteiros, divorciados ou viúvos). O estado civil não demonstrou influenciar os níveis de QVRS total nem aqueles associados às diferentes dimensões da saúde avaliadas ($p > 0,05$). Outras variáveis que não apresentaram diferenças significativas respeito da QVRS total nem a suas subdivisões em dimensões da saúde foram: idade do participante, idade ao diagnóstico, sintomas ao diagnóstico, possuir nível superior de educação, possuir outras doenças crônicas (**Tabela 4**).

Quanto à utilização de antidepressivos, houve uma correlação positiva na dimensão “emocional” entre aqueles participantes que declararam não estar utilizando antidepressivos no momento da enquete e níveis mais elevados de QVRS (26,39 vs. 21,27; $p < 0,028$). Os resultados das outras dimensões da saúde nesta categoria foram variáveis, sem apresentar significância estatística.

Três variáveis inseridas no formulário sociodemográfico buscaram avaliar o nível de conhecimento e utilização dos benefícios estabelecidos na legislação nacional argentina que ampara os indivíduos celíacos, representadas na **Tabela 4** como: (i) Lei celíaca: Ciência da sua existência; (ii) Lei celíaca: Ciência dos benefícios inclusos; (iii) Lei celíaca: Utilização dos benefícios. Os resultados obtidos mostraram que os indivíduos cientes da existência e dos benefícios inclusos na legislação que ampara os portadores de DC apresentaram níveis totais e das diferentes dimensões da saúde avaliadas de QVRS significativamente maiores. No entanto, a única correlação positiva entre os níveis de QVRS e aqueles que utilizam os benefícios previstos na lei que os ampara foi evidenciada na dimensão “social” (39,39 vs. 34,89; $p < 0,012$) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Escore total e subescores das dimensões da saúde avaliadas pelo QDC e correlação com variáveis sociodemográficas

	Emocional		Social		Preocupações		Gastrointestinal		Total	
	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p
Sexo*										
Feminino (n=149)	25,12 (10,16)	<0,001	35,26 (3,38)	0,079	28,48 (10,16)	0,298	33,02 (9,32)	0,001	121,73 (32,44)	0,006
Masculino (n=18)	34,11 (9,49)		39,33 (7,84)		31,25 (9,38)		40,56 (5,36)		145,19 (26,45)	
Idade*										
≤ 39 anos (n=112)	25,67 (10,47)	0,423	35,45 (9,12)	0,568	28,24 (10,22)	0,293	33,05 (9,34)	0,134	121,82 (32,11)	0,197
≥ 40 anos (n=58)	27,02 (10,23)		36,31 (9,53)		29,98 (9,97)		35,29 (8,95)		128,70 (33,12)	
Idade ao diagnóstico*										
≤ 30 anos (n=93)	27,15 (10,84)	0,103	36,06 (8,91)	0,532	29,03 (10,67)	0,750	33,51 (9,92)	0,698	124,90 (33,96)	0,645
≥ 31 anos (n=72)	24,49 (9,68)		35,14 (9,58)		28,54 (9,17)		34,06 (8,05)		122,51 (30,44)	
Sintomas ao diagnóstico*										
Não (n=40)	24,02 (8,53)	0,109	35,15 (9,34)	0,607	28,22 (10,35)	0,674	34,68 (7,60)	0,480	122,08 (28,45)	0,646
Sim (n=130)	26,70 (10,84)		36,02 (9,26)		29,00 (10,07)		33,49 (9,69)		124,79 (33,69)	
Educação Superior *										
Não (n=83)	25,01 (10,83)	0,228	34,99 (9,73)	0,352	27,61 (10,35)	0,124	32,57 (9,22)	0,093	119,85 (33,40)	0,118
Sim (n=82)	26,98 (9,91)		36,34 (8,61)		30,03 (9,57)		34,96 (8,92)		127,86 (31,04)	

	Emocional		Social		Preocupações		Gastrointestinal		Total	
	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p
Estado Civil**										
Com parceiro/a (n=63)	25,02 (10,84)	0,395	34,97 (9,71)	0,478	28,95 (10,38)	0,894	33,33 (9,20)	0,647	121,63 (34,29)	0,516
Sem parceiro/a (n=101)	26,44 (10,07)		36,03 (8,91)		28,74 (9,87)		34,01 (9,16)		125,07 (31,33)	
Adesão à dieta livre de glúten**										
Não (n=27)	22,74 (9,32)	0,067	33,59 (9,39)	0,173	27,30 (10,20)	0,352	28,33 (9,66)	<0,001	111,96 (32,71)	0,029
Sim (n=141)	26,75 (10,53)		36,26 (9,23)		29,27 (10,05)		34,96 (8,71)		126,91 (32,03)	
Lei celíaca: Ciência da sua existência*										
Não (n=41)	21,46 (8,58)	<0,001	30,49 (7,94)	<0,001	23,70 (9,97)	<0,001	29,68 (8,82)	0,001	103,87 (25,63)	<0,001
Sim (n=128)	27,53 (10,54)		37,39 (9,07)		30,57 (9,53)		35,23 (8,87)		130,43 (31,86)	
Lei celíaca: Ciência dos benefícios inclusos*										
Não (n=111)	24,51 (9,85)	0,007	34,71 (9,13)	0,040	27,62 (10,13)	0,021	32,79 (9,26)	0,032	118,98 (30,88)	0,004
Sim (n=58)	29,02 (10,88)		37,79 (9,29)		31,38 (9,49)		35,97 (8,62)		134,16 (33,26)	
Lei celíaca: Utiliza os benefícios*										
Não (n=136)	25,67 (10,16)	0,324	34,89 (9,39)	0,012	28,46 (10,26)	0,222	33,46 (9,43)	0,220	122,34 (32,94)	0,111
Sim (n=33)	27,67 (11,40)		39,39 (7,92)		30,88 (9,00)		35,64 (7,76)		132,53 (29,46)	

	Emocional		Social		Preocupações		Gastrointestinal		Total	
	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p	Média (DP)	p
Possui outras doenças crônicas*										
Não (n=98)	26,78 (10,80)	0,303	36,28 (8,64)	0,444	27,67 (9,52)	0,086	34,05 (8,98)	0,464	123,97 (31,07)	0,937
Sim (n=72)	25,11 (9,76)		35,17 (10,06)		30,38 (10,74)		33,39 (9,63)		124,37 (34,47)	
Utiliza antidepressivos*										
Não (n=158)	26,39 (10,56)	0,028	36,01 (9,36)	0,361	28,71 (10,27)	0,622	33,91 (9,33)	0,470	124,66 (32,97)	0,435
Sim (n=12)	21,27 (6,33)		33,36 (8,00)		30,27 (7,81)		31,82 (8,38)		116,73 (23,68)	

DP—desvio padrão. * Test de Student. °Estado Civil: Com parceiro/a (casado ou com um parceiro na atualidade); Sem parceiro/a (solteiros, divorciados ou viúvos). #Dieta livre de glúten: Sim (faz dieta sem glúten sempre); Não (faz dieta sem glúten quase sempre, às vezes, quase nunca; nunca)

5 DISCUSSÃO

Tradicionalmente a saúde do paciente tem sido avaliada com base em uma perspectiva biomédica, utilizando medidas como morbidade e mortalidade para avaliar seu estado e negligenciando o impacto psicológico e social que muitas condições de saúde podem exercer sobre a vida do indivíduo (43). Porém, destaca-se que a OMS define saúde como “estado de completo bem-estar físico, mental e social” (125). Uma abordagem mais abrangente da saúde, que leve em consideração o fator social e psicológico, se torna especialmente importante ao avaliar pacientes com patologias crônicas como a DC. Os pacientes celíacos, além de enfrentar os desafios tradicionais de possuir uma doença crônico-autoimune devem aprender a seguir e lidar com as dificuldades que demanda a adesão a uma DLG pelo resto das suas vidas. Estes desafios podem exercer um impacto considerável na percepção do indivíduo do seu estado geral de saúde, influenciando tanto no prognóstico da doença como na adesão ao tratamento (43).

