

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**PREVALÊNCIA DE MARCADORES SOROLÓGICOS DE
DOENÇA CELÍACA EM PRÉ ESCOLARES, ESCOLARES E
ADOLESCENTES ASSINTOMÁTICOS E SEM FATORES DE
RISCO**

Shinfay Maximilian Liu

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2015

Shinfay Maximilian Liu

**PREVALÊNCIA DE MARCADORES SOROLÓGICOS DE
DOENÇA CELÍACA EM PRÉ ESCOLARES, ESCOLARES E
ADOLESCENTES ASSINTOMÁTICOS E SEM FATORES DE
RISCO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa: Prof^a. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice Diretor: Prof. Humberto José Alves

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Ana Cristina Côrtes Gama

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Cláudia Regina Lindgren Alves

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE
CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Coordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador: Prof. Jorge Andrade Pinto

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva – Titular

Prof. Leandro Fernandes Malloy Diniz - Suplente

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Titular

Prof^a. Eleonora Moreira Lima - Suplente

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina - Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto - Titular

Profª Helena Maria Gonçalves Becker – Suplente

Profª. Juliana Gurgel – Titular

Profª Ivani Novato Silva - Suplente

Profª. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Profª Luana Caroline dos Santos - Suplente

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro – Titular

Prof. Marcos José Burle de Aguiar - Suplente

Profª Roberta Maia de Castro Romanelli – Titular

Profª. Débora Marques de Miranda - Suplente

Suelen Rosa de Oliveira – Discente Titular

Izabel Vasconcelos Barros Poggiali – Discente Suplente

Dedicatória

A minha amada esposa, Priscila.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãos pelo apoio e ensinamentos ao longo da vida.

À minha esposa Priscila e ao meu filho Bruno pela compreensão e paciência.

Ao meu orientador pelos ensinamentos e exemplo de profissional.

Ao Prof. Francisco José Penna e ao CNPq, por permitir a realização desse projeto.

Às Profas. Magda Bahia e Paula Valladares pelo compartilhamento do conhecimento teórico.

À Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas, meu segundo lar e fonte de conhecimento.

A ACELBRA-MG pelo contato e o trabalho realizado com pacientes celíacos e seus familiares.

Aos amigos Marcelo Luide e Márcia Helena, sempre presentes nessa caminhada.

Aos meus amigos e colegas de trabalho da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas UFMG e do Laboratório do Hospital Governador Israel Pinheiro IPSEMG pela paciência.

Aos funcionários do Laboratório Central do Hospital das Clínicas pelo apoio na minha formação.

Ao Instituto Alfa de Gastroenterologia e Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas pelo apoio na realização desse projeto.

Aos acadêmicos de iniciação científica: Adão Soares Antunes Neto, Aline Cristine Vieira, Anderson Felipe da Silva, Felipe Moratti Gilberto, Guilherme Moratti Gilberto, Glauber Coutinho Eliazar, Leandro Ricardo de Aquino Santos e Márcio Antônio Ferreira Arantes Júnior.

“A parte que ignoramos é muito maior que
tudo quanto sabemos.”

Platão, 427-347 a.C.

NOTA EXPLICATIVA

A presente tese foi organizada sob a forma de artigos, de acordo com a resolução 03/2010 de 05/02/2010 do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (disponível em: http://ftp.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_crianca/arquivos/2013/resolucao_03_2010_regulamenta_formato_de_teses_e_dissertacoes.pdf). O primeiro artigo consiste em uma revisão da literatura, na qual são discutidos os principais aspectos, achados recentes, diagnóstico e tratamento da Doença Celíaca. O segundo artigo teve como objetivo a análise de prevalência dos marcadores sorológicos de Doença Celíaca em uma população de pré escolares, escolares e adolescentes sem fatores de risco, realizando a biópsia intestinal nos pacientes com resultado positivo na triagem sorológica. As referências bibliográficas estão dispostas ao final de cada artigo ou seção. Para as citações do texto foi utilizado o sistema denominado Vancouver, elaborado por um grupo de editores das principais publicações biomédicas internacionais na cidade de Vancouver, no Canadá, em 1979 e atualizado em 2004 (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* - www.ICMJE.org).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGA: anticorpos antigliadina bruta da classe IgA

AGG: anticorpos antigliadina bruta da classe IgG

Anti DPG IgA: anticorpos antigliadina deaminada IgA

Anti DPG IgG: anticorpos antigliadina deaminada IgG

Anti tTG IgA: anticorpos antitransglutaminase tecidual IgA

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DC: Doença Celíaca

DM: *diabetes mellitus*

DPG: gliadina deaminada

ELISA: ensaio imunoenzimático

EmA: anticorpos antiendomísio

HC-UFGM: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HLA: histocompatibilidade humana

IEL: linfócitos intraepiteliais

IgA: imunoglobulina da classe IgA

IgG: imunoglobulina da classe IgG

IQ25%/75%: intervalo interquartil 25% e 75%, respectivamente.

OMS: Organização Mundial de Saúde

OPAS: Organização Panamericana de Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

tTG: transglutaminase tecidual

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

VPN: valor preditivo negativo

VPP: valor preditivo positivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para Doença Celíaca -18

Tabela 1: Resultados dos marcadores sorológicos de DC ----- 51

Tabela 2: Resultado dos marcadores sorológicos e biópsias ----- 52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: fluxograma para diagnóstico de Doença Celíaca ----- 36

RESUMO GERAL

Inaugurado em 21 de agosto de 1928 o complexo hospitalar denominado Campus Saúde tem como base o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). O HC-UFMG é um hospital geral, universitário, que realiza atividades de assistência, ensino, pesquisa e extensão no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo referência municipal e estadual devido ao atendimento de média e alta complexidade.

Além do atendimento hospitalar o Campus Saúde conta com diversos ambulatorios. A demanda crescente por atendimento especializado nas diversas áreas da Medicina favorecem a diversidade populacional atendida neste serviço e a formação de uma amostra de conveniência.

O estudo transversal está organizado no formato de dois artigos e foi realizado com o apoio dos serviços de coleta laboratorial do Hospital das Clínicas, do ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica localizado no ambulatório São Vicente, do laboratório de pesquisa em Gastroenterologia Pediátrica e do Serviço de Anatomia Patológica localizados na Faculdade de Medicina e do Instituto Alfa de Gastroenterologia localizado no Hospital das Clínicas.

A verba para a realização dos testes sorológicos e das bolsas de acadêmicos de iniciação científica envolvidos no estudo foi obtida através de verba de pesquisa de Pós Graduação do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) em nome do pesquisador Francisco José Penna, coordenador do grupo de Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG.

SUMÁRIO

1 – Introdução -----	12
2 – Revisão da Literatura -----	31
Artigo: Doença Celíaca	
3 – Objetivos -----	39
4 – Pacientes e Métodos -----	40
5 – Resultados e Discussão -----	44
Artigo original: Marcadores sorológicos da Doença Celíaca: um estudo comparativo	
6 – Comentários finais -----	63
7 – Anexos -----	64

1- INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC), também conhecida como intolerância ao glúten, é uma enteropatia do intestino delgado proximal imune mediada desencadeada por um agente externo, o glúten, fração proteica solúvel em álcool encontrada no trigo, centeio e cevada, em indivíduos geneticamente predispostos, sendo considerada a causa primária de má-absorção mais frequente em nosso meio.^{1,2,3,4}

O primeiro relato sugestivo de DC remonta ao século II d.C. quando Aretaeus da Capadócia descreve doentes com um determinado tipo de diarreia ao qual denominou “Koiliakos” (aqueles que sofrem do intestino).^{5,6}

O primeiro relato científico foi realizado por Samuel Gee em 1888 no trabalho intitulado “*On the Coeliac Affection*”, porém a causa da DC começou a ser entendida somente durante a Segunda Guerra Mundial quando o pediatra holandês Willem K. Dicke reconheceu a associação entre o consumo de pães e cereais com quadros de diarreia recorrente.^{6,7,8}

Seus estudos posteriores à Segunda Guerra Mundial foram realizados com a exposição controlada de crianças com DC a dietas contendo cereais como trigo, aveia, centeio e cevada. O desencadeamento de quadros de má absorção, determinados pelo peso fecal e gordura fecal, e a reversão do quadro quando excluía da dieta o que ele chamou de “cereais tóxicos” foram de suma importância para a descoberta das causas da DC. Posteriormente o glúten foi identificado como o agente tóxico responsável pelo quadro observado por Dicke.^{9,10}

A lesão intestinal foi descrita somente em 1954, com a observação de inflamação da mucosa, hiperplasia de criptas e atrofia vilositária.¹¹ Com o desenvolvimento de técnicas de biópsia intestinal as alterações histológicas foram melhor estudadas e se tornaram padrão ouro para o diagnóstico de DC. Com a

exposição ao glúten ocorre processo inflamatório intenso da mucosa jejunal com má absorção de nutrientes.

A relação dos sintomas com a ingestão do glúten já está bem definida e ocorre em média após três meses do início da ingestão⁴ e o quadro clássico de DC descrito na literatura envolve diarreia crônica, distensão abdominal, eversão de cicatriz umbilical, atrofia da musculatura glútea, irritabilidade, cabelos secos e quebradiços.^{2,12,13}

É comum observar nas crianças fezes volumosas, amarelo palha e brilhantes, muitas vezes com restos alimentares e frequência de evacuações variando de 1 a 5 vezes ao dia. O apetite geralmente está reduzido e a criança pode apresentar irritabilidade, dependência e choro. Sinais de desnutrição, palidez cutânea e edema de membros inferiores podem estar presentes além de abdome globoso, flácido a palpação e submaciço à percussão. Atrofia glútea é característica nos casos mais graves e o paciente pode chegar a apresentar-se prostrado e incapaz de se levantar da cama. Em crianças de maior idade, a baixa estatura, anemia ferropriva resistente ao tratamento, raquitismo e problemas de personalidade chamam mais a atenção.⁴

Por outro lado, estudos recentes descrevem quadros atípicos de DC com pacientes oligossintomáticos ou às vezes assintomáticos.^{12,14,15,16} Devido a sintomas inespecíficos intestinais e a variedade de formas de apresentação o diagnóstico muitas vezes nem é suspeitado, sendo o paciente algumas vezes diagnosticado erroneamente com síndrome do intestino irritável ou intolerância a lactose, por exemplo, pois sabe-se que cerca de 10% das crianças não toleram lactose no início do tratamento, sendo necessário sua suspensão por, no mínimo, um mês.⁴

Os exames sorológicos tiveram papel importante no reconhecimento dos pacientes celíacos com manifestações atípicas e nos estudos posteriores de associações com diversas entidades clínicas, em especial as autoimunes, como dermatite

herpetiforme, *diabetes mellitus* (DM) tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e tireoidite autoimune.^{17,18,19,20,21,22}

No entanto, a DC pode estar relacionada ainda nos quadros de trissomia do cromossomo 21, hepatopatia crônica, doenças neurológicas e alterações comportamentais, epilepsia e artrite.^{23,24}

Pode ser a causa de quadros de dor abdominal recorrente, constipação intestinal crônica, diarreia crônica, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, úlceras aftosas na mucosa oral, hiperpigmentação da pele, anemia por deficiência de ferro refratária ao tratamento, deficiência de vitamina B12, deficiência de ácido fólico, baixa estatura, defeitos do esmalte dentário, osteoporose, atraso puberal, infertilidade, baixos níveis séricos de magnésio e cobre.^{4,23,24,25,26}

As manifestações clínicas e as alterações histológicas regredem com a retirada do glúten da dieta.^{5,27}

Sua prevalência é estimada em 1% da população mundial, sendo os casos de pessoas oligossintomáticas e assintomáticas cada vez mais descritos em estudos que procuram relações entre diversas patologias médicas e DC e em familiares de pacientes celíacos. A DC não tratada é associada a uma maior mortalidade, especialmente pelo risco de desenvolvimento de tumores malignos do aparelho digestivo, porém os casos assintomáticos ainda carecem de estudos para compreender seu impacto futuro.^{2,4,28}

Vários países realizaram estudo populacionais nos últimos anos com exames sorológicos para rastreio e biópsia para confirmação diagnóstica e a prevalência observada foi de 1:70 a 1:300 indivíduos.^{29,30,31,32,33,34,35,36} Na Itália, um estudo populacional em crianças, com uma amostra de boa representatividade da população em estudo, demonstrou uma proporção de 7 crianças celíacas não diagnosticadas para cada paciente diagnosticado anteriormente ao estudo.³¹

1.1 Fisiopatologia

A transglutaminase tecidual (tTG) está presente na mucosa intestinal e é liberada pelas células endoteliais, células inflamatórias e fibroblastos em resposta a irritação mecânica ou inflamação. A tTG tem afinidade por proteínas ricas em glutamina como o glúten e realiza a deaminação que consiste na retirada de radicais amina das moléculas transformando-os em ácido glutâmico. Com isso o glúten fica com uma carga negativa, aumentando a sua ligação com o complexo de histocompatibilidade humana (HLA) DQ2 e DQ8, que por sua vez potencializa a capacidade de estimular os linfócitos T.^{37,38,39}

Estudos sugerem que existem epítomos nas gliadinas, frações do glúten, localizadas nas regiões ricas em prolina. Algumas já bem descritas como a A-gliadina (peptídeo 56-89) que é particularmente resistente as peptidases gastrointestinais. Um estudo demonstrou que os enterócitos do grupo controle conseguem degradar totalmente esse peptídeo, mas em pacientes celíacos essa degradação foi parcial.^{40,41}

A ativação da imunidade inata e da adaptativa parecem fazer parte da fisiopatologia da DC. Alguns estudos sugerem a ativação da imunidade inata pelos peptídeos do glúten no epitélio intestinal e em células mononucleares, mas a importância da imunidade humoral e celular ainda estão incertas. Estudos demonstram que a tTG dá suporte a ativação do fator de crescimento beta 1, que é necessário para a diferenciação epitelial, e que está bloqueada na DC.^{41,42}

Os linfócitos intraepiteliais (IEL) parecem se acumular nos pacientes com DC ativa em relação aos pacientes controle e expressam mais interferon gama e IL-10. Células do epitélio intestinal parecem ter importância no transporte da gliadina para a lâmina própria onde a ativação dos linfócitos T ocorre. Parece que o receptor CD71 está mais expresso quantitativamente e em local atípico em pacientes com DC (ápice do

enterócito em relação à expressão basolateral) sugerindo ser o responsável pelo transporte da IgA para dentro da célula. A ligação da IgA com o glúten parece protegê-la de ser degradada pelo enterócito e, assim, chegar a lâmina própria onde ocorre a ativação dos linfócitos T. Ainda há muitas dúvidas e não foi encontrado um receptor específico de glúten nas células epiteliais intestinais.⁴³

Os exames sorológicos disponíveis atualmente incluem a pesquisa de anticorpos anti gliadina bruta IgA (AGA) e IgG (AGG), anticorpos anti endomísio IgA (EmA), antitransglutaminase tecidual IgA (anti tGT IgA) e a anti gliadina deaminada (anti DPG) IgA e IgG, sendo essas últimas introduzidas recentemente no mercado.