Nas últimas décadas este tipo de abordagem holística da saúde, a qual leva em consideração a perspectiva do paciente sobre seu próprio bem-estar, tem adquirido crescente importância (61). Trabalhos como os de Jenkinson e colaboradores demonstram que a avaliação efetuada pelo paciente do seu próprio estado de saúde é extremamente importante e deve ser considerada como uma fonte confiável e necessária de informação que contribuirá no parecer do profissional da saúde (62). No entanto, para poder utilizar a informação gerada pelo paciente e de forma comparativa, alguns conceitos e ferramentas devem ser previamente definidos e validados.

Embora o conceito de qualidade de vida possa ser muito amplo e informativo na avaliação do estado de saúde de um paciente, a qualidade dos dados gerados dependerá em grande medida do tipo de ferramenta escolhida e da capacidade dessa ferramenta de aferir com precisão e especificidade as características da população alvo. As ferramentas genéricas de avaliação da QVRS têm sido os instrumentos de escolha para a maior parte dos estudos de qualidade de vida nos últimos tempos, o que permitiu a comparação das diferentes variáveis que podem afetar a QV de pacientes pertencentes a diferentes grupos de doenças. Apesar de isso ajudar pode,

no entanto, não ser suficiente para detectar as variáveis que exercem o maior impacto sobre QVRS de alguns pacientes, como dos pacientes portadores de DC, visto que essas ferramentas focam nos desfechos de várias doenças dentro de um mesmo grupo como doenças gastrointestinais ou doenças crônicas, sem considerar propriedades específicas como as dificuldades da adesão e manutenção de uma DLG (103,126).

Ao avaliar a QVRS em pacientes com doenças crônico-autoimunes que demandam mudanças drásticas na vida do paciente, como é o caso da DC, deve ser considerado tanto o impacto exercido pela doença como também aquele consequente ao tratamento (adesão à uma dieta livre de glúten (DLG) pelo resto das suas vidas). Shah e colaboradores (60) demonstraram que o impacto negativo do tratamento sobre a QVRS de indivíduos portadores de DC pode ser consideravelmente maior do que a dos pacientes com outras doenças crônicas e até semelhante ao de pacientes em estágio final de insuficiência renal realizando diálise.

Neste estudo, foi utilizada uma ferramenta doença-específica, originalmente criada pelo grupo de pesquisa alemão de Häuser e colaboradores (77) e previamente aplicada em populações de pacientes com DC de outros países da Europa e América do Sul (77,79,81,84) para avaliar a QVRS de portadores de DC na Argentina. Apesar de existirem trabalhos anteriores avaliando a QVRS na população argentina este trabalho foi o primeiro, no nosso conhecimento, a aplicar uma ferramenta doença-específica nesta população.

Previamente à aplicação de uma ferramenta de pesquisa que busca avaliar a QVRS de um certo grupo de pessoas, como a utilizada no presente estudo, deve-se garantir que os dados gerados pela ferramenta sejam confiáveis. Para cumprir com essa exigência, a ferramenta deve ser submetida a processos adequados de validação, dependendo do tipo de estudo e da população a ser avaliada. Levando em consideração que este estudo foi o primeiro a utilizar a ferramenta criada por Häuser e colaboradores numa população de língua hispana o processo de validação linguística (tradução e retradução) foi necessário. O processo completo de validação foi realizado em quatro etapas, incluindo os processos de tradução, adaptação cultural e validação assim como à aprovação pelo comitê de ética.

A disponibilização de forma *online* do questionário permitiu atingir uma distribuição mais abrangente da ferramenta. Desta forma obtivemos a participação de uma amostra abrangente de indivíduos portadores de DC residentes em 20 dos 23 estados argentinos ao mesmo tempo que garantimos a anonimidade dos participantes. Acredita-se que a proteção da anonimidade do respondente foi uma das razões pelas quais obteve-se uma aceitação tão elevada por parte da população de portadores de DC, resultando em números muito baixos de respostas deixadas em branco. Apenas 20 de 191 questionários tiveram que ser descartados da análise por não atingir a percentagem mínima de respostas previamente estabelecida (item 4.2.2).

Um dado importante a ser mencionado é que a maior parte das cidades argentinas disponibilizam conexão gratuita de internet em espaços públicos com elevado fluxo de pessoas como praças principais, monumentos e prefeituras. Esta ação é implementada pelo departamento de tecnologia da informação e comunicação de governo nacional com o intuito de promover a igualdade (127). Além disso, de acordo com dados oficiais recentes, providenciados pela base de dados de estatística global “IWS” (pelas suas siglas do inglês *Internet World Stats*) 93,1% utilizam a internet na Argentina (128). Essas informações nos levam a pensar que a disponibilização do questionário em plataformas virtuais como redes sociais possibilitou a obtenção de dados sem a necessidade do deslocamento de uma pessoa física e/ou o envio de questionários para 23 diferentes Estados (e cada uma das suas respectivas cidades). Isto permitiu a obtenção de dados em menos tempo e com menor custo do que aqueles estimados em pesquisas presenciais, tornando o CDQ-Arg uma ferramenta econômica, rápida e de fácil acesso para a obtenção de dados de qualidade de vida.

Os elevados valores de consistência interna observados (alfa de Cronbach > 0,7) e aqueles resultantes da análise fatorial confirmatória (RMSEA < 0,001 e $\chi^2 = 267,325$, $df = 313$; $p = 0,971$) demonstraram que a ferramenta final obtida provou ser confiável na avaliação da QVRS na população de indivíduos portadores de DC argentinos (129). Os resultados referentes aos efeitos teto e assoalho não apresentaram valores elevados; confirmando que a QVRS da população de portadores de DC argentinos pode ser avaliada com precisão através do QDC-Arg. Quando comparados estes resultados com aqueles obtidos por trabalhos que usaram a mesma ferramenta inicial, evidencia-se que até na subescala que mostrou o maior

valor de efeito assoalho, nossos valores foram consideravelmente menores (6,5% vs 15,9-32%; subescala: social) (77,78,80).

Os resultados obtidos evidenciaram que dentro do grupo de participantes, aqueles pertencentes ao sexo feminino apresentaram valores de QVRS significativamente menores que os participantes masculinos. Esses resultados estão em concordância com aqueles achados em trabalhos semelhantes, realizados anteriormente na América do Sul (81,130) e em outras populações de portadores de DC. Alguns desses estudos propuseram que a causa da população feminina mostrar níveis menores de QVRS do que os participantes masculinos está associada com o fato das mulheres sentirem uma aflição maior pelas restrições impostas pela doença na sua rotina diária do que os homens (95,131,132).

Quando avaliada a QVRS relacionada ao fator adesão à DLG nota-se que aqueles que declararam estar fazendo DLG “sempre” apresentaram valores significativamente maiores de QVRS. Esses valores foram significativos tanto na subescala “gastrointestinal” ($p < 0,001$) quanto na avaliação geral de QVRS (0,029). Os resultados evidenciados recentemente por Pratesi e colaboradores (2018) na população brasileira estão em concordância com os apresentados neste estudo (81). Essa mesma correlação foi evidenciada por Nachman e colaboradores (2009) ao avaliarem a QVRS de portadores de DC argentinos utilizando ferramentas genéricas (120). Acredita-se que os resultados evidenciados podem ser explicados pelo fato dos pacientes portadores de DC que não estão em tratamento (DLG) apresentarem geralmente sintomas gastrointestinais, vindo estes a impactar negativamente sua qualidade de vida (133–135).

Adicionalmente, foi evidenciado que uma grande proporção dos indivíduos com DC que responderam ao questionário declararam estar em DLG “sempre” (83,9%). Números semelhantes já tinham sido evidenciados em trabalhos anteriores realizados na mesma população há mais de 10 anos atrás, 2009, quando Nachman e colaboradores demonstraram que 70% da população de pacientes com DC argentinos avaliados estavam em dieta 100% livre de glúten (120). Esses valores chamam a atenção quando comparados com populações de celíacos de outros países da América Latina como Brasil onde estudos anteriores têm demonstrado que os valores

de adesão à DLG apresentados pelos pacientes celíacos apenas sobrepassa os 50% (136).

Acredita-se que os elevados valores evidenciados de adesão à DLG na população de portadores de DC na Argentina podem estar associados ao fato da Argentina possuir uma regulação sólida que ampara os pacientes com DC. A lei que protege os direitos dos portadores de DC argentinos foi inicialmente sancionada em 2009 (lei 26.588) (118), sendo nela declarado de interesse nacional tanto o atendimento médico aos pacientes com DC, como a pesquisa clínica, epidemiológica e a divulgação para a população geral de conhecimentos sobre a DC, além da capacitação dos profissionais da saúde nos diferentes aspectos da doença (diagnóstico, tratamento, acompanhamento). Da mesma forma, esta lei incluiu pautas especificando que todo celíaco teria direito à aquisição de uma cesta básica contendo produtos livres de glúten e que todo produto livre de glúten somente poderia ser considerado como tal caso contivesse na sua embalagem uma frase clara assinalando “livre de glúten” associado ao símbolo da autoridade certificante.

As medidas estabelecidas procuraram garantir tanto o fornecimento de alimentos básicos, que normalmente são de alto custo para os portadores de DC, como a certeza de que os alimentos fornecidos seriam realmente livres de glúten, tendo em vista que estes alimentos são regularmente testados à procura do conteúdo indevido (seja este voluntário ou não – proveniente de contaminação cruzada) de frações imunogênicas de glúten. O conjunto de ações de saúde pública detalhadas na lei e controladas pelo Ministério Nacional da Saúde foram criadas com o intuito de promover o acesso e a segurança alimentar do paciente, aumentando a adesão ao tratamento e a melhora da qualidade de vida do paciente celíaco.

Tendo em vista que a Argentina é um dos poucos países da América do Sul com regulamentações destinadas especificamente à DC, foram adicionadas perguntas relacionadas ao conhecimento e à utilização dos benefícios estabelecidos por esta legislação na seção “sociodemográfico” do QDC-Arg. Estas perguntas foram formuladas com o intuito de verificar se a presença dessa lei poderia ser o motivo do país apresentar números tão elevados de adesão ao tratamento. Ao analisar os resultados obtidos evidenciamos que aqueles indivíduos com DC que declararam ter conhecimento da lei que os protege e seus benefícios apresentaram níveis

significativamente maiores de QVRS do que aqueles que a desconheciam, tanto nos níveis de QVRS total como nas 4 diferentes dimensões da saúde avaliadas (**Tabela 4**). Contrário ao esperado, a única diferença significativa entre aqueles grupos de pacientes que declararam fazer uso dos benefícios e aqueles que não, foi evidenciada na dimensão “social”. Trabalhos anteriores mostram que indivíduos pertencentes a grupos de apoio específicos da doença (membros de Associações de Celíacos) apresentam valores de QVRS maiores aos esperados. No caso particular da Argentina, a partir da implementação da lei de DC tem surgido muitos grupos de apoio à celíacos tanto dentro de instituições de saúde, fora delas (associações de DC) e também tem sido promovidos eventos abertos a sociedade no geral referentes à divulgação das características da DC, onde encontrar e como preparar alimentos livres de glúten. Os dados apresentados por Häuser e colaboradores sugerem que a diminuição nas preocupações associadas à aquisição de produtos livres de glúten dos indivíduos celíacos analisados e o conseqüente aumento nos níveis de QVRS deveram-se em grande parte ao fato deles serem parte da associação de celíacos da sua região a qual disponibilizava uma lista de lugares onde eles poderiam achar alimentos seguros (77).

Em 2015, uma modificação da lei de celíacos (lei 27.196) foi sancionada para incluir a obrigatoriedade da oferta de refeições livres de glúten por parte dos estabelecimentos que fornecem refeições a empregados, residentes, alunos e/ou pessoas privadas da sua liberdade. A modificação da lei também estabeleceu que os medicamentos deveriam aderir às mesmas regulações anteriormente aplicadas para os produtos alimentícios (119). Esta atualização foi de grande relevância visto, primeiramente, que o único tratamento até o dia de hoje reconhecido como efetivo para a DC é a adesão à DLG pelo resto da vida do paciente. Em segundo lugar, muitos pacientes celíacos possuem outras doenças autoimunes associadas e/ou deficiências vitamínicas, condições que geralmente demandam o consumo de fármacos para o controle e tratamento das mesmas. De acordo com esta atualização da legislação, os celíacos deveriam poder achar opções de refeições livres de glúten em qualquer serviço de alimentação e assim não teriam que se preocupar pela busca de lugares específicos onde possam se alimentar com segurança.

Entre as preocupações mais comumente relatadas pelos pacientes com DC encontram-se, além da disponibilidade de alimentos livres de glúten, o elevado custo

que os produtos que não contêm glúten apresentam tanto no mercado como em restaurantes e demais serviços de alimentação. Por esta razão tem se dado grande importância nos estudos de qualidade de vida à coleta de certos dados sociodemográficos comumente associados a um estado financeiro melhor, como o nível educacional, média salarial, estado civil, entre outros. Diferentemente dos dados apresentados no Brasil, o único país da América do Sul onde essa ferramenta foi aplicada anteriormente, nossos resultados não mostraram diferenças significativas nos níveis de QVRS de pacientes com DC com ou sem educação superior nem entre aqueles com ou sem parceiro estável (81). Também não houve correlação entre os níveis de QVRS e a idade do participante, a idade ao diagnóstico da doença nem com o fato de possuir ou não outras doenças crônicas em nenhuma das dimensões da saúde avaliadas.

Dados sobre a utilização de medicação antidepressiva demonstram que o uso desse tipo de medicação é mais comum no grupo de paciente celíacos do que na população geral. Quando comparados, os níveis de QVRS dos participantes desta pesquisa que declararam não fazer uso de antidepressivos, apresentaram valores significativamente maiores do que aqueles que os utilizavam ($p=0,028$). Surpreendentemente, quando analisada a proporção total de pacientes celíacos que declararam fazer uso de medicamentos antidepressivos, o resultado foi consideravelmente menor que o esperado. Nossa expectativa se baseou em dados do estudo anterior realizado no Brasil, país vizinho, com o qual esperávamos evidenciar semelhanças (7% vs 17%) (81). Acredita-se que essa divergência nos dados entre países tão próximos pode estar relacionada ao fato da Argentina ser reconhecida como o país com o maior número de psicólogos por número de habitantes (137). A grande quantidade de psicanalistas disponíveis no país e a elevada frequência com que os indivíduos comumente buscam atenção terapêutica; somadas ao apoio social/emocional decorrente da conscientização sobre a doença no nível populacional como consequência das pautas educativas da legislação que protegem aos indivíduos com DC, são algumas das prováveis causas que poderiam explicar os elevados níveis de QVRS evidenciados no nosso estudo. Contudo, para poder explorar essa e outras hipóteses mais detalhadamente novos estudos com um número maior de participantes seria necessário.