O primeiro exame sorológico para DC a ser disponibilizado no mercado foi a pesquisa de EmA. Nesse teste a utilização de tecido de esôfago de macaco como substrato reconhece por imunofluorescência indireta a ligação dos anticorpos anti endomísio da classe IgA com o endomísio presente no tecido conectivo próximo as células musculares lisas. O resultado do teste é positivo ou negativo, não sendo possível titular as concentrações de anticorpos IgA. Atualmente o uso de cordão umbilical humano tem substituído o esôfago de macaco devido a facilidade de obtenção desse substrato mais espécie específico. Posteriormente, o antígeno alvo da ligação do teste foi identificado como tTG.^{44,45,46}

A transglutaminase tecidual-2 é o antígeno que os anticorpos anti endomísio são direcionados. Estudos demonstram alta sensibilidade e especificidade sendo observado em 98% dos pacientes com DC e em apenas 5% dos controles. Atualmente o uso da tTG humana em *kits* de ensaio imunoenzimático (ELISA) tem melhorado a performance em relação aos *kits* iniciais.^{47,48,49}

Gliadina é um componente do glúten presente no trigo. Testes de gliadina bruta não são mais recomendados devido a seu baixo valor preditivo positivo (VPP) na

população geral.^{4,50} Entretanto, em crianças menores que dois anos de idade o seu desempenho parece ser melhor que os outros marcadores sorológicos.⁵¹ Já a segunda geração de teste de gliadina, denominada gliadina deaminada (DPG), que utiliza peptídeos de gliadina sintéticos que mimetizam a gliadina modificada pela tTG, apresentam melhor sensibilidade e especificidade que a gliadina bruta. O uso dos testes de AGA e AGG não aumentam consideravelmente a sensibilidade do teste, especialmente em pacientes com baixo risco para DC, mas aumenta os custos e a probabilidade de um resultado falso positivo, que poderá encaminhar o paciente a uma biópsia desnecessária. A AGG está presente em apenas 1 a 2% dos pacientes com DC e deficiência de IgA. Porém, a anti DPG IgG apresenta sensibilidade e especificidades melhores, e é o teste de escolha em pacientes com suspeita de DC e deficiência de IgA.^{52,53,54,55}

Outros achados frequentes em pacientes com DC são as deficiências de ferro, ácido fólico e vitamina D, devido a má absorção induzida pela DC. Porém nenhum desses achados tem sensibilidade ou especificidade suficiente para ser *screening* ou diagnóstico de DC. Além deles, teste com de absorção oral com D-xilose e/ou lactulose, análise de gordura fecal, estudos radiológicos do intestino, não são recomendados para diagnóstico de DC.^{56,57,58} Testes em saliva e em fezes também não são recomendados devido a menor acurácia em relação aos testes realizados no soro.¹⁵

Tabela 1: Sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para Doença Celíaca^{59,60,61,62,63,64}

Teste	Sensibilidade	Especificidade
Anti endomísio IgA	85 a 98%	97 a 100%
Anti transglutaminase IgA	90 a 98%	95 a 97%
Anti gliadina deaminada IgA	94%	99%
Anti gliadina deaminada IgG	92%	100%

Importante lembrar que o valor da probabilidade pré teste interfere de maneira importante na sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos. A positividade dos testes podem variar em virtude do grau de gravidade da doença como mostrou o estudo com EmA em pacientes com DC com atrofia vilositária total e parcial à biópsia (menor sensibilidade no segundo grupo).⁶⁵

1.2 Biópsia

Achados característicos de DC na biópsia intestinal incluem atrofia vilositária total ou subtotal, hipertrofia de criptas, aumento acentuado da celularidade da lâmina própria e de linfócitos intraepiteliais.⁴

As amostras podem ser obtidas através de exame endoscópico, o que permite a visualização direta da mucosa intestinal e a visualização de algumas alterações macroscópicas que podem sugerir DC. Além disso, a realização do teste de imersão permite visualizar as vilosidades intestinais e, na suspeita de atrofia, realizar a biópsia direcionada para os locais com alterações.⁶⁶

Cerca de 4 a 6 fragmentos de biópsia são suficientes e devem ser obtidos do bulbo duodenal e segunda porção do duodeno para aumentar as chances de detecção da

atrofia vilositária. O bulbo duodenal deve ser identificado corretamente para que o patologista que analisará a biópsia leve em conta as particularidades da arquitetura da mucosa e evite o relato falso positivo de atrofia vilositária.⁶⁷

A Classificação de Marsh é a mais utilizada e subdivide a histopatologia da DC em tipo 1 ou lesão infiltrativa, vilos arquiteturalmente normais (razão vilo/cripta 3:1), e aumento do número de linfócitos T intraepiteliais (IEL mais de 25-30 por 100 células epiteliais); tipo 2 ou lesão hiperplásica, que se diferencia da lesão tipo 1 pela hiperplasia dos elementos glandulares (aspecto regenerativo dos elementos glandulares destacado pela reduzida atividade mucífera e aumento do número de mitoses); tipo 3 ou lesão destrutiva, que também é caracterizada pelo número aumentado de IEL, mas apresenta, além disso, graus variáveis de atrofia dos vilos associada a hiperplasia das criptas glandulares e redução da altura da superfície dos enterócitos, com bordas em escova irregulares e algumas vezes vacúolos citoplasmáticos.⁶⁸

A classificação de Marsh foi posteriormente modificada por Oberhuber et al.U, pois qualquer grau de atrofia era classificado em um mesmo tipo, o 3. A lesão destrutiva foi, então, subdividida em: 3a: atrofia leve dos vilos; 3b: atrofia moderada dos vilos; 3c: atrofia total dos vilos, sendo que todas as três formas possuem aumento patológico dos IEL. Por fim, foi feita uma simplificação por Corazza e Villanacci que incorpora a classificação de Marsh e Oberhuber em três categorias principais: não atrófico (padrão A) e atrófico (padrão B), sendo este subdividido em B1 – a razão vilo/criptas menor que 3:1 com vilos detectáveis – e B2 com mucosa plana, isto é, parcial e total atrofia dos vilos. Lesões A são caracterizadas por arquitetura dos vilos normais e mais que 20-25 IEL por 100 enterócitos.⁶⁹

Sabe-se que a mucosa intestinal do paciente com DC melhora com a dieta isenta de glúten, porém é questionável atualmente a necessidade de se realizar biópsias 6 a 24

meses após instaurar a dieta e o paciente apresentar melhora clínica. O teste de reintrodução do glúten para observar recorrência dos sintomas é questionado por alguns especialistas e alguns estudos relatam períodos muito variáveis para a negatificação dos marcadores sorológicos.⁷⁰

1.3 Fatores genéticos

Fatores genéticos descritos na literatura incluem a forte associação da DC com a presença do antígeno HLA Classe II, codificada pelos genes DQ2 e DQ8, sendo úteis para tornar o diagnóstico de DC menos provável nos casos duvidosos pois tem alto valor preditivo negativo (VPN). Parecem contribuir para a predisposição genética da doença em graus variados e ainda pouco estabelecidos. Sua sensibilidade está entre 90 a 95% e especificidade de apenas 30% devido a presença de pacientes com esta alteração e sem diagnóstico de DC.^{1,2}

Outros genes ditos não HLA estão sendo descritos atualmente, entre eles o cromossomo 15q26 que contém o *locus* de susceptibilidade a DM tipo 1. Porém acredita-se que os riscos associados a tais alterações genéticas são menores nos genes não HLA em relação aos genes HLA-DQ2 e DQ8.^{71,72}

Testar HLA-DQ2 e DQ8 é muito útil para pacientes soronegativos com alterações inespecíficas na biópsia; pacientes em dieta livre de glúten e que não realizaram teste sorológico antes do início da dieta; pacientes com sorologia e biópsia com resultados discrepantes; e pacientes com Síndrome de Down.¹

1.4 Classificação dos pacientes

Pacientes assintomáticos:

Classificações como assintomáticos, DC silenciosa e potencial são descritos em alguns estudos, mas a importância dessa classificação ou benefícios dessa divisão dos grupos ainda não é conhecida. Apesar da prevalência relativamente alta, o teste rotineiro populacional para DC ainda não está bem definido. Algumas considerações podem ser feitas como a redução do risco de enteropatia associada a linfoma de células T, correção de deficiências nutricionais, resolução de sintomas intestinais moderados ou ignorados pelos pacientes, detecção de outras doenças autoimunes, melhoria da qualidade de vida e possível redução da mortalidade. Porém o resultado do tratamento dos pacientes oligo ou assintomáticos ainda é desconhecido e difícil, devido a falta de compreensão da doença, as mudanças muitas vezes bruscas da alimentação e o desconhecimento do risco a longo prazo do não tratamento, dificultam a abordagem desses pacientes.^{73,74,75,76,77}

Pacientes de baixo risco:

Assintomáticos, sem história familiar de DC, sem evidência clínica de má absorção e dependendo da etnia (raro em chineses, japoneses e afro descendentes subsaarianos). Nesse caso o risco pré teste seria menor que 5%. Os testes EmA e anti tGT são os melhores devido ao seu alto VPN. Além disso, um resultado positivo desses testes infere um maior valor preditivo positivo (VPP) em relação aos testes AGA (baixa especificidade), o que pode levar pacientes a realização de biópsias desnecessárias.^{78,79,80}

Pacientes com risco moderado e alto:

Pacientes com sintomas gastrointestinais como diarreia crônica ou recorrente, má absorção, perda de peso, distensão abdominal; pacientes com sintomas sugestivos de síndrome do intestino irritável ou intolerância a lactose severa. Pacientes sem explicação para deficiência de ferro (anemia ferropriva), ácido fólico e vitamina B12; elevação persistente de aminotransferases, baixa estatura, infertilidade em mulheres, puberdade tardia, perda fetal recorrente, baixo peso ao nascimento, estomatite aftosa persistente, hipoplasia do esmalte dentário, neuropatia periférica idiopática, ataxia cerebelar não hereditária, enxaqueca, doenças classicamente associadas (DM tipo 1, dermatite herpetiforme, LES) e parentes de primeiro grau de pacientes com DC.^{2,4,23,24,25,26}

São poucos os trabalhos realizados no Brasil que abordam os vários aspectos da DC, sejam eles epidemiológicos, clínicos ou laboratoriais. Há uma falta de padronização da técnica nos laboratórios de rotina e indefinição da acurácia dos testes sorológicos como triagem dos pacientes a serem submetidos à biópsia jejunal em nosso meio.

No Brasil, estima-se que cerca de 1 a cada 474 adultos e 1 a cada 184 crianças apresentem DC não diagnosticada.⁸¹ Gandolfi *et al*⁸² encontraram prevalência de 1:281 em doadores de sangue em Brasília – DF. Em 2005, Patresi *et al*⁸³ encontraram incidência de 2,11:1000 para adultos e de 5,44:1000 para crianças de 1 a 14 anos. Estudos em doadores de sangue realizados por Melo *et al*⁸⁴ e Oliveira *et al*⁸⁵ encontraram prevalência estimada de DC de 1:273 e 1:214 respectivamente. Em estudo de soroprevalência de DC em pacientes pediátricos ambulatoriais, Brandt e Silva⁸⁶ encontraram prevalência elevada de 1,9%, o que poderia ser explicado pela introdução precoce de glúten na dieta e da população avaliada no estudo. Conclui-se que a DC não é uma doença rara no Brasil. Devido às formas assintomáticas da doença, tem-se

questionado a validade de rastreio sorológico para diagnóstico precoce da doença. O fato de não haver ainda teste laboratorial com sensibilidade considerada adequada, resultaria em exames falso-negativos. Outro questionamento discursa sobre o início de tratamento dos pacientes que venham a ser diagnosticados através de triagem sorológica: seriam colocados em dieta? As complicações da DC estão bem estabelecidas para os pacientes sintomáticos. Não se conhece a história natural da doença dos que não apresentam sintomas clínicos. Apesar destes questionamentos, consideramos pertinente o estudo da prevalência dos marcadores, pois deverá orientar condutas posteriores em relação à doença.

A heterogenicidade clínica, histológica e imunológica, aliada à associação ou não com outras doenças, corrobora a concepção da natureza poligênica da doença.¹⁸ Os quadros assintomáticos ou oligossintomáticos fazem com que o diagnóstico da doença seja tardio.

O diagnóstico precoce da doença é fundamental, já que o início do tratamento adequado diminui o risco de possíveis complicações que podem ocorrer naquelas não tratadas, como linfoma intestinal, osteoporose, infertilidade, baixa estatura, entre outras.^{3,87} As possíveis complicações independem da forma de apresentação da doença. Os marcadores sorológicos tem tido importante papel no reconhecimento desses casos.

Temos visto também grande dificuldade para a confirmação do diagnóstico da DC, já que muitos pacientes são colocados em dieta isenta de glúten sem ter ainda a confirmação histológica. Além disso, algumas vezes a histologia deixa dúvidas, pois é observado apenas linfocitose intraepitelial e esses pacientes são taxados de doentes. Sendo assim, a comparação dos resultados sorológicos com a biópsia se torna muito importante.

REFERÊNCIAS

1. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. Celiac disease. Summary, evidence report/technology assessment No 104 (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, under Contract, No. 290-02-0021), AHRQ publication No 04-E)29-1, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2004.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease 2004. Disponível em: <http://consensus.nih.gov/> [acesso em 2013 jul. 13].
3. Liu SM, Resende PVG, Bahia M, et al. Doença Celíaca. Rev Med Minas Gerais 2014; 24(Supl 2):S38-S45.
4. Leão E, Corrêa EJ, Mota JAC, et al, editores. Pediatria ambulatorial. 5.ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2013.
5. Adams F. The extant works of Aretaeus the Cappadocian, London Sydenham Society, 1856.
6. Booth CC. History of celiac disease. BMJ 1989; 298:527.
7. Haas SV. Celiac disease, its specific treatment and cure without nutritional relapse. JAMA 1932; 99:448.
8. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. Ned Tijdschr Geneeskd 1941; 85:1715.
9. Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. Acta Paediatr 1953;42:34.
10. Van de Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. Acta Paediatr 1953; 42:223.
11. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. Br Med J 1954; 2:1318.
12. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. J Clin Gastroenterol 2013; 47:121.
13. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology 1960; 38:28.
14. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology 2006; 131:1977.

15. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656.
16. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, et al. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:691.
17. Calvani M Jr, Parisi P, Guaitolini C, Parisi G, Paolone G. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr*. 2001 May; 160(5):288-92.
18. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, et al. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1998; 101(2):272-5.
19. Rosenbach Y, Dinari G, Zahavi I, Nitzan M. Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986 Jan; 25(1):13-6.
20. Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, Siles S, Garcia E, Nos P, et al. Adult celiac disease and hepatopathy. *Rev Esp Enferm Dig*. 1991 Mar; 79(3):197-200.
21. Braester A, Varkel Y, Horn Y. Malabsorption and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1989 Aug; 149(8):1901.
22. Collin P, Maki M, Keyrilainen O, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1992 May; 27(5):367-71.
23. Santos DRD, Machado APL, Silva LR. Doença Celiaca. In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. *Gastroenterologia e Nutricao em Pediatria*. Barueri-SP: Manole; 2012. p. 359-405.
24. Hill I, Dirks M, Liptak G, Colletti R, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40(1):1-19.
25. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:68.
26. Murray JA, McLachlan S, Adams PC, et al. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:808.
27. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215.

28. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug; 55(2): 205-8.
29. Pittschieler K, Ladinser B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:42.
30. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348:2517.
31. Catassi C, Fabiani E, Räscher IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:29.
32. Grodzinsky E. Screening for coeliac disease in apparently healthy blood donors. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:36.
33. Tommasini A, Not T, Kiren V, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89:512.
34. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163:286.
35. Sher KS, Fraser RC, Wicks AC, Mayberry JF. High risk of coeliac disease in Punjabis. Epidemiological study in the south Asian and European populations of Leicestershire. *Digestion* 1993; 54:178.
36. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1454.
37. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4:713.
38. Schuppan D, Dieterich W, Riecken EO. Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. *Nat Med* 1998; 4:666.
39. van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998; 161:1585.
40. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297:2275.
41. Matysiak-Budnik T, Candalh C, Dugave C, et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125:696.

42. Halttunen T, Mäki M. Serum immunoglobulin A from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology* 1999; 116:566.
43. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, et al. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 2002; 123:667.
44. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3:797.
45. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev* 2005; 206:219.
46. Londei M, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol Immunol* 2005; 42:913.
47. Dieterich W, Laag E, Schöpfer H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1317.
48. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 25. 1998; 115:1322.
49. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012; 209:2395.
50. Esposito C, Paparo F, Caputo I, et al. Expression and enzymatic activity of small intestinal tissue transglutaminase in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1813.
51. Bahia M. Avaliação da acurácia dos marcadores sorológicos para diagnóstico de doença celíaca. [dissertação] [internet] Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2006. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/ECJS-72FN9Q> [acesso em 2013 jun. 10]
52. Beutner EH, Kumar V, Chorzelski TP, Szaflarska-Czerwionka M. IgG endomysial antibodies in IgA-deficient patient with coeliac disease. *Lancet* 1989; 1:1261.
53. Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, et al. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:367.
54. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, et al. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology*. 2002; 123:667.
55. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998; 114:471.

56. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Weir DG. Diagnosis and treatment of gluten-sensitive enteropathy. *Adv Intern Med* 1990; 35:341.
57. Shanahan F, Weinstein WM. Extending the scope in celiac disease. *N Engl J Med* 1988; 319:782.
58. Kurien M, Evans KE, Aziz I, et al. Capsule endoscopy in adult celiac disease: a potential role in equivocal cases of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2013; 77:227
59. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1112.
60. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:150.
61. Abrams JA, Brar P, Diamond B, et al. Utility in clinical practice of immunoglobulin a anti-tissue transglutaminase antibody for the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:726.
62. Swallow K, Wild G, Sargur R, et al. Quality not quantity for transglutaminase antibody 2: the performance of an endomysial and tissue transglutaminase test in screening coeliac disease remains stable over time. *Clin Exp Immunol* 2013; 171:100.
63. Kelly CP. Coeliac disease: Non-invasive tests to screen for gluten sensitive enteropathy and to monitor response to dietary therapy, Dublin University, Trinity College, Dublin 1995.
64. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, et al. Mucosal and systemic IgA anti-gliadin antibody in celiac disease. Contrasting patterns of response in serum, saliva, and intestinal secretions. *Dig Dis Sci* 1991; 36:743.
65. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:888.
66. Rosa RM, Ferrari MLA, Pedrosa MS, et al. Correlation of endoscopic and histological features in adults with suspected celiac disease in a referral center of Minas Gerais, Brasil. *Arq Gastroenterol* .2014 Out/Dez; 51(4):290-6.
67. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan; 54(1):136-60.

68. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Societa Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011 Mar; 43(4):S385-95.
69. Walker MM, Talley NJ. Clinical value of duodenal biopsies-beyond the diagnosis of coeliac disease. *Pathol Res Pract*. 2011 Sep 15; 207(9):538-44.
70. Ribes-Koninckx C, Mearin ML, Korponay-Szabo IR, Shamir R, Husby S, Ventura A, *et al*. Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan; 54(1):15-9.
71. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, *et al*. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:834.
72. Trynka G, Zhernakova A, Romanos J, *et al*. Coeliac disease-associated risk variants in TNFAIP3 and REL implicate altered NF-kappaB signalling. *Gut* 2009; 58:1078.
73. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy* 1994; 49:593.
74. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. *Gut* 1994; 35:61.
75. Grodzinsky E, Franzen L, Hed J, Ström M. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. *Ann Allergy* 1992; 69:66.
76. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, *et al*. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38:2034.
77. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, *et al*. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:88.
78. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:231.
79. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, *et al*. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991; 66:941.
80. Ferreira M, Davies SL, Butler M, *et al*. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? 32. *Gut* 1992; 33:1633.
81. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, *et al*. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jul; 38(7):747-50.

82. Gandolfi L, Bocca AL, Pratesi R. Screening of celiac disease in children attending the outpatient clinic of a university hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:s212-s3.
83. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:689-92.
84. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, *et al.* Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1991; 66(8):941-7.
85. Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut.* 1994; 35(6):776-8.
86. Brandt KG, Silva GAP. Soroprevalência da doença celíaca em ambulatório pediátrico, no nordeste do Brasil. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(3):239:42
87. Mäki M. Changing features of coeliac disease. In: Lohiniemi S, Collin P, Mäki 19. M, editors. *Changing features of coeliac disease.* Tampere: The Finnish Coeliac Society; 1998. p.1-6.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

ARTIGO DE REVISÃO

Doença celíaca

Celiac disease

Shinfay Maximilian Liu¹, Paula Valladares Guerra Resende², Magda Bahia³, Francisco José Penna⁴, Alexandre Rodrigues Ferreira⁵, Priscila Menezes Ferri Liu⁶, Adão Soares Antunes Neto⁷, Leandro Ricardo de Aquino Santos⁸, Glauber Coutinho Eliazar⁸, Márcio Antônio Ferreira Arantes Júnior⁸

DOI: 10.5935/2238-3182.20140037

RESUMO

¹ Médico Patologista clínico. Mestrado em Ciências da Saúde – área Saúde da Criança e do Adolescente. Professor Substituto do Departamento de Propedêutica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica Pediatra Gastroenterologista. Doutoranda em Saúde da Criança e do Adolescente. Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Pediatra e Gastroenterologista Pediátrica. Doutora. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁴ Pediatra e Gastroenterologista Pediátrica. Doutor Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁵ Médico Gastroenterologista e pediatra. Doutorado em Ciências da Saúde - área Saúde da Criança e do Adolescente. Professor Associado I do Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁶ Médica Gastroenterologista e pediatra. Doutoranda na área de Saúde da Criança e do Adolescente. Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁷ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG. Bolsista de iniciação científica pelo CNPq. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁸ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia caracterizada pela intolerância permanente ao glúten desencadeada por mecanismos autoimunes nos indivíduos geneticamente predispostos. A DC com seu quadro clínico típico e principalmente atípico tem se mostrado mais frequente do que se imaginava. Seu diagnóstico é baseado em suspeita clínica, exames sorológicos e biópsia intestinal. Devido à evolução dos marcadores sorológicos e revisão dos critérios diagnósticos, discute-se sobre a real necessidade da realização da biópsia intestinal em casos selecionados. O tratamento da DC continua sendo a dieta isenta de glúten.

Palavras-chave: Doença Celíaca/diagnóstico; Doença Celíaca/terapia; Testes Sorológicos Glutaminase; Glutens; Dieta Livre de Glúten.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an enteropathy characterized by permanent intolerance to gluten triggered by autoimmune mechanisms in genetically predisposed individuals. The frequency of CD, with its typical clinical condition and mainly atypical, has been higher than expected. Its diagnosis is based on clinical suspicion, serologic tests, and intestinal biopsy. The evolution of the knowledge about serological markers and revision of the diagnostic criteria prompts questions about the real need of intestinal biopsy in selected cases. The treatment of CD remains the gluten-free diet.

Key words: Celiac Disease/diagnosis; Celiac Disease/therapy; Serologic Tests; Glutaminase; Glutens; Diet, Gluten-Free.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia caracterizada pela intolerância permanente ao glúten, fração proteica encontrada no trigo, cevada e centeio. É desencadeada por mecanismos autoimunes nos indivíduos geneticamente predispostos. As manifestações clínicas e as alterações histológicas regridem com a retirada do glúten da dieta.¹

Tem se tornado evidente que a doença celíaca ocorre mais frequentemente do que se pensava. Sua apresentação clínica característica, com os pacientes apresentando diarreia crônica, distensão abdominal, eversão de cicatriz umbilical, atrofia da musculatura glútea, irritabilidade, cabelos secos e quebradiços, vem sendo suplantada pelos casos em que o paciente apresenta manifestações clínicas variadas, inclusive sem sintomas gastrintestinais e mesmo pacientes completamente assintomáticos. A doença pode se

Instituição:
Departamento de Pediatria da Faculdade de
Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor Correspondente:
Shinfay Maximilian Liu
Email: shinfayliu@gmail.com

apresentar apenas com atraso do crescimento, anemia ferropriva ou queixas inespecíficas como discreta distensão abdominal ou flatulência. Há também associação com outras doenças como diabetes *mellitus* tipo 1, epilepsia, trissomia do cromossomo 21, baixa estatura, hepatite crônica, lúpus eritematoso sistêmico, deficiência de IgA, entre outras.^{2,7} Existe também aumentada prevalência de DC entre familiares de pacientes com DC. A incidência varia de acordo com o grau de parentesco, sendo 70% em gêmeos monozigóticos, 10% em familiares de primeiro grau e 2,5% nos de segundo grau.⁸

O diagnóstico da DC é baseado em suspeita clínica, exames sorológicos e biópsia intestinal. Atualmente discute-se sobre os critérios diagnósticos e a real necessidade da realização da biópsia devido aos avanços dos marcadores sorológicos para a doença.⁹ Anticorpos anti-gliadina convencional (AGA) e antiendomísio (EmA) foram amplamente utilizados até meados da década de 1990, tendo seu uso reduzido com a identificação do autoantígeno transglutaminase tecidual (tTG), capaz de induzir a produção de anticorpos IgA e IgG específicos, relacionados à exposição dietética ao glúten. Recentemente, com a descoberta de anticorpos para o peptídeo gliadina deaminada (DPG), que apresenta mais sensibilidade e especificidade que o AGA, aumentou-se o número de marcadores sorológicos de alta performance. Os exames de biologia molecular (HLA DQ 2 e DQ8) também têm sido utilizados e são uma importante ferramenta para a exclusão da DC ou para tornar o diagnóstico pouco provável quando ambos são negativos.¹⁰

O tratamento para DC é a dieta isenta de glúten. A adesão à dieta e a recuperação da mucosa intestinal parecem prevenir as complicações associadas, como osteopenia, osteoporose, infertilidade, doenças malignas e alterações do crescimento.¹¹

OBJETIVO

Rever as manifestações clínicas típicas e atípicas, as recomendações para o diagnóstico da doença celíaca, entender a importância de cada método diagnóstico nessa situação e tratamento da DC.

MÉTODOS

Revisão bibliográfica no PUBMED de publicações científicas de 2007 a 2013 e artigos historicamente relevantes com os termos: doença celíaca, marcador

sorológico, biópsia intestinal, glúten, antiendomísio, transglutaminase tecidual e gliadina.