5.1 POTENCIAIS LIMITAÇÕES DO NOSSO ESTUDO

Mesmo tendo obtido resultados muito satisfatórios com relação aos objetivos estabelecidos neste estudo (tradução, adaptação cultural e validação) o período durante o qual o questionário foi disponibilizado foi de apenas 7 meses. Como possível consequência, muitas categorias avaliadas mostraram diferenças entre elas que não atingiram significância estatística. Acreditamos que a divulgação por períodos mais prolongados do questionário permitiria a coleta de um maior número de respostas e geraria dados de maior poder estatístico.

Outra limitação que deve ser discutida é a grande proporção de participantes do sexo feminino presentes no estudo (88,7%). Contudo, é necessário notar que estudos prévios, realizados em populações de indivíduos com desordens relacionadas ao glúten, têm evidenciado essa mesma tendência (77,81,126,130). Similarmente, em estudos anteriores de QVRS realizados na mesma população no passado (trabalho de 2009 que avaliou a QVRS em pacientes com DC argentinos), a proporção de participantes do sexo feminino foi inclusive levemente maior ao evidenciado na nossa pesquisa (90%) (120). Existem evidências que demonstram que, no geral, os indivíduos do sexo feminino se preocupam mais com o estado da sua saúde e por isso participam mais em pesquisas nesse âmbito do que aqueles do sexo masculino (81,138).

Outro fator que é importante mencionar ao discutir os possíveis vieses do presente estudo é o método de divulgação do questionário utilizado. Nesta pesquisa se optou por disponibilizar e divulgar o QDC-Arg de forma online. Essa escolha foi baseada em dados oficiais preexistentes que provam que 93,1% dos Argentinos utilizam a internet de forma frequente e muitas cidades do país disponibilizam conexão gratuita em espaços públicos (127,128).

6 CONCLUSÕES

Após os processos de tradução, adaptação cultural e validação do Questionário de Doença Celíaca (QDC) conseguimos gerar uma ferramenta que provou ser apropriada, confiável e válida para a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de indivíduos com DC, na população argentina: o Questionário de Doença Celíaca adaptado à população de celíacos argentinos ou como abreviado comumente no texto “QDC-Arg”.

Esta ferramenta permitiu a obtenção de dados importantes, os quais após avaliação estatística permitiram concluir que: (i) os indivíduos celíacos, residentes na Argentina, do sexo masculino e aqueles que declararam estar fazendo dieta estritamente livre de glúten, apresentam níveis maiores de QVRS; (ii) não houve diferenças significativas nos níveis de QVRS entre os participantes com diferentes níveis de educação ou estado civil. Adicionalmente, não se evidenciou correlação entre os níveis de QVRS e a idade do participante, idade ao diagnóstico, sintomas ao diagnóstico ou a apresentação de outras doenças crônicas além da doença celíaca; (iii) os indivíduos que reportaram ciência da existência de uma lei que protege aos celíacos no país e conhecem os benefícios estabelecidos na mesma apresentaram níveis significativamente mais elevados de QVRS.

6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Esperamos que após provar a utilidade e consistência da ferramenta de pesquisa gerada como resultado deste estudo, a mesma seja utilizada em novos estudos na população de argentinos portadores de DC gerar uma quantidade maior de dados que permita a obtenção de um poder estatístico maior após a sua análise.

Espera-se que este trabalho tenha demonstrado a importância de criar e manter atualizadas políticas de saúde pública que protejam de forma eficiente aos pacientes celíacos e que os resultados apresentados sirvam de inspiração para a implementação destas iniciativas em países da América do Sul que ainda não as possuem (como o Brasil).

Espera-se também que esta pesquisa possa inspirar a validação do questionário de doença celíaca em outros países, principalmente em países da América do Sul, com os quais compartilhamos condições e dificuldades semelhantes. Ademais, espera-se que estes estudos possa resultar no desenvolvimento de ideias e ações que sirvam para melhorar a qualidade de vida dos celíacos da nossa região.

Com o intuito de continuar contribuindo para alcançar esse objetivo, encontra-se atualmente em andamento um trabalho do nosso grupo de pesquisa que tem como objetivo a comparação dos resultados disponíveis até o momento dos países onde o questionário de doença celíaca foi validado e aplicado.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 May 11];29:493–525. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219178>
2. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019;5(3):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
3. Adams F. *The Extant Works of Aretaeus, the Cappadocian*. London: Sydenham Soc.; 1856. 510 p.
4. Gee S. *On the Coeliac Affection*. Vol. 24. 1888.
5. Dicke WK, Weijers HA, Kamer JH v. . Coeliac Disease The Presence in Wheat of a Factor Having a Deleterious Effect in Cases of Coeliac Disease. *Acta Pædiatrica* [Internet]. 1953 Jan 1;42(1):34–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1953.tb05563.x>
6. van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut*. 1993;34(11):1473–5.
7. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J*. 1954;2(4900):1318–21.
8. Crosby WH, Army US, Kugler HW. Intraluminal biopsy of the small intestine - The intestinal biopsy capsule. *Am J Dig Dis*. 1957;2(5):236–41.
9. Marsh N, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. 1995;9(2).
10. Oberhuber G. Histopathology of Celiac Disease. *Biomed & Pharmacother*. 2000;54(7):368–72.
11. Weijers, B. Lindquist, Ch. M. Anderson, J. Rey, D. H. Shmerling, J. K. Visa-korpi, B. Hadorn RG. EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC GASTROENTEROLOGY. *Acta Pædiatrica* [Internet]. 1970 Jul 1;59(4):461–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1970.tb15545.x>

12. 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* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jul 10];54(1):136–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197856>
13. Anderson RP, Henry MJ, Taylor R, Duncan EL, Danoy P, Costa MJ, et al. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC Med* [Internet]. 2013;11(1):188. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3765645&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Bittolo M, Not T, Perticarari S, Cauci S, Graziosi G, Marzari R. A Dot Immunobinding Assay to Detect Anti-[alpha]-gliadin Antibodies in Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1990;11(3). Available from: http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/1990/10000/A_Dot_Immunobinding_Assay_to_Detect.9.aspx
15. Chorzelski T, Jarzabek-Chorzelska M, Jabłońska S, Orth G, Rzeska G. An immunofluorescence complement-fixation test for detection of human papilloma viruses in various warts and wartlike lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Arch Dermatol Res*. 1983;275(1):53–7.
16. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3(7):797–801.
17. Bao F, Green PHR, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(7):735–45.
18. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet*. 1987;40(1):1–14.
19. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B, Mariani P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet*. 1997;61(Pt 4):307–17.
20. Bevan S, Popat S, Braegger CP, Busch a, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K,

- et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet.* 1999;36(9):687–90.
21. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut.* 2002;50(5):624–8.
 22. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest.* 1972;51(6):1602–5.
 23. Stokes PL, Holmes GKT, Asquith P, Mackintosh P, Cooke WT. HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS ASSOCIATED WITH ADULT CŒLIAC DISEASE. *Lancet [Internet].* 2015 Jun 21;300(7769):162–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)91330-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(72)91330-X)
 24. Keuning JJ, Peña a. S, Van Hooff JP, Van Leeuwen a., Van Rood JJ. Hla-Dw3 Associated With Cœliac Disease. *Lancet.* 1976;307(7958):506–8.
 25. Ek J, Albrechtsen D, Solheim G, Thorsby E. Strong Association between the HLA-Dw3-Related B Cell Alloantigen -DRw3 * and Coeliac Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1978;13(2):229–33.
 26. Tosi R, Vismara D, Tanigaki N, Ferrara GB, Cicimarra F, Buffolano W, et al. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity. *Clin Immunol Immunopathol.* 1983;28(3):395–404.
 27. Sollid LM, Gunnar Markussen JE, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. EVIDENCE FOR A PRIMARY ASSOCIATION OF CELIAC DISEASE TO A PARTICULAR HLA-DQ α/β HETERODIMER. *J Exp Med.* 1989;169(January):345–50.
 28. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and -DQ Genotypes of Celiac Disease Patients Serologically Typed to Be Non-DR3 or Non-DR5 / 7. 1992;188–92.
 29. van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen P a, Peña S a, Mearin LM, Molberg O, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(17):10050–4.
 30. Sjöström H, Lundin KE a, Molberg, Körner R, Mcadam SN, Anthonsen D, et al. Identification of a gliadin T-cell epitope in coeliac disease: General importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition. *Scand J Immunol.*