EPIDEMIOLOGIA

A DC com seu quadro clínico típico e principalmente atípico tem se mostrado mais frequente do que se imaginava na população geral. Rastreamentos sorológicos na população da Europa, América do Sul, Austrália e Estados Unidos mostram incidência de aproximadamente 0,5 a 1%.¹²

No Brasil, são poucos os trabalhos realizados em crianças que abordam os aspectos epidemiológicos, clínicos ou laboratoriais da DC. Há falta de padronização da técnica nos laboratórios de rotina e indefinição da acurácia dos testes sorológicos como triagem dos pacientes a serem submetidos à biópsia jejunal. Estima-se que cerca de um a cada 474 adultos e uma a cada 184 crianças apresentem DC não diagnosticada no Brasil.¹³ Gandolfi *et al.* encontraram prevalência de 1:681 em doadores de sangue em Brasília-DF. Em 2005, Patresi *et al.* encontraram incidência de 2,11:1.000 para adultos e de 5,44:1.000 para crianças de um a 14 anos, concluindo que a DC não é uma doença rara no Brasil.¹⁴

FISIOPATOLOGIA

O glúten ingerido por indivíduos geneticamente predispostos determina uma resposta inflamatória na mucosa do intestino. A transglutaminase tecidual, presente na mucosa intestinal, retira radicais amina das moléculas de glutamina do glúten transformando-os em ácido glutâmico. Este possui afinidade pelas moléculas DQ2 e DQ8, presentes na superfície de células apresentadoras de antígenos. A formação desse complexo induz alterações fenotípicas em várias células envolvidas na resposta imune, responsável pelas alterações intestinais e sistêmicas da doença. No intestino pode ocorrer a atrofia das vilosidades intestinais e, conseqüentemente, má-absorção de nutrientes.¹⁵

A susceptibilidade da DC está fortemente ligada à expressão das moléculas DQ2 e DQ8 do complexo de histocompatibilidade principal na superfície de células apresentadoras de antígenos leucocitários humanos. Recentemente têm sido citados outros marcadores para DC além do DQ2 e DQ8.¹⁵

O conhecimento da fisiopatologia da DC tem crescido nos últimos anos. Novos conhecimentos dos fenômenos imunes, inflamatórios têm sido importante nos avanços da abordagem da doença.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DC possui clínica variada relacionada à intensidade, extensão e localização do processo inflamatório no intestino. Outros fatores que influenciam essa diversidade clínica são sensibilidade individual ao glúten, quantidade de glúten na dieta, época da sua introdução e efeito protetor do aleitamento materno. Todos esses fatores associados contribuem para a diversidade de manifestações clínicas. Atualmente os quadros atípicos têm se mostrado mais frequentes que a forma clássica da doença.¹⁵

As manifestações clínicas típicas de DC incluem sintomas gastrointestinais de má-absorção como diarreia, esteatorreia, distensão abdominal, diminuição da musculatura glútea, perda de peso e deficiência de nutrientes ou vitaminas.¹⁶ As formas atípicas incluem as manifestações extraintestinais, como dermatite herpetiforme, defeitos no esmalte dentário, osteoporose, baixa estatura, atraso puberal, infertilidade, anemia por deficiência de ferro refratária a tratamento, deficiência não explicada de ácido fólico, B12, doenças neurológicas ou alterações comportamentais, artrite e doenças hepáticas. Algumas vezes esses pacientes podem apresentar manifestações gastrointestinais ausentes ou discretas que são suplantadas pela clínica das manifestações extraintestinais.^{15,16}

Existem também grupos especiais de pacientes que são assintomáticos ou oligossintomáticos, mas apresentam sorologia positiva. São classificados como tendo DC silenciosa, se a histologia também for alterada, ou DC potencial ou latente, caso não haja alterações histológicas. Em ambas as situações esses pacientes poderão apresentar sintomas e/ou evolução do quadro se o consumo de glúten continuar. Nesses casos, os pacientes devem ser acompanhados, mas a dieta com glúten não deve ser suspensa até a confirmação histológica da doença.¹⁶

Outro grupo especial são os indivíduos com predisposição genética para DC. São aqueles com síndrome de Down, Williams, Turner, diabetes tipo 1, deficiência de IgA seletiva, tireoidite, hepatite autoimune e os familiares de pacientes com DC. É indicada a triagem sorológica mesmo quando assintomáticos.^{16,17}

DIAGNÓSTICO

A diversidade clínica, histológica e imunológica, aliada à associação ou não com outras doenças, corrobora a concepção da natureza poligênica da doença.¹⁸ Os quadros assintomáticos ou oligossintomáticos fazem com que o diagnóstico da doença seja tardio.

O diagnóstico da doença celíaca é realizado pela clínica exibida pelo paciente e pelos exames laboratoriais e confirmado pela histologia da mucosa intestinal. A *European Society for Paediatric, Gastroenterology and Nutrition* (ESPGHAN) revisou recentemente (2012) os critérios diagnósticos da DC com base nas mudanças dos marcadores sorológicos da DC.¹⁰

Em criança e adolescentes sintomáticos, a sorologia (antitransglutaminase tecidual da classe IgA) deverá ser realizada em uso de dieta com glúten. Caso não seja conhecida a deficiência de IgA, a dosagem desta deverá ser feita nesse momento. Se a deficiência for confirmada, pelo menos uma dosagem de anticorpo IgG específica para DC deverá ser realizada. Nos pacientes com idade inferior a dois anos e sintomáticos, a dosagem da anti gliadina deaminada deve ser solicitada caso as outras sorologias sejam negativas. A não realização de rotina desse marcador nos laboratórios limita seu uso. Os pacientes com sorologia positiva deverão ser encaminhados para biópsia intestinal para confirmação diagnóstica. A realização da biópsia também deverá ser considerada quando existe suspeita clínica evidente, mesmo se a sorologia for negativa. A realização do HLA DQ poderá ser útil nesses casos. A positividade reforça o diagnóstico e o resultado negativo de ambos (DQ2 e DQ8) exclui ou torna o diagnóstico pouco provável.¹⁰

A biópsia intestinal poderá ser dispensável em casos selecionados de acordo com as novas recomendações da ESPGHAN. Se os anticorpos anti-tTG da classe IgA tiverem títulos muito elevados (mais de 10 vezes o limite superior do valor de referência em pacientes sintomáticos), a biópsia é dispensável. Nesses casos, é recomendada a realização do HLA para reforçar o diagnóstico sem biópsia. A realização de antiendomísio em uma segunda amostra de sangue também é recomendada pela ESPGHAN para confirmar esse diagnóstico. Já nos pacientes assintomáticos, mas com alto risco de DC, tanto a sorologia como a histologia são necessárias.¹⁰

O diagnóstico precoce da doença é fundamental, já que o início do tratamento adequado diminui o risco de possíveis complicações que podem ocorrer naquelas não tratadas, como linfoma intestinal, osteoporose, infertilidade, baixa estatura, entre outras.¹⁹

As possíveis complicações independem da forma de apresentação da doença e os marcadores sorológicos têm tido importante papel no reconhecimento desses casos. Temos visto também muita dificuldade para a confirmação do diagnóstico da DC, já que muitos pacientes são colocados em dieta isenta de glúten sem ter ainda a confirmação histológica. Além disso, algumas vezes a histologia deixa dúvidas, sendo observada apenas linfocitose intraepitelial. E esses pacientes são prontamente taxados de doentes. Sendo assim, a comparação dos resultados sorológicos com a biópsia se torna muito importante para o diagnóstico correto da doença.

EXAMES LABORATORIAIS _____

O diagnóstico da DC tem mudado nos últimos anos com o aprimoramento das sorologias específicas para a doença. Uma compreensão das particularidades de cada uma delas é fundamental na condução diagnóstica da DC.

ANTICORPO ANTIGLIADINA _____

O anticorpo anti gliadina (AGA) bruta não tem sido mais recomendado, devido à sua reduzida sensibilidade e especificidade diagnósticas.¹⁰ A gliadina é um componente da proteína do glúten presente no trigo, sendo utilizada como antígeno para detectar anticorpos anti gliadina no soro de pacientes com DC. De maneira geral, a AGA IgA possui mais acurácia que a AGA IgG, no entanto, ainda baixa em relação à EmA e anti tTG, com muitos resultados falso-positivos. Deve-se considerar que títulos elevados tornam a AGA mais específica para DC.²⁰⁻²²

ANTICORPO ANTIENDOMÍCIO _____

O anticorpo antiendomísio (EmA) é um dos testes mais específicos para o diagnóstico sorológico da DC, com acurácia equivalente à da anti tTG.^{23,24} Porém, é mais caro do que a anti tTG e necessita de equipamentos específicos como microscópio de fluorescência e profissionais treinados para a leitura das lâminas.²⁵ Considerando-se o diagnóstico em Pediatria, deve-se lembrar de que o EmA é menos frequente em crianças menores de dois anos.^{20, 26,27}

ANTICORPO ANTITRANSGLUTAMINASE TECIDUAL _____

Os anticorpos anti tTG são direcionados contra a enzima tecidual transglutaminase, que se constitui no autoantígeno característico da DC. Essa enzima possui papel essencial em estimular a resposta imune contra o glúten.²⁸ Concentrações elevadas de anti tTG são altamente sensíveis e específicas para DC e possuem correlação direta com o grau de atrofia vilositária.²⁹ Outros estudos demonstraram a associação consistente de altos títulos de anti tTG IgA e achados característicos à biópsia, classificados como Marsh 3. Em seu *guidelines* mais recentemente divulgado, a ESPGHAN considera redundante e desnecessária a realização de biópsia intestinal em pacientes sintomáticos com títulos de anti tTG acima de 10 vezes do limite superior da normalidade.^{10,30} No entanto, valores baixos e/ou limítrofes podem ser encontrados em outras condições que não a DC, como inflamações, câncer, doenças autoimunes, doenças hepáticas, psoríase e infecções. Em estudo de metanálise, o teste anti tTG IgA foi proposto, então, como teste inicial para DC, sendo junto à detecção de EmA os melhores exames laboratoriais para predizer DC.³¹ A ressalva a ser feita em relação a tal exame relaciona-se aos pacientes com deficiência de IgA, o que ocorre em cerca de 1,7-2,6% dos pacientes com DC, podendo gerar resultados falso-negativos. Por isso, sempre deve ser realizada a dosagem de IgA sérica total e, quando necessário, devem ser dosados os anticorpos do tipo IgG, que possuem menos sensibilidade e especificidade.²⁹

ANTICORPO ANTIGLIADINA DEAMINADA

O teste da anti gliadina deaminada (antiDPG) substituiu o uso da AGA para diagnóstico de DC nos últimos anos, por sua melhor performance.³⁰ Porém, apenas cerca de 80% dos pacientes com DC são positivos para o teste. Além disso, esses anticorpos estão presentes em outras condições que não a DC. A antiDPG parece ter utilidade para excluir a possibilidade de DC.^{29,30} Em estudo com 149 pacientes com DC e 119 controles, a determinação de anticorpos antiDPG mostrou-se bastante superior ao teste com AGA, com sensibilidade de 85% e especificidade de 92%, quando mensurada a concentração sérica a partir de IgG, contra sensibilidade de 79% e especificidade de 68%

da anti gliadina bruta.³⁰ Os valores preditivos positivo e negativo foram os valores da anti gliadina bruta. Quando o teste foi realizado a partir da determinação dos níveis de IgA, a sensibilidade foi de 78% para anti DPG e 61% para a anti gliadina bruta, com especificidade e valor preditivo positivo ainda elevado, na faixa de 97%. Tal superioridade do anti DPG permite recomendar o seu uso em detrimento da mensuração da AGA.³⁰

Apesar da baixa acurácia diagnóstica do teste em relação aos outros quando relacionada à IgA, futuros estudos poderão indicar se a especificidade relativamente alta do teste com IgG auxiliará na detecção da DC em indivíduos com deficiência de IgA.³¹

BIOLOGIA MOLECULAR

A DC está relacionada à presença do antígeno de histocompatibilidade humana (HLA) classe II, codificada pelos genes DQ2 e/ou DQ8 do cromossomo 6, presente em mais de 95% dos pacientes celíacos. Cerca de 90 a 95% dos pacientes com DC possuem a combinação de alelos HLA-DQA1*0501 e HLA-DQB1*0201, na configuração cis ou trans, que codificam o heterodímero DQ2. Os pacientes DQ2 negativos possuem HLA-DQA1*0301 e DQB1*0302, que codificam o heterodímero DQ8. Estes heterodímeros são responsáveis pela apresentação do peptídeo de gliadina (antígeno), que é formado após a ação da enzima tTG, e pelo posterior desencadeamento do processo patogênico da doença. Estudos recentes demonstraram a existência de marcadores genéticos não HLA-DQ2 e DQ8 em pacientes com DC, porém esses genes parecem contribuir para a predisposição genética da doença em graus variados e ainda pouco estabelecidos.³²

A determinação do HLA DQ2 e DQ8 é uma ferramenta útil para excluir a DC ou tornar o diagnóstico pouco provável e deve ser solicitado quando o diagnóstico não está bem definido ou em casos em que a biópsia intestinal não será realizada para reforçar o diagnóstico.¹⁰

BIÓPSIA

A análise histológica permanece ainda como padrão-ouro no diagnóstico de DC, apesar do desenvolvimento recente dos novos testes sorológicos de maior sensibilidade e especificidade. Devem ser realizadas para a confirmação da enfermidade nos seguintes casos:

- suspeita clínica e sorologia positiva;
- pacientes de risco com sorologia positiva identificados pela busca ativa;
- suspeita clínica forte mesmo com sorologia negativa.^{10,15,33,34}

De acordo com as novas recomendações da ESPGHAN, a biópsia poderá ser dispensada em caso de suspeita clínica em que os anticorpos anti tTG da classe IgA tiverem títulos superiores a 10 vezes o limite. É recomendada a realização do HLA para reforçar o diagnóstico sem biópsia.¹⁰

A biópsia também poderá não ser necessária nos casos com dermatite herpetiforme se o diagnóstico é baseado na detecção de depósitos granulares de IgA na derme à imunofluorescência. Nessa situação, de fato, um dano intestinal dependente do glúten está sempre presente e dieta livre de glúten levará à resolução do quadro dermatológico.³³ É estimado que essas novas recomendações permitam a redução de 20-30% da necessidade de biópsias intestinais.³⁵

As biópsias que os patologistas recebem hoje em dia são obtidas por meio de exame endoscópico, o que permite a exploração de outros sítios do trato gastrointestinal, além de obtenção de material de locais suspeitos. Recomenda-se a retirada de cinco fragmentos: um do bulbo e pelo menos quatro fragmentos da segunda porção do duodeno.¹⁰ Os fragmentos devem ser posicionados em filtros de acetato de celulose e corados com hematoxilina e eosina. A associação com Alcian Blue-PAS é uma possibilidade e permite o acesso a todos os elementos morfológicos necessários.³³

Baseado na presença de uma ou mais lesões elementares, a histopatologia da DC é subdividida em diferentes categorias diagnósticas, de acordo com a classificação de Marsh: tipo 1 ou lesão infiltrativa, que possui vilos arquiteturalmente normais (razão vilos/criptas 3:1) e aumento do número de linfócitos T intraepiteliais (LIE, mais de 25-30 por 100 células epiteliais); tipo 2 ou lesão hiperplásica, que se diferencia da lesão tipo 1 pela hiperplasia dos elementos glandulares (aspecto regenerativo dos elementos glandulares destacado pela reduzida atividade mucífera e aumento do número de mitoses); tipo 3 ou lesão destrutiva, que também é caracterizada pelo número aumentado de LIE, mas apresenta, além disso, graus variáveis de atrofia dos vilos associada à hiperplasia das criptas glandulares e redução da altura da superfície dos enterócitos, com bordas em escova irregulares e algumas vezes vacúolos citoplasmáticos.³³

A classificação de Marsh foi posteriormente modificada por Oberhuber *e colaboradores* pois qualquer grau de atrofia era classificado em um mesmo tipo, o três. A lesão infiltrativa foi, então, subdividida em: 3a - atrofia leve dos vilos; 3b - atrofia moderada dos vilos; 3c - atrofia total dos vilos, sendo que todas as três formas possuem aumento patogênico dos LIEs. Por fim, foi feita uma simplificação por Corazza e Villanacci que incorpora a classificação de Marsh e Oberhuber em três categorias principais: não atrófico (padrão A) e atrófico (padrão B), sendo este subdividido em B1 – a razão vilos/criptas menor que 3:1 com vilos detectáveis – e B2 com mucosa plana, i.e., parcial e total atrofia dos vilos. Lesões A são caracterizadas por arquitetura dos vilos normais e mais de 20-25 LIEs por 100 enterócitos.³⁴

Como um dos pontos-chave do diagnóstico de DC é o número de LIEs, é recomendada análise imuno-histoquímica, especialmente nas formas iniciais. Isso é justificado pelo fato dos LIEs serem linfócitos T CD3 e CD8 positivos. Além disso, outro ponto que merece atenção é a baixa especificidade da duodenose linfocítica, achado também associado a *Helicobacter pylori*, enterite viral, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, drogas, doenças autoimunes e outras enfermidades, como alergia alimentar.^{33,34}

Quando os resultados sorológicos são consistentes com os da biópsia intestinal, o médico está apto

a fazer o diagnóstico de DC. Este é confirmado em média após 12 meses, caso haja resolução dos sintomas clínicos e negatização da sorologia com dieta livre de glúten.³³

A realização do desencadeamento com glúten não é necessário na maioria dos casos. Mas deve ser realizado em casos selecionados em que exista dúvida no diagnóstico inicial. A idade inferior a dois anos não representa obrigatoriedade para o desencadeamento, com exceção do diagnóstico feito sem sorologia alterada nessa faixa etária.¹⁰

O fluxograma para diagnóstico de DC é apresentado na Figura 1.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da DC é vasto, principalmente considerando-se as manifestações atípicas da doença. Outras causas de diarreia crônica devem ser lembradas no diagnóstico, como: alergia alimentar, intestino irritável, intolerância à lactose, hiperproliferação bacteriana, doença inflamatória, giardíase e outras. Além disso, a DC deve ser lembrada na investigação de outras manifestações, como baixa estatura, osteoporose, anemia ferropriva refratária ao tratamento, deficiência de ácido fólico e B12 sem causa aparente e infertilidade.¹⁵

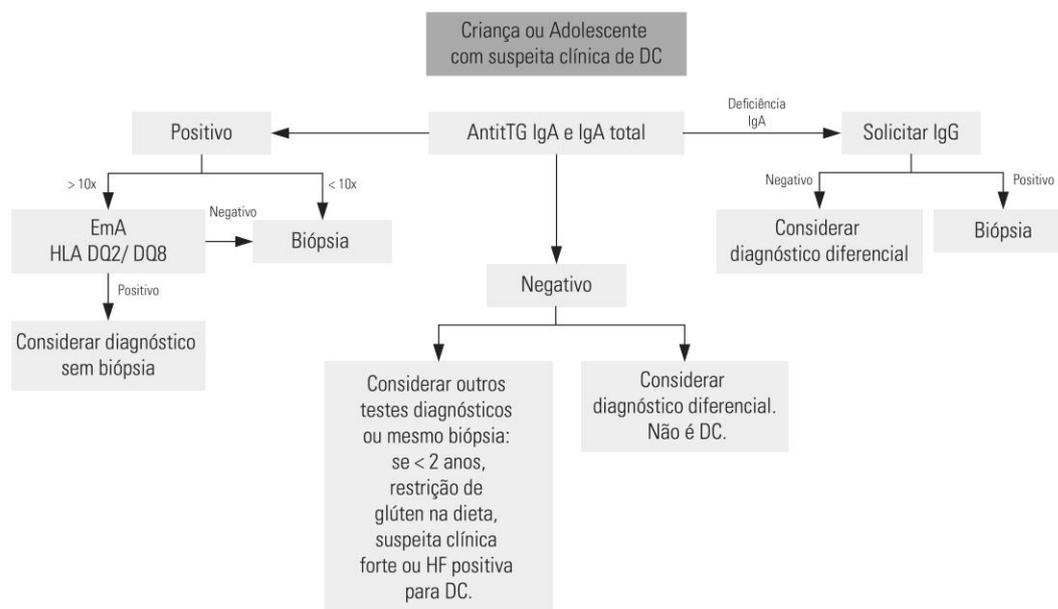


Figura 1 - Fluxograma para diagnóstico de DC.

A correlação clínica, sorológica e histológica são peças fundamentais no diagnóstico correto da DC, sendo muitas vezes necessário o auxílio do especialista gastroenterologista.

TRATAMENTO

O único tratamento disponível até o momento para DC é a dieta isenta de glúten. Essa exclusão deverá ser permanente e definitiva. Na maioria dos pacientes, a isenção do glúten é suficiente para melhora dos sintomas e prevenção das complicações da DC. A dieta deverá ser orientada apenas após a definição do diagnóstico, que muitas vezes inclui a realização da biópsia intestinal.¹⁵

Em crianças pequenas com casos graves poderá ser necessária inicialmente uma dieta sem glúten e sem lactose, devida a uma intolerância temporária desse carboidrato até o restabelecimento da mucosa intestinal. Também deverá ser avaliada a reposição de alguns micronutrientes nos pacientes cronicamente sintomáticos.^{10,15}

O paciente e toda a família deverão ser orientados sobre a dieta, leitura de rótulos dos alimentos e alternativas de substituição dos ingredientes das receitas habitualmente usadas no domicílio. A exclusão da ureia, apesar de não conter glúten, deverá ser orientada pelo risco de contaminação. A consulta com nutricionista é recomendada. O apoio das associações de pacientes celíacos também deverá ser orientado como forma de aprendizado. Em Minas Gerais existe a Associação dos Celíacos do Brasil- Minas Gerais (ACELBRA- MG).

SEGUIMENTO

Os pacientes com diagnóstico de DC devem ser acompanhados periodicamente. O seguimento das manifestações clínicas e do crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes é fundamental. A monitorização da adesão à dieta também deverá ser avaliada e incentivada em toda a consulta.

A realização da sorologia (antitransglutaminase) deverá ser realizada após seis meses do diagnóstico para verificação do seu declínio, adesão e resposta ao tratamento. A negatificação da sorologia deverá ocorrer após 12 meses. Caso não haja melhora clínica e/ou declínio da sorologia, deverá ser avaliada transgressão da dieta, doença celíaca refratária e avaliação dos diagnósticos diferenciais da doença.^{10,15} Posteriormente,

te, nos pacientes assintomáticos, a sorologia deverá ser realizada anualmente além do seguimento clínico.¹⁵

Pacientes com fatores de risco para DC (parentes de primeiro grau de celíacos, diabetes tipo 1, síndrome de Down, Turner, Williams, deficiência de IgA, tireoidite e hepatite autoimune) devem ser seguidos. A realização do HLA DQ2 e DQ8, se possível, permite tornar a DC improvável caso seja negativa. Nesse caso, não será necessário seguimento sorológico. Caso a realização desses exames não seja possível ou caso o paciente seja HLA DQ 2 ou DQ8 positivo, o seguimento sorológico se faz necessário e não deve ser realizado antes dos dois anos de idade. Caso se constate alteração na sorologia, a biópsia se faz necessária para determinação diagnóstica da DC. Se a sorologia for negativa, a repetição dos exames é recomendada.¹⁰

CONCLUSÃO

Atualmente há aumento do número de casos de DC diagnosticados em todo o mundo, refletindo em taxas de prevalência bem mais altas que as anteriormente descritas na literatura. O diagnóstico das formas atípicas da doença tem contribuído para esse aumento e a evolução do diagnóstico sorológico tem sido determinante nesse aspecto. As novas recomendações da ESPGHAN enfatizam esse aspecto, tornando a biópsia dispensável em alguns casos. Entretanto, a escolha do exame sorológico ideal para a suspeita diagnóstica depende de muitas variáveis, como a idade do paciente, o custo e disponibilidade do exame e a familiaridade do laboratório de apoio com a metodologia escolhida, além de estudos de performance do teste na população em questão.

A dieta sem glúten permanece como única abordagem terapêutica possível, sendo capaz de reverter os sintomas e prevenir as complicações da DC. O acompanhamento clínico e sorológico dos celíacos continua sendo importante e fundamental no seguimento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Papadopoulos GK, Wijmenga C, Koning F. Interplay between genetics and the environment in the development of celiac disease: perspectives for a healthy life. *J Clin Invest.* 2001 Nov; 108(9): 1261-6.
2. Calvani M Jr, Parisi P, Guaitolini C, Parisi G, Paolone G. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr.* 2001 May; 160(5):288-92.

3. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, *et al.* Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1998; 101(2):272-5.
4. Rosenbach Y, Dinari G, Zahavi I, Nitzan M. Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986 Jan; 25(1):13-6.
5. Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, Siles S, García E, Nos *Pet al.* Adult celiac disease and hepatopathy. *Rev Esp Enferm Dig*. 1991 Mar; 79(3):197-200.
6. Braester A, Varkel Y, Horn Y. Malabsorption and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1989 Aug; 149(8):1901.
7. Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1992 May; 27(5):367-71.
8. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Aug; 55(2):205-8.
9. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990 Aug; 65(8):909-11.
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan; 54(1):136-60.
11. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Mar; 26(2):116-22.
12. Walker MM, Murray JA. An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology*. 2011 Aug; 59(2):166-79.
13. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, *et al.* Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jul; 38(7):747-50.
14. Pratesi R, Gandolfi L. Celiac disease: a disease with many faces. *J Pediatr*. 2005 Sep-Oct; 81(5):357-8.
15. Santos DRD, Machado APL, Silva LR. Doença Celíaca. *In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria. Barueri-SP: Manole; 2012. p. 359-405.*
16. Hill I, Dirks M, Liptak G, Colletti R, Fasano A, Guandalini S, *et al.* Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40(1):1-19.
17. Ribes-Koninckx C, Mearin ML, Korponay-Szabó IR, Shamir R, Husby S, Ventura A, *et al.* Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan; 54(1):15-9.
18. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease—effect of a gluten free diet. *Gut*. 1989 Mar; 30(3):333-8.
19. Volta U, Lenzi M, Lazzari R, Cassani F, Collina A, Bianchi FB, *et al.* Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and a micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut*. 1985 Jul; 26(7):667-71.
20. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, *et al.* Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1991; 66(8):941-7.
21. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterol*. 2005 Apr; 128(4):S1-9.
22. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy*. 1994; 49(8):593-7.
23. Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut*. 1994; 35(6):776-8.
24. Volta U, Molinaro N, de Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. *Dig Dis Sci*. 1995; 40(9):1902-5.
25. Hill ID. Management of celiac disease in childhood and adolescence: unique challenges and strategies. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006 Sep; 9(5):399-408.
26. Pittschieler K, Ladinser B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr Suppl*. 1996; 412(1):42-5.
27. Kumar V, Lerner A, Valeski JE, Beutner EH, Chorzelski TP, Rossi T. Endomysial antibodies in the diagnosis of celiac disease and the effect of gluten on antibody titers. *Immunol Invest*. 1989 Jan-May; 18(1-4):533-44.
28. Mubarak A, Wolters VM, Gmelig-Meyling FH, Ten Kate FJ, Houwen RH. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2012 Aug 28; 18(32):4399-403.
29. Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell I, Planas R, Cabre E, Ojanguren I, *et al.* Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47:308-313.
30. Bürgin-Wolff A, Mauro B, Faruk H. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC Gastroenterol*. 2013 Jan 23; 1:13-9.
31. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, *et al.* ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb; 54(2):229-41.
32. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, *et al.* Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterol*. 2009; 137:834-40.
33. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011 Mar; 43(4):S385-95.
34. Walker MM, Talley NJ. Clinical value of duodenal biopsies—beyond the diagnosis of coeliac disease. *Pathol Res Pract*. 2011 Sep 15; 207(9):538-44.
35. Kneepkens CM, von Blomberg BM. Clinical practice: coeliac disease. *Eur J Pediatr*. 2012 Jul; 171(7):1011-21.

3 – OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a prevalência de casos positivos e a performance dos diferentes marcadores sorológicos de DC disponíveis no mercado como métodos de triagem para DC em pré-escolares, escolares e adolescentes assintomáticos e sem fatores de risco para DC atendidos em um serviço hospitalar público terciário.

Objetivos específicos

- Avaliar a positividade dos marcadores sorológicos de DC na população estudada.
- Correlacionar os resultados obtidos por sorologia com o método padrão ouro (endoscopia digestiva alta com biópsia).
- Avaliar se algum dos marcadores estudados seria adequado para triagem/rastreio populacional para DC.

4 - PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal de 411 crianças e adolescentes abordadas durante o tempo de espera na coleta ambulatorial do Laboratório Central do HC-UFMG no período de 2008 a 2011, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em 29 de agosto de 2007, ETIC número 293/07 (Anexo A).

Foram incluídas todas as crianças e adolescentes de 1 até 17 anos de idade, sem sintomas gastroenterológicos, que aceitaram participar do estudo após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B) e preenchimento de questionário estruturado para coleta de dados clínicos (Anexo C) constituindo-se uma amostra de conveniência. A coleta laboratorial já fazia parte da rotina dos pacientes. Foram excluídos pacientes que apresentavam diagnóstico de doença celíaca ou casos desta na família; sintomas e queixas gastrointestinais ou doenças do aparelho digestivo; atendimento realizado em ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica; e patologias relacionadas a DC.

Além dos marcadores sorológicos, as variáveis analisadas foram: gênero, idade, procedência, aleitamento materno, idade de introdução do glúten e dados sócio econômicos.

4.1 Coleta de sangue

Amostras de sangue venoso periférico foram colhidas de cada participante para estudo de marcadores sorológico para DC. Estas amostras de sangue foram obtidas durante a coleta de exames laboratoriais de rotina solicitados no acompanhamento ambulatorial do paciente. Foram necessários 5,0 mL de amostra de sangue em tubo seco para separação do soro, separado em dois frascos devidamente identificados e congelados a -20°C.

4.2 Critérios de inclusão: pré escolar, escolar e adolescente, atendido no HC, sem diagnóstico de doenças e/ou queixas gastrointestinais (dor abdominal recorrente, diarreia ou constipação crônica e má absorção), sem diagnóstico de DC prévio ou familiar de primeiro grau, sem doenças sabidamente associadas com DC como DM tipo 1, dermatite herpetiforme, LES, tireoidite autoimune, epilepsia, trissomia do cromossomo 21, Síndrome de Turner, hepatopatia crônica; sem relato de anemia por deficiência de ferro, deficiência de ácido fólico, vitamina B12 e/ou vitamina D, neuropatias e doenças neurológicas, sem relato de baixa estatura, infertilidade, osteoporose, úlceras aftosas ou desnutrição.