- 1998;48(2):111–5.
31. Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med*. 2000;191(4):603–12.
 32. Henderson KN, Tye-Din J a., Reid HH, Chen Z, Borg N a., Beissbarth T, et al. A Structural and Immunological Basis for the Role of Human Leukocyte Antigen DQ8 in Celiac Disease. *Immunity*. 2007;27(July):23–34.
 33. Kim C-Y, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004 Mar 23;101(12):4175–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=384714&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 34. Hovhannisyan Z, Weiss A, Martin A, Wiesner M, Tollefsen S, Yoshida K, et al. The role of HLA-DQ8 beta57 polymorphism in the anti-gluten T-cell response in coeliac disease. *Nature*. 2008;456(7221):534–8.
 35. Tye-Din J a, Stewart J a, Dromey J a, Beissbarth T, van Heel D a, Tatham A, et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med*. 2010;2:41ra51.
 36. Yoshida K, Corper AL, Herro R, Jabri B, Wilson I a., Teyton L. The diabetogenic mouse MHC class II molecule I-Ag7 is endowed with a switch that modulates TCR affinity. *J Clin Invest*. 2010;120(5):1578–90.
 37. Ferguson A, McClure JP, Macdonald TT, Holden RJ. CELL-MEDIATED IMMUNITY TO GLIADIN WITHIN THE SMALL-INTESTINAL MUCOSA IN COELIAC DISEASE. *Lancet* [Internet]. 1975 Jun 21;305(7912):895–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)91689-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(75)91689-X)
 38. MacDonald TT, Ferguson A. Hypersensitivity Reactions in the Small Intestine. *Digestion*. 1976;17(1–2):81–91.
 39. Lundin KEA, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(1^*0501 , 1^*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med*.

- 1993;178(July):187–196.
40. Lundin KE, Scott H, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Hum Immunol.* 1994;41:285–91.
 41. Molberg O, Kett K, Scott H, Thorsby E, Sollid L, Lundin K. Gliadin specific, HLA DQ2-restricted T cells are commonly found in small intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls. *Scand J Immunol.* 1997;46(3):103–9.
 42. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES Global Prevalence of Celiac Disease : Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823–36.
 43. Crocker H. Coeliac disease: Health-related quality of life and patients' experiences of health care services Diagnosis and management of coeliac disease: Health-related quality of life and patients' experiences of health care services. 2016.
 44. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, La Motta G, De Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in argentina: Screening of an adult population in the la plata area. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2700–4.
 45. Mora M, Litwin N, Toca M del C, Azcona MI, Neffa RS, Battiston F, et al. Prevalencia de enfermedad celíaca: estudio multicéntrico en población pediátrica de cinco distritos urbanos de la Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(6):490–6.
 46. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 May 9];103(1):190–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184122>
 47. 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.* 2010;152(1):75–80.
 48. Vodjani A. Celiac Disease Gut Response [Internet]. 2007. Available from: <https://theglutensyndrome.net/VojdaniDiagrams.htm>

49. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–56.
50. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613.
51. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995;9(2):273–93.
52. Snyder MR, Murray JA. Celiac disease: Advances in diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(4):449–63.
53. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* [Internet]. 1997 Jun 21;349(9067):1755–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)70237-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)70237-4)
54. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RPL, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Feb;42(2):150–4.
55. Volta U, Tovoli F, Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug;5(4):479–87.
56. Metso S, Hyytia-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, et al. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 2012 Jan;47(1):43–8.
57. Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, Schreurs MWJ, Crusius JBA, von Blomberg BME, et al. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2009 Feb;154(2):239–42.
58. Frost AR, Band MM, Conway GS. Serological screening for coeliac disease in adults with Turner's syndrome: prevalence and clinical significance of

- endomysium antibody positivity. *Eur J Endocrinol*. 2009 Apr;160(4):675–9.
59. Husby S, Murray J a. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;11(11):655–63. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrgastro.2014.162>
 60. Shah S, Akbari M, Vanga R, Kelly CP, Hansen J, Theethira T, et al. Patient perception of treatment burden is high in celiac disease compared with other common conditions. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1304–11.
 61. Black N, Jenkinson C. Measuring patients' experiences and outcomes. *BMJ*. 2009;339:b2495:1–7.
 62. Jenkinson C, Morley D. Patient reported outcomes. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2016;15(2):112–3.
 63. Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen E, et al. Content validity - Establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO good research practices task force report: Part 1 - Eliciting concepts for a new PRO instru. *Value Heal* [Internet]. 2011;14(8):967–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.06.014>
 64. Jenkinson C, McGee H. *Health Status Measurement: a brief but critical introduction*. Abingdon: Radcliffe Medical Press Ltd. 1998.
 65. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. Rockville: Food and Drug Administration. 2009. 1–39 p.
 66. Borgaonkar MR, Irvine EJ. Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. *Gut*. 2000;47(3):444–54.
 67. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. 1993.
 68. Yacavone RF, Locke GR, Provenzale DT, Eisen GM. Quality of life measurement in gastroenterology: What is available? *Am J Gastroenterol*. 2001;96(2):285–97.

69. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing Life, health status and quality of. *Med Care*. 1989;27(3):S217-232.
70. Pratesi CB. Tradução, adaptação transcultural e validação de questionário para a avaliação de qualidade de vida de pacientes celíacos no Brasil. 2019.
71. Cella D, Nowinski CJ. Measuring quality of life in chronic illness: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy measurement system. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(12 SUPPL. 2):10–7.
72. WHO. Process of translation and adaptation of instruments [Internet]. World Health Organization. 2020. p. 1–4. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/
73. Guillemin F, Bombardier C. CROSS-CULTURAL ADAPTATION OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE MEASURES : LITERATURE REVIEW AND PROPOSED GUIDELINES. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(12):1417–32.
74. Okoli C, Pawlowski SD. The Delphi method as a research tool: an example , design considerations and applications. *Inf Manag*. 2004;42:15–29.
75. Skulmoski GJ, Hartman FT. The Delphi Method for Graduate Research. *J Inf Technol Educ*. 2007;6(1):1–21.
76. Dalkey N, Helmer O. An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts. Vol. 9, *Management Science*. 1963. p. 458–67.
77. Häuser W, Gold J, Stallmach A, Caspary W, Stein J. Development and Validation of the Celiac Disease Quality of Life Measure for Adult Patients With Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(2):157–66.
78. Marchese A, Klersy C, Biagi F, Balduzzi D, Bianchi PI, Trotta L, et al. Quality of life in coeliac patients: Italian validation of a coeliac questionnaire. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2013;24(1):87–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2012.09.015>
79. Aksan A, Mercanligil SM, Häuser W, Karaismailoğlu E. Validation of the Turkish version of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ). *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13(1):1–7.
80. Pouchot J, Despujol C, Malamut G, Ecosse E, Coste J, Cellier C. Validation of a

- French Version of the Quality of Life “ Celiac Disease Questionnaire .” *PLoS One*. 2014;9(5):1–9.
81. Pratesi CB, Winfred H, Uenishi RH, Selleski N, Nakano EY, Gandolfi L, et al. Quality of Life of Celiac Patients in Brazil : Questionnaire Translation, Cultural Adaptation and Validation. *Nutrients*. 2018;10(1167):1–12.
 82. Ford S, Howard R, Oyeboode J. Psychosocial aspects of coeliac disease: A cross-sectional survey of a UK population. *Br J Health Psychol*. 2012;17(4):743–57.
 83. Tack GJ, van de Water JMW, Bruins MJ, Kooy-Winkelaar EMC, van Bergen J, Bonnet P, et al. Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: A pilot-study. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5837–47.
 84. Zingone F, Iavarone A, Tortora R, Imperatore N, Pellegrini L, Russo T, et al. The Italian translation of the Celiac Disease-specific Quality of Life Scale in celiac patients on gluten free diet. 2013;45:115–8.
 85. Rodríguez-Almagro J, Hernández-Martínez A, Lucendo AJ, Casellas F, Solano-Ruiz MC, Siles-González J. Health-related quality of life and determinant factors in celiac disease. A population-based analysis of adult patients in Spain. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2016;108(4):181–9.
 86. Preamble to the Constitution of WHO as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June - 22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of WHO, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April .
 87. Kurppa K, Collin P, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and health-related quality of life. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(1):83–90.
 88. Gray AM, Papanicolaou IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: Results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res*. 2010;10.
 89. Kurppa K, Collin P, Sievänen H, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K. Gastrointestinal symptoms, quality of life and bone mineral density in mild enteropathic coeliac disease: A prospective clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(3):305–14.
 90. Mustalahti K, Lohiniemi S, Collin P, Vuolteenaho N, Laippala P, Mäki M. Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff*

- Clin Pract. 2002;5(3):105–13.
91. Tontini GE, Rondonotti E, Saladino V, Saibeni S, De Franchis R, Vecchi M. Impact of gluten withdrawal on health-related quality of life in celiac subjects: An observational case-control study. *Digestion*. 2010;82(4):221–8.
 92. Zingone F, Siniscalchi M, Capone P, Tortora R, Andreati P, Capone E, et al. The quality of sleep in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(8):1031–6.
 93. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, et al. Diet Improves Perception of Health and Well-being in Symptomatic, but Not Asymptomatic, Patients With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(2):118-123.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.10.011>
 94. Viljamaa M, Collin P, Huhtala H, Sievänen H, Mäki M, Kaukinen K. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(4):317–24.
 95. Sverker A, Hensing G, Hallert C. “Controlled by food” - Lived experiences of coeliac disease. *J Hum Nutr Diet*. 2005;18:171–80.
 96. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol*. 2011;11(118):1–8.
 97. Roos S, Kärner A, Hallert C. Psychological well-being of adult coeliac patients treated for 10 years. *Dig Liver Dis*. 2006;38(3):177–80.
 98. Van Hees NJM, Van der Does W, Giltay EJ. Coeliac disease, diet adherence and depressive symptoms. *J Psychosom Res* [Internet]. 2013;74(2):155–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.11.007>
 99. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Mascianà R, Ancona C, et al. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: A longitudinal study. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(5):502–6.
 100. Addolorato G, De Lorenzi G, Abenavoli L, Leggio L, Capristo E, Gasbarrini G. Psychological support counselling improves gluten-free diet compliance in

- coeliac patients with affective disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(7):777–82.
101. Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, et al. Social phobia in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(4):410–5.
 102. Casella G, Bordo BM, Schalling R, Villanacci V, Salemme M, Di Bella C, et al. Neurological disorders and Celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016;62(2):197–206.
 103. Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, et al. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: Results of a national survey. *J Hum Nutr Diet.* 2006;19(1):41–9.
 104. Zampieron A, Daicampi C, Martin A, Buja A. Quality of life in adult celiac disease in a mountain area of Northeast Italy. *Gastroenterol Nurs.* 2011;34(4):313–9.
 105. Hallert C, Grännö C, Grant C, Hultén S, Midhagen G, Strom M, et al. Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(11):977.
 106. Fera T, Cascio B, Angelini G, Martini S, Guidetti CS. Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(12):1287–92.
 107. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2158–63.
 108. Casellas F, Rodrigo L, López Vivancos J, Riestra S, Pantiga C, Baudet JS, et al. Factors that impact health-related quality of life in adults with celiac disease: A multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2008;14(1):46–52.
 109. Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Mäki M, Laippala P, et al. Effect of an Oats-Containing Gluten-free Diet on Symptoms and Quality of Life in Coeliac Disease. A Randomized Study. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(1):27–31.
 110. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: An in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol*




- Physiol. 2009;36(12):1170–6.
111. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):126–31.
 112. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112–20.
 113. Jacobsson LR, Friedrichsen M, Göransson A, Hallert C. Does a Coeliac School increase psychological well-being in women suffering from coeliac disease, living on a gluten-free diet? *J Clin Nurs*. 21(5–6):766–75.
 114. Ring Jacobsson L, Milberg A, Hjelm K, Friedrichsen M. Gaining perspective on own illness - the lived experiences of a patient education programme for women with treated coeliac disease. *J Clin Nurs*. 2016;25(9–10):1229–37.
 115. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis*. 2015;33(2):141–6.
 116. Pratesi R, Gandolfi L. [Celiac disease: a disease with many faces]. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2005;81(5):357–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16247534>
 117. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587–95.
 118. Congreso de la Nación Argentina. Enfermedad Celíaca. Ley n° 26 588/2009 Boletín Nacional: Buenos Aires, 2009; p. 1–3.
 119. Congreso de la Nación Argentina. Enfermedad Celíaca. Ley 26.588. Modificación. Ley n° 27 196/2015 Boletín Nacional: Buenos Aires, 2015; p. 1–2.
 120. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, et al. Quality of life in celiac disease patients. Prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis*. 2009;41(1):15–25.
 121. Nachman F, Campo MP del, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis J*. 2010;42:685–91.

122. Lima TC De, Gallani MCBJ, Freitas MIP De. Content validation of an instrument to characterize people over 50 years of age living with Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immunodeficiency Syndrome *. *Acta Paul Enferm.* 2012;25(1):4–10.
123. Farage P, Zandonadi RP, Ginani VC, Gandolfi L, Pratesi R, Nóbrega YKDM. Content Validation and Semantic Evaluation of a Check-List Elaborated for the Prevention of Gluten Cross-Contamination in Food Services. *Nutrients.* 2017;9(36):1–17.
124. Juniper, E.F., Guyatt, G.H. and Jaeschke R. How to develop and validate a new health-related quality of life instrument. In: Spilker, B, Ed, *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996. p. 49–56.
125. World Health Organization. *The Third Ten Years of the World Health Organization.* 2008. 332 p.
126. Lee A, Newman J. Celiac dies: Its impact on quality of life. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(11):1533–5.
127. Argentina.gob.ar. WiFi País Digital [Internet]. [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/jefatura/innovacion-publica/gobierno-abierto-y-pais-digital/wifi>
128. Internet World Stats. Argentina Internet Usage Stats and Telecommunications Reports [Internet]. [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.internetworldstats.com/sa/ar.htm>
129. David S. Starting at the beginning: An introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess.* 2003;80(1):99–103.
130. Gadelha De Mattos YA, Zandonadi RP, Gandolfi L, Pratesi R, Nakano EY, Pratesi CB. Self-reported non-celiac gluten sensitivity in Brazil: Translation, cultural adaptation, and validation of Italian questionnaire. *Nutrients.* 2019;11(4):7–9.
131. Hallert C, Sandlund O, Broqvist M. Perceptions of health-related quality of life of men and women living with coeliac disease. *Scand J Caring Sci.* 2003;17:301–7.