4.3 Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial foi realizada no Laboratório de Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG. As amostras foram analisadas no período de 2011 a 2012 para os marcadores AGA, anti tTG IgA, anti DPG IgA e IgG. A determinação dos anticorpos AGA foi realizada pela técnica de ELISA, segundo Volta *et al*¹ modificada. A determinação dos anti tTG IgA foi realizada pela técnica de ELISA, segundo Dietrech *et al*^{2,3} modificada, utilizando-se *Kit* QUANTA Lite h-tTG IgA ELISA, INOVA Diagnostics Inc. (San Diego, Califórnia). A determinação dos anti DPG IgA e IgG foi realizada pela técnica de ELISA utilizando-se o *Kit* QUANTA Lite Gliadin IgA II e *Kit* QUANTA Lite Gliadin IgG II, INOVA Diagnostics Inc. (San Diego, Califórnia), respectivamente. Valores de pontos de corte para os marcadores sorológicos foram baseados na bula dos *kits* e na literatura.^{1,2,3}

4.4 Avaliação clínica

Os pacientes com resultado positivo para qualquer marcador sorológico de DC pesquisado foram comunicados por telefone e encaminhados a consulta no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica para avaliação clínica por meio de anamnese e exame físico e orientações quanto a necessidade de confirmação da suspeita sorológica por meio de biópsia intestinal (padrão ouro).

4.5 Biópsia

A endoscopia foi realizada no período de 2013 a 2014 pela equipe de Endoscopia Pediátrica no Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG com a obtenção de material no padrão 4/2 (4 amostras de bulbo duodenal e 2 amostras de duodeno distal)⁴. O material obtido foi conservado em formol e a análise dos fragmentos obtidos foi realizada pelo serviço de Patologia da Faculdade de Medicina da UFMG, sendo analisada por 2 patologistas com experiência em DC.

4.5. Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS 17® Inc. (Chicago Illinois). Considerando a população com idade de 0 a 19 anos do Estado de Minas Gerais no censo realizado em 2010⁵, intervalo de confiança de 99%, prevalência na população de 1,5% e erro aleatório de 2%, estimamos uma amostra com n mínimo de 246 crianças.

A análise descritiva, como média, mediana, desvio padrão, intervalos e porcentagens, foi utilizada para caracterizar o grupo estudado sendo as variáveis analisadas: gênero, idade, procedência, aleitamento materno, idade de introdução do

glúten, motivo da indicação de coleta de exame no laboratório. Esses dados foram obtidos através do questionário estruturado (Anexo C) preenchido por alunos de iniciação científica durante a abordagem inicial no Laboratório Central do HC-UFG, sendo os dados obtidos os relatados pelos acompanhantes.

REFERÊNCIAS

1. Volta U, Lenzi M, Lazzari R, Cassani F, Collina A, Bianchi FB, *et al.* Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and a micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut*. 1985 Jul; 26(7):667-71.
2. Dieterich T, *et al.* Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nature Medicine*. 1997; 3(7):797-801.
3. Dieterich T, *et al.* Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of coeliac disease. *Gastroenterology*. 1998; 115:1317-21.
4. Rosa RM, Ferrari MLA, Pedrosa MS, *et al.* Correlation of endoscopic and histological features in adults with suspected celiac disease in a referral center of Minas Gerais, Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2014; 51(49):290-6.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. [internet]. Brasil: IBGE; 2010. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=26&uf=31>. [acesso em 2014 out. 14]

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

ARTIGO ORIGINAL:

Marcadores sorológicos da Doença Celíaca: um estudo comparativo

RESUMO:

Introdução: a Doença Celíaca (DC), também conhecida como intolerância ao glúten, é uma enteropatia do intestino delgado proximal imune mediada desencadeada por um agente externo, o glúten, fração proteica solúvel em álcool encontrada no trigo, centeio e cevada, sendo considerada a causa primária de má-absorção mais frequente em nosso meio. O relato cada vez mais frequente de casos oligosintomáticos e assintomáticos vem questionando a necessidade de realização de testes de *screening* populacional por exames sorológicos. **Materiais e métodos:** trata-se de um estudo transversal com a análise dos marcadores sorológicos para DC antigliadina bruta IgA, antitransglutaminase tecidual IgA e antigliadina deaminada IgA e IgG em 411 pacientes assintomáticos e sem fatores de risco para DC atendidos em um hospital universitário federal. **Resultados:** A antigliadina deaminada IgA teve o maior número de positivos (17), seguido pela antitransglutaminase IgA (7) e antigliadina bruta IgA (7) e antigliadina deaminada IgG (4). Ao todo, vinte e seis pacientes (6,32%) com marcadores sorológicos positivos para DC foram encaminhados para realização de endoscopia digestiva alta com biópsia. Desses, 21 pacientes (5,11%) realizaram o teste padrão ouro para DC e apenas 1 (0,24%) teve resultado sugestivo de DC. **Conclusão:** Os marcadores sorológicos para DC testados e disponíveis no mercado não apresentam performance satisfatória para um possível rastreio ou triagem populacional se utilizados isoladamente. Sugerimos um protocolo de realização de duas etapas, iniciando-se com antigliadina deaminada IgA devido a maior positividade em relação aos demais testes

observado em nosso estudo e realização posterior de antitransglutaminase IgA nos casos positivos. Aqueles pacientes com os dois marcadores testados positivos seriam encaminhados para endoscopia digestiva alta com biópsia para confirmação ou exclusão de DC, reduzindo-se assim a realização de procedimento invasivo nos pacientes com baixa probabilidade de DC.

Palavras chave: Doença Celíaca, gliadina, transglutaminase, gliadina deaminada.

1- INTRODUÇÃO

A Doença Celíaca (DC), também conhecida como intolerância ao glúten, é uma enteropatia do intestino delgado proximal imune mediada desencadeada por um agente externo, o glúten, fração proteica solúvel em álcool encontrada no trigo, centeio e cevada, em indivíduos geneticamente predispostos, sendo considerada a causa primária de má-absorção mais frequente em nosso meio.^{1,2,3,4}

A relação dos sintomas com a ingestão do glúten já está bem definida e ocorre em média após três meses do início da ingestão⁴; e o quadro clássico de DC descrito na literatura envolve diarreia crônica, distensão abdominal, eversão de cicatriz umbilical, atrofia da musculatura glútea, irritabilidade, cabelos secos e quebradiços.^{2,4,5} Sua prevalência é estimada em 1% da população mundial, sendo os casos de pessoas oligossintomáticas e assintomáticas, cada vez mais descritos em estudos que procuram relações entre diversas patologias médicas e DC, e em familiares de paciente celíacos. Por outro lado, diversos estudos demonstram quadros atípicos de DC com pacientes oligossintomáticos ou as vezes assintomáticos. Devido a sintomas inespecíficos intestinais e a variedade de formas de apresentação o diagnóstico muitas vezes nem é suspeitado, sendo o paciente algumas vezes diagnosticado erroneamente com síndrome do intestino irritável ou intolerância a lactose.^{4,5,6,7,8,9,10}

Os exames sorológicos tem papel importante no reconhecimento dos pacientes celíacos com manifestações atípicas e nos estudos de associações com diversas entidades clínicas, em especial as autoimunes, como dermatite herpetiforme, *diabetes mellitus* (DM) tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e tireoidite autoimune.^{11,12,13,14,15} Os exames sorológicos disponíveis atualmente incluem a pesquisa de anticorpos antigliadina bruta IgA (AGA) e IgG (AGG), anticorpos antiendomísio IgA (EmA), anticorpos antitransglutaminase tecidual IgA (anti tGT IgA) e anticorpos antigliadina deaminada (anti DPG) IgA e IgG, sendo essas últimas introduzidas recentemente no mercado. Achados característicos de DC na biópsia intestinal, considerado padrão ouro para diagnóstico de DC, incluem atrofia vilositária total ou subtotal, hipertrofia de criptas, aumento acentuado da celularidade da lâmina própria e de linfócitos intraepiteliais.⁴ As amostras podem ser obtidas através de exame endoscópico o que permite a visualização direta da mucosa intestinal e a visualização de algumas alterações macroscópicas que podem sugerir DC. A classificação de Marsh modificada por Oberhuber *et al* é a mais utilizada.^{16,17,18,19}

Fatores genéticos descritos na literatura incluem a forte associação da DC com a presença do antígeno HLA Classe II, codificada pelos genes DQ2 e DQ8, sendo úteis para excluir casos duvidosos, pois tem alto valor preditivo negativo (VPN). Parecem contribuir para a predisposição genética da doença em graus variados e ainda pouco estabelecidos. Sua sensibilidade está entre 90 a 95% e especificidade de apenas 30%. Outros genes ditos não HLA estão sendo descritos atualmente.^{1,20,21}

A DC não tratada é associada a uma maior mortalidade, especialmente pelo risco de desenvolvimento de tumores malignos do aparelho digestivo como linfoma não Hodgkin e câncer gastrointestinal, porém os casos assintomáticos ainda carecem de estudos para compreender seu impacto futuro.^{22,23,24} São poucos os trabalhos realizados

no Brasil que abordam os vários aspectos da DC, sejam eles epidemiológicos, clínicos ou laboratoriais.^{26,26,27,28,29} Há uma falta de padronização da técnica nos laboratórios de rotina e indefinição da acurácia dos testes sorológicos como triagem dos pacientes a serem submetidos à biópsia jejunal em nosso meio. O presente estudo visa avaliar a prevalência de marcadores sorológicos para doença celíaca e a performance dos diferentes testes disponíveis no mercado em pré-escolares, escolares e adolescentes assintomáticos e sem fatores de risco para DC atendidos em um serviço hospitalar público terciário e avaliando um possível exame sorológico para triagem, com menor custo e menos invasivo que a endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia.

2- PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal de 411 crianças e adolescentes abordadas durante o tempo de espera na coleta ambulatorial do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) no período de 2008 a 2011, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFGM) em 29 de agosto de 2007, ETIC número 293/07.

Foram incluídas todas as crianças e adolescentes de 1 ano até 18 anos de idade, , que aceitaram participar do estudo após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido e preenchimento de questionário estruturado para coleta de dados clínicos constituindo-se uma amostra de conveniência. A coleta laboratorial já fazia parte da rotina dos pacientes. Foram incluídos os pacientes, sem diagnóstico de doenças e/ou queixas gastrointestinais (dor abdominal recorrente, diarreia ou constipação crônica e má absorção); sem diagnóstico de DC prévio ou em familiar de primeiro grau; sem doenças sabidamente associadas com DC como DM tipo 1, dermatite herpetiforme, LES, tireoidite autoimune, epilepsia, trissomia do cromossomo 21, hepatopatia crônica;

sem relato de anemia por deficiência de ferro, deficiência de ácido fólico, vitamina B12 e/ou vitamina D, neuropatias e doenças neurológicas; sem relato de baixa estatura, infertilidade, osteoporose, úlceras aftosas ou desnutrição.

Foram excluídos pacientes que apresentavam diagnóstico de doença celíaca ou casos desta na família; sintomas e queixas gastrointestinais ou doenças do aparelho digestivo; atendimento realizado em ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica; patologias relacionadas a DC; e pacientes que não realizaram todos os testes sorológicos previstos no estudo.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS 17® Inc. (Chicago Illinois). Considerando a população com idade de 1 a 19 anos do Estado de Minas Gerais³⁰, intervalo de confiança de 99%, prevalência na população de 1,5% e erro aleatório de 2%, estimamos uma amostra com n mínimo de 246 crianças.

A análise descritiva, como média, mediana, desvio padrão, intervalos e porcentagens, foi utilizada para caracterizar o grupo estudado, sendo as variáveis analisadas: gênero, idade, procedência, idade de introdução e duração do aleitamento materno, idade de introdução do glúten e dados sócio econômicos. Esses dados foram obtidos através do questionário estruturado preenchido por alunos de iniciação científica durante a abordagem inicial no Laboratório Central do HC-UFMG, sendo os dados obtidos os relatados pelos acompanhantes.

A avaliação laboratorial foi realizada no Laboratório de Gastroenterologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG. As amostras foram analisadas no período de 2011 a 2012 para os marcadores AGA, anti tTG IgA, anti DPG IgA e IgG. A determinação dos anticorpos AGA foi realizada pela técnica de ELISA, segundo Volta *et al*³¹ modificada. A determinação dos anti tTG IgA foi realizada pela técnica de ELISA, segundo Dietrecih *et al*^{32,33} modificada, utilizando-se *Kit* QUANTA Lite h-tTG IgA

ELISA, INOVA Diagnostics Inc. (San Diego, Califórnia). A determinação dos anticorpos DPG IgA e IgG foi realizada pela técnica de ELISA utilizando-se o *Kit* QUANTA Lite Gliadin IgA II e *Kit* QUANTA Lite Gliadin IgG II, INOVA Diagnostics Inc. (San Diego, Califórnia), respectivamente. Valores de pontos de corte para os marcadores sorológicos foram baseados na bula dos *kits* e na literatura.

A endoscopia foi realizada pela equipe de Endoscopia Pediátrica do HC-UFGM no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFGM com a obtenção de material no padrão 4/2 (4 amostras de duodeno distal e 2 amostras de bulbo duodenal).¹⁶ O material obtido foi conservado em formol e a análise dos fragmentos obtidos foi realizada pelo serviço de Patologia da Faculdade de Medicina da UFGM por dois patologistas com experiência em DC.

3- RESULTADOS

Os 411 pacientes estudados apresentam as seguintes características: 230 do sexo masculino (55,96%) e 181 do sexo feminino (44,04%). A média de idade foi de 7,12 anos, com mediana de 7 anos (1 a 15 anos), desvio padrão (DP) 3,50; intervalo interquartil 25% e 75% (IQ25%/75%) de 5 anos e 10 anos, respectivamente. Nos pacientes com idade igual ou maior a 2 anos completos, a média de idade foi de 7,4 anos, mediana de 7 anos (2 a 15 anos), DP=3,29; IQ25%/75% de 5 anos e 10 anos, respectivamente. Pacientes com idade inferior a 2 anos completos representaram 2,18% da amostra (9 pacientes), com média de 18,7 meses de vida, mediana de 19 meses (13 a 23 meses), DP=7,15, IQ25%/75% de 16 meses e 23 meses.

O motivo da coleta de exames relatado foram: exames de rotina e para pré-operatórios n=153 (37,22%), doenças hematológicas em acompanhamento n=118 (28,71%), doenças renais em acompanhamento n=65 (15,81%), acompanhamento

endocrinológico n=38 (9,24%) e acompanhamento da infectologia pediátrica n=37 (9,02%). Foram excluídos do estudo todos os pacientes com diagnóstico de anemia, diabetes e baixa estatura. Os pacientes hematológicos em sua maioria realizavam acompanhamento de leucemias e os pacientes em acompanhamento endocrinológico realizavam investigação de sobrepeso.