132. Hallert C, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, Ström M, Svensson H, et al. Living with coeliac disease: Controlled study of the burden of illness. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(1):39-42.
133. Tovoli F, Masi C, Guidetti E, Negrini G, Paterini P, Bolondi L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases.* 2015;3(3):275–84.
134. Barker JM, Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Associated Autoimmune Conditions. *Adv Pediatr.* 2008;55(1):349–65.
135. Jacobsson LR, Friedrichsen M, Göransson A, Hallert C. Impact of an active patient education program on gastrointestinal symptoms in women with celiac disease following a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Impact an Act patient Educ Progr Gastrointest symptoms women with celiac Dis Follow a gluten-free diet.* 2012;35(3):200–6.
136. Machado J, Gandolfi L, Coutinho De Almeida F, Malta Almeida L, Puppini Zandonadi R, Pratesi R. Gluten-free dietary compliance in Brazilian celiac patients: Questionnaire versus serological test. *Nutr Clin y Diet Hosp.* 2013;33(2):46–9.
137. Elizabeth Landau C. In therapy? In Argentina, it's the norm [Internet]. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <http://edition.cnn.com/2013/04/28/health/argentina-psychology-therapists/index.html>
138. Davidson DJ, Freudenburg WR. Gender and environmental risk concerns: a review and analysis of available research. *Environ Behav.* 1996;28(3):302–39.

ANEXO I

UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES - FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS QUIMICAS Y NATURALES
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

CONSEJO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO CONSEJO DE INVESTIG. Y DESAR. TECNOL. "Dr. Rogelio S. STAMPELLA"

"2019 Año de la Exportación"

Posadas, 22 de Mayo de 2019

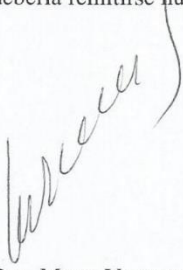
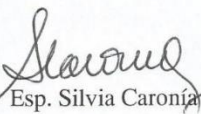
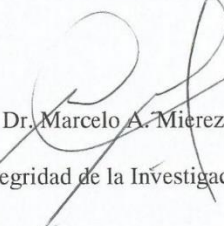

Señor
Secretario de Investigación y Posgrado
Dr. Horacio Daniel Kuna
S _____ / _____ D

De nuestra mayor consideración:

Nos dirigimos a Ud. con referencia a la solicitud realizada por la Mgter Laura B. Milde respecto la aplicación de un cuestionario de datos de celíacos en el proyecto denominado "Evaluación de la Calidad de Vida Asociada a la Salud de Celíacos Argentinos".

Al respecto este Comité de Ética e Integridad de la Investigación considera que en la medida que se conserve la privacidad y autonomía moral del paciente, no existen inconvenientes para que se lleve a cabo éste proyecto. Cabe mencionar que de modificarse el cuestionario en el transcurso del desarrollo de la investigación, la misma debería remitirse nuevamente a este Comité

Sin otro particular, saludamos a Ud. atentamente.


Dra. Marta Vergara  Esp. Silvia Caronía  Dr. Marcelo A. Mierez  Dr. Miguel E. Schmalko

Comité de Ética e Integridad de la Investigación

UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES – FACULTAD DE CS. EXAC. QCAS Y NATURALES. (UNaM - FCEQyN)
SECRETARIA DE INVESTIGACION Y POSTGRADO
CONSEJO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO TECNOLÓGICO (CIDET) "DR. ROGELIO S. STAMPELLA"
CONSEJO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO (CEP)
FELIX DE AZARA 1552 (Ex-174) 6to. Piso – POSADAS (Mnes) - C.Postal 3300 TEL.03752-422186 / 427491 (Int.111)
secip@fceqyn.unam.edu.ar - cidet@fceqyn.unam.edu.ar

APÉNDICE I



Consentimiento Previo, Libre e Informado Cuestionario de calidad de vida asociada a la salud de celíacos argentinos

Si sos mayor de 18 años y sos celíaco/a, te invitamos a participar de nuestra investigación respondiendo a las preguntas del siguiente cuestionario.

El cuestionario incluye 28 preguntas sobre tu bienestar general, síntomas asociados a tu celiaquía, y tu estado de humor. Lee cada pregunta con mucha atención y seleccioná la opción que mejor describa cómo te has sentido en las últimas 2 semanas. Si no te identificás con alguna de las preguntas realizadas, simplemente, dejala en blanco.

ATENCIÓN: Una vez que aceptes participar en este estudio, sólo podrás acceder al cuestionario 1 vez. Por eso, asegurate de disponer de aproximadamente 10 minutos de tu tiempo para poder responderlo hasta el final y así ayudarnos a mejorar la calidad de vida de los celíacos de nuestro país. Tu participación es completamente anónima. Si te interesa saber el resultado de nuestra investigación, lo divulgaremos en la página de la Asociación Argentina de Celíacos una vez concluido el estudio.

Cualquier duda podés comunicarte con Nicole Selleski: selleskinicole@gmail.com

¿Concordás en participar de este estudio?

- Sí
 No

A seguir, te pedimos algunos datos que son muy importantes para nuestra investigación, sin embargo, no te pediremos tu nombre ni informaciones que sirvan para indentificarte, tu participación es anónima y voluntaria.

Sexo

- Femenino
 Masculino

Edad

- 18-29 años
 30-39 años
 40-49 años
 50-59 años
 >60 años

Lugar donde has vivido en los últimos 6 meses. Provincia y Ciudad.

Provincia: _____

Ciudad: _____

Estado civil

- Soltero(a)
 Casado(a) / acompañado
 Divorciado (a)
 Viudo(a)

Ocupación

- Estudiante

- Pasante
- Empleado del ámbito privado (fijo)
- Trabajador autónomo
- Empleado público municipal/provincial/nacional
- Desempleado (a)
- Jubilado (a)

Nivel de instrucción

- No estudió
- 1ro a 4to grado de primaria
- De 5to a 8vo grado de primaria
- Secundaria incompleta
- Secundaria completa
- Terciario completo
- Carrera universitaria incompleta
- Carrera universitaria completa
- Posgrado

Tus ingresos mensuales equivalen a (Aclaración: consideramos como sueldo mínimo el publicado para Argentina, 2019 que equivale a 12.500 pesos)

- Ningún ingreso
- Menor al valor de un sueldo mínimo
- Un sueldo mínimo
- De 1 a 3 sueldos mínimos
- De 3 a 6 sueldos mínimos
- De 6 a 9 sueldos mínimos
- De 9 a 12 sueldos mínimos
- De 12 a 15 sueldos mínimos
- Mas de 15 sueldos mínimos

Edad en la que fuiste diagnosticado/a con celiaquía

- < 5 años
- 5-10 años
- 11-20 años
- 21-30 años
- 31-40 años
- 41-50 años
- >50 años

¿Tenías síntomas cuando fuiste diagnosticado?

- No
- Sí Cuáles? _____

Exámenes realizados que llevaron al diagnóstico de celiaquía (Seleccione el o los exámenes que fueron realizados en el momento de su diagnóstico y fueron POSITIVOS):

Anticuerpos anti-gliadina (inmunoglobulina A)

- Anticuerpos anti-transglutaminasa (inmunoglobulina A)
- Anticuerpos anti-endomisio (inmunoglobulina A)
- No recuerdo
- Otros ¿Cuáles? _____

Haces la dieta sin gluten

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Sabías que existe una ley que ampara a los celíacos?

- Sí
- No

¿Leíste la ley y sabes cuales son los beneficios que podrías tener como celíaco?