Aleitamento materno foi relatado por 402 (97,81%) acompanhantes, variando dos 0 a 72 meses de vida, média de 11,9 meses, mediana de 7 meses, DP=12,37 e IQ25%/75% de 3 meses e 18 meses respectivamente. Aleitamento exclusivo foi relatado dos 0 a 12 meses, com média de 4,39 meses, mediana de 4 meses e DP=2,75; IQ25%/75% de 2 meses e 6 meses respectivamente. Idade de introdução do glúten na dieta variou dos 0 a 24 meses, média de 6,26 meses, mediana de 6 meses e DP=3,58. IQ25%/75% de 4 meses e 7 meses respectivamente.

Os dados sócio econômicos mais representativos foram: renda menor ou igual a dois salários mínimos relatado por 351 (85,4%); casa própria 303 (73,7%); água tratada 399 (97,1%); rede de esgoto 363 (88,3%); casa com 5 ou mais cômodos 290 (75,5%); número de habitantes na casa 3 a 5 pessoas 326 (79,3%); residentes na região metropolitana de Belo Horizonte 306 (74,4%).

Os resultados dos marcadores sorológicos de DC independente da idade foram obtidos conforme tabela 1.

Tabela 1: Resultados dos marcadores sorológicos de DC

Resultados isolados	Número de pacientes	Positivos	Negativos
AGA	411	7 (1,70%)	404 (98,30%)
Anti tTG IgA	411	7 (1,70%)	404 (98,30%)
Anti DPG IgA	411	17 (4,14%)	394 (95,86%)
Anti DPG IgG	411	4 (0,97%)	407 (99,03%)
Resultados combinados			
AGA e Anti DPG IgA	411	1 (0,24%)	410 (99,76%)
AGA, Anti DPG IgA e IgG	411	1 (0,24%)	410 (99,76%)
Anti tTG IgA e Anti DPG IgA	411	6 (1,46%)	405 (98,54%)

Dos 411 pacientes do estudo, 26 (6,32%) tiveram pelo menos um marcador sorológico positivo para DC. Os valores obtidos nos testes sorológicos foram baixos, alguns limítrofes e o maior cerca de 2 vezes o ponto de corte. Dezesesseis (61,5%) eram do sexo masculino e 10 (38,5%) do sexo feminino. A média de idade nesse grupo foi de 6,26 anos, mediana de 5,5 anos (2 a 13 anos), DP=3,47, IQ25%/75% 3,25 e 9,5 respectivamente. O motivo da coleta de sangue foi: rotina e pré operatório em 12 (46,15%) pacientes, acompanhamento na hematologia em 5 (19,23%) pacientes, acompanhamento da infectologia pediátrica em 5 (19,23%) pacientes e acompanhamento na nefrologia em 4 (15,39%) pacientes.

Vinte e um pacientes com sorologia positiva realizaram EDA com biópsia para confirmação diagnóstica, esses tinham média de idade de 5,9 anos, mediana de 5 anos (2 a 13 anos), DP=3,21 e IQ25%/75% 3 anos e 8 anos. O motivo da coleta de sangue foi: 10 pacientes em rotina e pré operatório, 5 pacientes em acompanhamento na hematologia, 4 pacientes em acompanhamento na nefrologia e 2 pacientes em acompanhamento na infectologia pediátrica. Um paciente (0,24%) teve resultado

sugestivo na biópsia intestinal, seus dados são: sexo masculino, 10 anos, motivo da coleta: rotina, idade de introdução do glúten: 4 meses.

Os 5 pacientes que não quiseram participar da segunda fase do estudo tinham média de idade de 8 anos, mediana de 7 anos (3 a 13 anos), DP=4,35 e IQ25/75% 5 anos e 12 anos. Três pacientes realizavam acompanhamento na infectologia pediátrica e 2 realizavam exames de rotina. Os resultados dos marcadores sorológicos foram: 2 pacientes com AGA positivo, 2 pacientes com Anti DPG IgA positivo e 1 paciente com Anti tTG IgA e Anti DPG IgA positivos.

Tabela 2: Resultado dos marcadores sorológicos e biópsias (n=21)

Marcadores sorológicos positivos	Biópsia sugestiva	Biópsia negativa
AGA	0	3
Anti tTG IgA	0	1
Anti DPG IgA	0	7
Anti DPG IgG	0	3
AGA e Anti DPG IgA	0	1
AGA, Anti DPG IgA e IgG	0	1
Anti tTG IgA e Anti DPG IgA	1	4

4- DISCUSSÃO

O rastreamento sorológico de doenças já é uma realidade em diversas áreas e situações médicas, como a gravidez e o teste do pezinho.^{34,35} O avanço tecnológico na área da saúde tornou esses exames cada vez mais acessíveis e com ótimo custo benefício para o paciente devido a capacidade de se detectar precocemente alterações

antes de suas manifestações clínicas, o que muitas vezes permite uma intervenção precoce.

Além disso, o rastreamento sistemático em protocolos bem definidos permite avaliar um quantitativo elevado de pessoas de forma não invasiva e com elevado grau de confiabilidade, sendo conveniente para o paciente e para o serviço de saúde.^{36,37,38}

Na DC, a especificidade dos testes sorológicos EmA e anti tTG IgA é sabidamente elevada, apresentando alto valor preditivo positivo (VPP) mesmo em populações de baixo risco,^{39,40,41} enquanto que testes como AGA e AGG apresentam baixo VPP, não sendo mais recomendados na rotina devido ao elevado número de resultados falso-positivos. Testes como anti DPG IgA e anti DPG IgG ainda carecem de estudos mais detalhados.

As pesquisas envolvendo a doença celíaca, em sua maioria, avaliam a utilidade e performance dos marcadores sorológicos em grupos diferenciados de pacientes, familiares e pacientes em risco para DC.^{36,37,38} O presente estudo, por outro lado, avalia tais marcadores em uma população sem fatores de risco para DC e sem história familiar de DC, considerada então uma população de baixo risco. Os dados da população geral sugerem uma maior prevalência na população de origem europeia e menor prevalência na população asiática.^{39,42,43,44} Nos estudos brasileiros e mundiais estima-se 0,5 a 1,5% de pacientes com DC (1:70 a 1:300).^{45,47,48,49,50,51,52}

Na população estudada, observamos uma média de idade de aleitamento materno e aleitamento materno exclusivo inferior ao recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Organização Panamericana de Saúde (OPAS).⁵³ A introdução do glúten na dieta ocorreu com média de 6 meses. Os dados de aleitamento materno e idade de introdução do glúten na dieta foram obtidos através de questionário e de forma

retrospectiva, acreditamos portanto uma interferência do viés de memória nos dados obtidos.

Diversos estudos avaliaram a relação entre a idade de introdução do glúten na dieta. Norris *et al.*⁵⁴ observaram que, tanto na introdução precoce (antes dos 3 meses de idade) quanto na tardia (após os 7 meses de idade), o risco para desenvolvimento de DC em pacientes geneticamente predispostos foi maior se comparado aos pacientes que introduziram o glúten dos 4 aos 6 meses de idade. Estudos observacionais sugerem que o aleitamento materno durante a fase de introdução do glúten na dieta e uma introdução gradual do glúten parecem reduzir o risco de DC.^{55,56,57,58}

A análise isolada de cada um dos marcadores estudados mostrou que a porcentagem de positividade de cada teste foi baixa, variando de 0,97% no anti DPG IgG a 4,14% no anti DPG IgA, o que pode ser explicado pela alta especificidade dos testes sorológicos para DC. Podemos observar que a anti DPG IgA apresentou uma positividade bem maior que os demais marcadores.^{59,60,61,62,63}

Dos 411 pacientes que realizaram todos os testes, vinte e seis (6,32%) tiveram pelo menos um resultado positivo e foram encaminhados para a segunda fase do estudo para realização de EDA com biópsia. Desses 26 pacientes, sete pacientes tiveram dois marcadores positivos (6 com anti tTG IgA e anti DPG IgA; 1 com AGA e anti DPG IgA) e um paciente teve 3 marcadores positivos (com AGA, anti DPG IgA e IgG). Nos pacientes menores de 2 anos, não houveram resultados positivos.

Um paciente dos 21 pacientes teve resultado de biópsia sugestivo de DC, sendo encaminhado para acompanhamento no ambulatório de DC do HC-UFGM. O paciente realizava exame de rotina no laboratório e relatou na anamnese dor abdominal infrequente, geralmente relacionada a ingestão de grandes volumes de alimentos. Negou diarreias recorrentes ou outros sintomas. Seu peso e estatura para idade foram

considerados normais (percentil 70 e 80 respectivamente). Os marcadores positivos foram anti tTG e anti DPG IgA.

No Brasil, estima-se que cerca de 1 a cada 474 adultos e 1 a cada 184 crianças apresentem DC não diagnosticada.⁶⁴ Gandolfi *et al*⁶⁵ encontraram prevalência de 1:281 em doadores de sangue em Brasília – DF. Em 2005, Patresi *et al*⁶⁶ encontraram incidência de 2,11:1000 para adultos e de 5,44:1000 para crianças de 1 a 14 anos. Estudos em doadores de sangue realizados por Melo *et al*⁶⁷ e Oliveira *et al*⁶⁸ encontraram prevalência estimada de DC de 1:273 e 1:214 respectivamente. Em estudo de soroprevalência de DC em pacientes pediátricos ambulatoriais, Brandt e Silva⁶⁹ encontraram prevalência elevada de 1,9%, o que poderia ser explicado pela introdução precoce de glúten na dieta e da população avaliada no estudo.

Em nosso estudo, que realizou a análise de quatro marcadores sorológicos disponíveis para DC, obtivemos uma prevalência de 0,24%, o que pode ser explicado por se tratar de uma população de baixo risco. Com apenas um caso sugestivo concluímos que a quantidade de resultados falso-positivos foi elevada 4,86% (20 pacientes e 411).

Observamos que, dentre os marcadores sorológicos para DC atualmente disponíveis no mercado e testados no estudo, nenhum demonstrou isoladamente performance satisfatória para uma posterior triagem/rastreio populacional. No entanto, se utilizarmos pelo menos dois marcadores sorológicos como a anti-tTG IgA e a anti-DPG IgA, ambos exames considerados de alta sensibilidade e especificidade para DC, obtivemos apenas 6 pacientes duplo positivos (1,46%), sendo 1 paciente com biópsia sugestiva para DC (0,24%).

Acreditamos que a DC é uma doença que pode trazer grandes prejuízos ao indivíduo se não diagnosticada e tratada corretamente. O seu diagnóstico deve ser

suspeitado naqueles pacientes que preenchem critérios de risco para a DC, em especial, com história familiar de DC. O tratamento consiste em excluir o glúten da dieta, porém a manutenção de uma dieta isenta de glúten é complicada, principalmente nos pacientes na faixa etária maior e com diagnóstico tardio.

Atualmente a realização de um rastreio populacional não pode ser recomendada de rotina e um rastreio após os 2 anos de idade ainda não seria benéfica. Com os resultados obtidos dos testes pesquisados observamos uma quantidade alta de resultados falsos positivos. Levando em consideração esses achados, uma porcentagem grande de pacientes de baixo risco e que representa a maioria da população terá resultados falsos positivos e serão encaminhados para EDA e biópsia desnecessariamente.

Uma triagem baseada em duas etapas utilizando-se dois marcadores sorológicos seria uma opção. Os benefícios da utilização de pelo menos dois marcadores seria uma quantidade menor de resultados falso positivos, o que diminuiria a quantidade de pacientes submetidos a um procedimento médico invasivo e que, na maioria dos casos, conforme observado em nosso estudo, teria resultado negativo. A desvantagem dessa abordagem seria o custo maior ao utilizarmos dois testes, porém, a não realização de EDA nos falso positivos já seria um benefício para os pacientes por não serem expostos aos riscos do procedimento. Os pacientes supostamente falso positivos realizarão acompanhamento no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica para avaliar se manifestarão no futuro sinais ou sintomas de DC.

Concluimos que, em se tratando de uma doença que pode levar a consequências graves ao paciente, mas tem um tratamento acessível a todos, a doença celíaca seria uma possível candidata a uma avaliação de triagem populacional como as situações hoje avaliadas no teste do pezinho. Nosso estudo, mesmo se baseando em uma população com baixo risco para DC obtivemos uma prevalência de 1:411 (0,24%), o que

certamente seria bem maior caso um rastreio populacional fosse realizado. No entanto, não dispomos ainda de um marcador sorológico adequado para realizar esta avaliação. Acreditamos que a busca por este marcador deve continuar em outros estudos, diante da importância crescente da DC em nosso meio.

REFERÊNCIAS

1. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. Celiac disease. Summary, evidence report/technology assessment No 104 (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, under Contract, No. 290-02-0021), AHRQ publication No 04-E)29-1, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2004.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease 2004. Disponível em: <http://consensus.nih.gov/> [acesso em 2013 jul. 13].
3. Liu SM, Resende PVG, Bahia M, et al. Doença Celíaca. Rev Med Minas Gerais 2014; 24(Supl 2):S38-S45.
4. Leão E, Corrêa EJ, Mota JAC, et al, editores. Pediatria ambulatorial. 5.ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2013.
4. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. J Clin Gastroenterol 2013; 47:121.
5. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. Gastroenterology 1960; 38:28.
6. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology 2006; 131:1977.
7. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013; 108:656.
8. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, et al. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. Am J Gastroenterol 1999; 94:691.
9. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug; 55(2): 205-8.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease 2004. Available at: <http://consensus.nih.gov/> (Accessed on March 11, 2011).

11. Calvani M Jr, Parisi P, Guaitolini C, Parisi G, Paolone G. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr*. 2001 May; 160(5):288-92.
12. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, et al. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1998; 101(2):272-5.
13. Rosenbach Y, Dinari G, Zahavi I, Nitzan M. Short stature as the major manifestation of celiac disease in older children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1986 Jan; 25(1):13-6.
14. Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, Siles S, Garcia E, Nos P, et al. Adult celiac disease and hepatopathy. *Rev Esp Enferm Dig*. 1991 Mar; 79(3):197-200.
15. Braester A, Varkel Y, Horn Y. Malabsorption and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1989 Aug; 149(8):1901.
16. Rosa RM, Ferrari MLA, Pedrosa MS, et al. Correlation of endoscopic and histological features in adults with suspected celiac disease in a referral center of Minas Gerais, Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2014; 51(4):290-6.
17. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan; 54(1):136-60.
18. Villanacci V, Ceppia P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Societa Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011 Mar; 43(4):S385-95.
19. Walker MM, Talley NJ. Clinical value of duodenal biopsies-beyond the diagnosis of coeliac disease. *Pathol Res Pract*. 2011 Sep 15; 207(9):538-44.
20. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:834.
21. Trynka G, Zhernakova A, Romanos J, et al. Coeliac disease-associated risk variants in TNFAIP3 and REL implicate altered NF-kappaB signalling. *Gut* 2009; 58:1078.
22. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215.

23. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302:1171.
24. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:88.
25. Gandolfi L, Bocca AL, Pratesi R. Screening of celiac disease in children attending the outpatient clinic of a university hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:s212-s3.
26. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:689-92.
27. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1991; 66(8):941-7.
28. Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut.* 1994; 35(6):776-8.
29. Brandt KG, Silva GAP. Soroprevalência da doença celíaca em ambulatório pediátrico, no nordeste do Brasil. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(3):239-42
30. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. [internet]. Brasil: IBGE; 2010. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=26&uf=31>. [acesso em 2014 out. 14]
31. Volta U, Lenzi M, Lazzari R, Cassani F, Collina A, Bianchi FB, et al. Antibodies to gliadin detected by immunofluorescence and a micro-ELISA method: markers of active childhood and adult coeliac disease. *Gut.* 1985 Jul; 26(7):667-71.
32. Dieterich T, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nature Medicine.* 1997; 3(7):797-801.
33. Dieterich T, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of coeliac disease. *Gastroenterology.* 1998; 115:1317-21.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.067/GM, de 4 de julho de 2005. Política Nacional de Atenção Obstétrica e Neonatal. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1067.htm> [acesso em 2014 out. 25].

35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 822, de 06 de junho de 2001. Programa Nacional de Triagem Neonatal / PNTN. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html [acesso em 2014 out. 25].
36. Feighery C, Conlon N, Jackson J. Adult population screening for coeliac disease: 7. comparasion of tissue-transglutaminasis antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:1173-5.
37. Nemeč G, Ventura A, Stefano M, Di Leo GD, Baldas V, Tommasini A, Ferrara F, Taddio A, Cittá A, Sblettero D, Marzari K, Not T. Looking for celiac disease: diagnostic accuracy of two rapid commercial assays. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1597-600.
38. Reeves GE, Squance ML, Duggan AE, Murugasu RR, Wilson RJ, Wong RC, Gibson RA, Steele RH, Pollock WK. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:493-501.
39. Ferreira M, Davies SL, Butler M, et al. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992; 33:1633.
40. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy* 1994; 49:593.
41. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. *Gut* 1994; 35:61.
42. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:231.
43. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991; 66:941.
44. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111:395.
45. Pittschieler K, Ladinsler B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:42.
46. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348:2517.
47. Catassi C, Fabiani E, Rätsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:29.

48. Grodzinsky E. Screening for coeliac disease in apparently healthy blood donors. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:36.
49. Tommasini A, Not T, Kiren V, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89:512.
50. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163:286.
51. Sher KS, Fraser RC, Wicks AC, Mayberry JF. High risk of coeliac disease in Punjabis. Epidemiological study in the south Asian and European populations of Leicestershire. *Digestion*. 1993; 54:178.
52. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:1454.
53. Organização Panamericana de Saúde. OPAS/OMS preconiza apoio ao aleitamento materno exclusivo até os seis meses. Disponível em:
http://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=213%3Aopasoms-preconiza-apoio-ao-aleitamento-materno-exclusivo-ate-os-seis-meses&Itemid=73&lang=pt [Acesso em 2015 jan. 10].
54. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas J, Emery LM, Sokol RJ, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*. 2005; 293:2343-51.
55. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:914.
56. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006; 91:39.
57. Szajewska H, Chmielewska A, Piescik-Lech M, et al. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36:607.
58. Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2013; 132:e1202.
59. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1112.
60. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:150.

61. Abrams JA, Brar P, Diamond B, et al. Utility in clinical practice of immunoglobulin a anti-tissue transglutaminase antibody for the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:726.
62. Swallow K, Wild G, Sargur R, et al. Quality not quantity for transglutaminase antibody 2: the performance of an endomysial and tissue transglutaminase test in screening coeliac disease remains stable over time. *Clin Exp Immunol* 2013; 171:100.
63. Kelly CP. Coeliac disease: Non-invasive tests to screen for gluten sensitive enteropathy and to monitor response to dietary therapy. [dissertação]. Dublin: Dublin University, Trinity College; 1995.
64. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Jul; 38(7):747-50.
65. Gandolfi L, Bocca AL, Pratesi R. Screening of celiac disease in children attending the outpatient clinic of a university hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:s212-s3.
66. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:689-92.
67. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1991; 66(8):941-7.
68. Ladinsler B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut*. 1994; 35(6):776-8.
69. Brandt KG, Silva GAP. Soroprevalência da doença celíaca em ambulatório pediátrico, no nordeste do Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(3):239:42

6 – COMENTÁRIOS FINAIS

Concluimos que, em se tratando de uma doença que pode levar a consequências graves ao paciente a longo prazo, mas tem um tratamento simples e acessível a todos, a DC seria uma possível candidata a uma avaliação de triagem populacional como as situações hoje avaliadas no teste do pezinho. Nosso estudo, mesmo se baseando em uma população com baixo risco para DC obtivemos uma prevalência de 1:411 (0,24%), o que certamente seria bem maior caso um rastreio populacional fosse realizado. No entanto, não dispomos ainda de um marcador sorológico adequado para realizar esta avaliação e necessitamos de mais estudos em nossa população para determinar a idade ideal para a realização dessa triagem. Acreditamos que a busca por este marcador deve continuar em outros estudos, assim como o desenho e a análise de fluxogramas, diante da importância crescente da DC em nosso meio.

Sendo o Hospital das Clínicas um hospital de referência, torna-se importante que mais estudos sobre a DC sejam realizados na população de doentes e não doentes acompanhados no serviço, contribuindo assim para o crescimento do conhecimento sobre a mesma. O Brasil carece também de estudos maiores, populacionais e, de preferência, multicêntricos, sendo essa uma possibilidade para um próximo trabalho.

ANEXO A - Parecer do COEP-UFMG

63/07

UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP
------	--

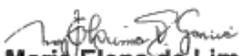
Parecer nº. ETIC 293/07

Interessado(a): Profa. Magda Bahia
Departamento de Propedêutica Complementar
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 23 de agosto de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da acurácia dos marcadores sorológicos no acompanhamento de pacientes com doença celíaca**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Coordenadora do COEP-UFMG

DEPE/HC-UFMG

Recebido em 30/10/07

Por: 

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – Sala 2005 – Cep: 31270-901 – BH-MG
 Telefone: (631) 3499-4592- FAX: (031)3499-4516 - e-mail: prpq@coep.ufmg.br

ANEXO B - Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA: PREVALÊNCIA DOS MARCADORES SOROLÓGICOS DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS PRE-ESCOLARES E ESCOLARES DO AMBULATÓRIO DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG - BELO HORIZONTE -MG
RESPONSÁVEL PELO PROJETO: PROFESSORA MAGDA BAHIA CRM MG 15410
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina da UFMG
COOP-UFMG: Av. Presidente Antônio Carlos 6627, TEL: 3499-4592
MÉDICO PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Francisco José Penna CRMMG 5111
ENDEREÇO: Rua General Camargo, 236 - Sagrada Família CEP 30030-170 Belo Horizonte - MG
TELEFONE: 3224-3099

NOME DO PACIENTE: _____
DOCUMENTO: _____ RG DO HC _____
Declaro que em ____/____/____ fui informado que:

- 1- O estudo tem como objetivo identificar a presença dos marcadores sorológicos da doença celíaca em pacientes do ambulatório do Hospital das Clínicas da UFMG. As pessoas que apresentam essa doença não devem ingerir alimentos que contenham trigo, centeio e cevada, podendo apresentar vários problemas de saúde quando não seguem dieta adequada, como má absorção de alimentos, diminuição do ritmo de crescimento e aumento do aparecimento de alguns tipos de câncer. Muitas vezes nem o paciente nem o seu médico sabem que esse problema está presente já que os sintomas podem não ser muito evidente. Quando o diagnóstico da doença é bem estabelecido, o tratamento consiste unicamente em seguir uma dieta que não contenha os cereais citados acima.
- 2- Se você concordar com que sua criança participe do estudo, ela fará exames de sangue e, apenas no caso deles indicarem suspeita dessa doença, será submetida à biópsia intestinal por cápsula. Para a biópsia intestinal por cápsula a criança deverá engolir uma pequena cápsula de metal presa na extremidade de um fio, que é retirada pela boca, puxando-se esse fio, após a sua passagem para o intestino. A biópsia intestinal pode raramente apresentar complicações, sendo os poucos casos de dor após o exame, tratados com medicamentos para esses sintomas. No caso de qualquer complicação que decorrer desse exame, essa será tratada pela médica que a realizou, ou seja pela pesquisadora (Profa. Magda Bahia), que poderá ser comunicada pelo telefone 99 82 01 00. Da mesma forma, todas as orientações de tratamento e encaminhamento necessários serão providenciadas pela mesma.
- 3- Todos os exames e consultas serão gratuitos para sua criança, sendo os resultados entregues com sua devida explicação, e com o tratamento necessário ou com o encaminhamento para tratamento com o médico adequado. Os dados obtidos serão mantidos em sigilo, servindo apenas para o tratamento e para pesquisa, assim como todos os materiais biológicos coletados (sangue, material de biópsia).
- 4- Você não é obrigado a continuar autorizando sua participação no projeto e pode, a qualquer momento, retirá-la do mesmo, sem que isso signifique que não será tratada como as outras crianças pacientes desse ambulatório.

Declaro que me sinto satisfeito com as informações dadas, e aceito que minha criança participe no estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Assinatura do médico que obteve o
consentimento: _____

(com carimbo):
Assinatura do responsável pelo paciente

Assinatura do paciente: _____

ANEXO C - Questionário estruturado para obtenção de dados clínicos

Projeto Avaliação dos Marcadores Sorológicos em Pré-escolares e Escolares de Belo Horizonte - MG

Data: _____

Registro: _____

Apresenta alguma doença relacionada ao aparelho digestivo? Sim () Não ()

Apresenta uma dessas doenças: diabetes tipo 1 () doença imunológica () dermatite herpetiforme () Outras: _____

Algum familiar apresenta uma dessas doenças: diabetes tipo 1 () doença imunológica () dermatite herpetiforme () Outras: _____

Motivo da coleta de sangue _____

Nome: _____ Idade: _____

Nascimento: / / Natural de _____

Procedente de _____

Mãe: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____

Tem parente de origem européia? Sim () Não () Grau de parentesco pai/mãe () avô/avó () bisavô/bisavó () outros ()

Tem parentes de origem nordestina: Sim () Não () Qual? _____

Aleitamento materno? Sim () Não () duração _____ Exclusivo até _____ dias / _____ meses

Idade da introdução do glúten _____ dias _____ meses. Qual alimento? _____

Renda familiar: <1 salário () 1 () 2 () >3 ()

Casa: alvenaria () madeira () outra ()

Água para beber: água encanada () poço () outros ()

Banheiro: rede de esgoto () fossa negra () outros ()

Número de cômodos na casa: 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 ou mais ()

Peso: _____ Estatura: _____ Estado nutricional: _____

Data: / / Nome do entrevistador: _____

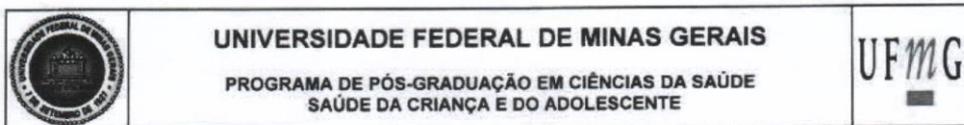
Resultado de Exames:

AAG-IgA: _____ AAE-IgA: Positivo () Negativo ()

AAG-IgG: _____ ATGT IgA: _____

IgA Total: _____

BID data: / / Classificação: _____



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO SHINFAY MAXIMILIAN LIU

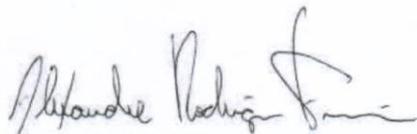
Realizou-se, no dia 08 de abril de 2015, às 14:00 horas, sala 105 (Sala de Videoconferência da Telessaúde), ala Oeste, 1º andar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada "PREVALÊNCIA DE MARCADORES SOROLÓGICOS DE DOENÇA CELÍACA EM PRÉ ESCOLARES, ESCOLARES E ADOLESCENTES ASSINTOMÁTICOS E SEM FATORES DE RISCO", apresentada por SHINFAY MAXIMILIAN LIU, número de registro 2013650609, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador (UFMG), Paula Valladares Guerra Resende (UFMG) e Eleonora Druve Tavares Fagundes (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 08 de abril de 2015.

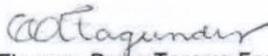


Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira (Doutor)

19/08/2015
CONFERE COM ORIGINA-
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG



Profª. Paula Valladares Guerra Resende (Doutora)



Profª. Eleonora Druve Tavares Fagundes (Doutora)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

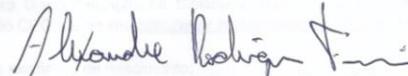
FOLHA DE APROVAÇÃO

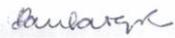
PREVALÊNCIA DE MARCADORES SOROLÓGICOS DE DOENÇA CELÍACA EM PRÉ ESCOLARES, ESCOLARES E ADOLESCENTES ASSINTOMÁTICOS E SEM FATORES DE RISCO

SHINFAY MAXIMILIAN LIU

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 08 de abril de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Orientador
UFMG


Prof. Paula Valladares Guerra Resende
UFMG


Prof. Eleonora Druve Tavares Fagundes
UFMG

Belo Horizonte, 08 de abril de 2015.

L783p Liu, Shinfay Maximilian.
Prevalência de marcadores sorológicos de Doença Celiaca em pré escolares, escolares e adolescentes assintomáticos e sem fatores de risco [manuscrito]: subtítulo. / Shinfay Maximilian Liu. - - Belo Horizonte: 2015. 66f.
Orientador: Alexandre Rodrigues Ferreira.
Área de concentração: saúde da Criança e do adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença Celiaca. 2. Gladina. 3. Transglutaminasse. 4. Triagem. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Ferreira, Alexandre Rodrigues. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WD 175