- Sí
- No

¿Utilizás los beneficios previstos en la ley para celíacos como cesta básica de productos libre de gluten?

- Sí
- No

¿Tenés alguna otra enfermedad crónica?

- No
- Sí. ¿Cuales? _____

¿Tomas antidepresivos?

- No
- Si ¿Cuáles? _____

¿Cuántas veces durante las últimas dos semanas tu vida se vio afectada por una necesidad urgente de ir al baño debido a movimientos intestinales inesperados?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Cuántas veces (en las últimas dos semanas) te sentiste físicamente exhausto o agotado?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Cuántas veces, durante las últimas dos semanas, te sentiste frustrado, impaciente o inquieto?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas rechazaste o evadiste una invitación a cenar con amigos o parientes debido a tu celiaquía?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Cuántas veces (en las últimas dos semanas) tuviste diarrea?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Cuánta disposición para estudiar o realizar otro tipo de tareas que necesiten mucha concentración tuviste en las últimas dos semanas?

- Nada de disposición
- Casi nada de disposición
- Poca disposición
- Algo de disposición
- Disposición moderada
- Mucha disposición
- Toda la disposición

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas te ha preocupado el hecho de que tus hijos puedan heredar o hayan podido heredar tu celiaquía?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas tuviste dolor de panza muy fuerte?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Tuviste alguna dificultad para practicar actividad física (deporte) o recreativa en las últimas dos semanas por tu celiaquía?

- Extremada dificultad, no he podido practicar ningún tipo de actividad
- Mucha dificultad
- Bastante dificultad
- Algunas dificultades
- Poca dificultad
- Casi ninguna dificultad
- Ninguna dificultad, mi celiaquía no afecta en nada la práctica de actividad física o recreativa

¿Te sentiste decaído/a o deprimido/a en las últimas dos semanas?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces

Casi nunca

Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas tuviste hinchazón abdominal o flatulencias?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

Los celíacos muchas veces se preocupan o tienen miedos asociados a celiaquía. ¿Cuántas veces en las últimas dos semanas tuviste miedo o te preocupaste por poder tener complicaciones graves como cáncer, como consecuencia de la celiaquía?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas tuviste la sensación de que no conseguís evacuar el contenido completo de tu intestino?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas te sentiste relajado y libre de tensiones?

Nunca

Casi nunca

Pocas veces

Algunas veces

Varias veces

La mayor parte del tiempo

Todo el tiempo

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas te sentiste aislado o excluído por otras personas por ser celíaco/a?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas te sentiste más sensible (con ganas de llorar), indispuerto/a o molesto/a?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Tuviste varios eructos después de haber comido algo en las últimas dos semanas?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Cómo la celiacía afectó tu vida sexual en las últimas dos semanas?

- No tuve relaciones sexuales debido a la celiacía
- Tuve considerables restricciones debido a la celiacía
- Tuve moderadas restricciones debido a la celiacía
- Tuve algunas restricciones debido a la celiacía
- Tuve pocas restricciones debido a la celiacía
- Casi no tuve restricciones debido a la celiacía
- No tuve ninguna restricción debido a la celiacía

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas tuviste náuseas o ganas de vomitar?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas sentiste que personas importantes en tu vida como parientes y/o amigos demostraron no ser comprensivos o no entender al respecto de tu celiacía?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces
- Pocas veces
- Casi nunca
- Nunca

¿Cuán satisfecho o feliz has estado con tu vida personal en las últimas dos semanas?

- Muy insatisfecho, muy triste
- Bastante insatisfecho, triste
- Un poco insatisfecho, un poco triste
- Bastante satisfecho
- Casi siempre satisfecho, contento
- Casi siempre muy satisfecho, muy contento
- Muy satisfecho, feliz

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas sentiste que tus compañeros/colegas o superiores demostraron no ser comprensivos o no entender al respecto de tu celiacía?

- Todo el tiempo
- La mayor parte del tiempo
- Varias veces
- Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas te sentiste limitado en tu crecimiento profesional o carrera por ser celiaco?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

¿Cuántas veces durante las últimas dos semanas te sentiste agobiado por los gastos y el tiempo necesario para obtener alimentos libres de gluten?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas te sentiste agobiado o muy molesto por problemas con tu obra social, jubilación u otro ente proveedor de financiamiento para adquisición de productos libres de gluten y/o terapias asociadas a tu celiaquía?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas notaste una falta de experiencia o información sobre celiaquía por parte de los doctores que te atienden?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

¿Cuántas veces en las últimas dos semanas te preocupó el hecho de que tu celiaquía haya sido diagnosticada muy tarde?

Todo el tiempo

La mayor parte del tiempo

Varias veces

Algunas veces

Pocas veces

Casi nunca

Nunca

APÊNDICE II

Características sociodemográficas da população de adultos portadores de DC participantes.

Característica	n	Porcentagem
Estado de Residência		
CABA	26	15,2%
Buenos Aires	65	38%
Chaco	2	1,2%
Chubut	1	0,6%
Córdoba	7	4,1%
Corrientes	4	2,3%
Entre Ríos	2	1,2%
Formosa	1	0,6%
Jujuy	2	1,2%
La Pampa	1	0,6%
Mendoza	14	8,2%
Misiones	21	12,3%
Neuquén	1	0,6%
Río Negro	4	2,3%
Salta	3	1,7%
San Juan	1	0,6%
San Luis	2	1,2%
Santa Cruz	1	0,6%
Santa Fe	7	4,1%
Tucuman	6	3,5%
Sexo		
Feminino	149	87,1%
Masculino	18	10,5%
Sem declarar	4	2,3%
Idade (anos)		
18-29	42	24,5%
30-39	70	41%
40-49	29	17%
50-59	19	11,1%
>60	10	5,9%
Sem declarar	1	0,6%
Estado civil		
Casado/Com companheiro	63	36,8%
Divorciado (a)	21	12,3%
Solteiro (a)	78	45,6%
Viúvo (a)	2	1,2%
Sem declarar	7	4,1%

Característica	n	Percentagem
Ocupação		
Desempregado (a)	29	17%
Empregado do âmbito privado(fixo)	28	16,4%
Empregado público municipal/estadual/nacional	42	24,6%
Estudante	30	17,5%
Aposentado (a)	5	2,9%
Estagiário (a)	5	2,9%
Trabalhador autónomo	25	14,6%
Sem declarar	7	4,1%
Nível de instrução		
1ª à 4ª série do primeiro grau	1	0,6%
5ª à 8ª série do primeiro grau	2	1,2%
Segundo grau incompleto	12	7%
Segundo grau completo	31	18,1%
Nível Técnico	29	17%
Curso universitário incompleto	37	21,6%
Curso universitário completo	33	19,3%
Pós-graduação	20	11,7%
Sem declarar	6	3,5%
Seus ingressos mensais equivalem a		
Nenhum ingresso	36	21,1%
Menor que um salário mínimo	15	8,8%
Um salário mínimo	29	17%
De 1 à 3 salários mínimo	47	27,5%
De 3 à 6 salários mínimo	31	18,1%
De 6 à 9 salários mínimo	2	1,2%
De 9 à 12 salários mínimo	2	1,2%
De 12 à 15 salários mínimo	0	0%
Mais de 15	1	0,6%
Sem declarar	8	4,7%
Em que idade foi diagnosticado com DC?		
< 5 anos	15	8,8%
5-10 anos	9	5,3%
11-20 anos	16	9,4%
21-30 anos	53	31%
31-40 anos	43	25,1%
41-50 anos	21	12,3%
> 50 anos	8	4,7%
Sem declarar	6	3,5%
Tinha sintomas quando foi diagnosticado?		
Sim. Quais?	130	76%
Não	41	24%