

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**PREVALÊNCIA DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS DESNUTRIDAS, NA
FAIXA ETÁRIA DE 12 A 36 MESES**

Inês Cristina dos Santos Modelli

Brasília, 2009

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

INÊS CRISTINA DOS SANTOS MODELLI

**PREVALÊNCIA DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS DESNUTRIDAS, NA
FAIXA ETÁRIA DE 12 A 36 MESES**

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

Orientador: Profa. Dra. Lenora Gandolfi

Brasília

2009

INÊS CRISTINA DOS SANTOS MODELLI

**PREVALÊNCIA DA DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS DESNUTRIDAS, NA
FAIXA ETÁRIA DE 12 A 36 MESES**

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

Aprovado em 24 de setembro de 2009

BANCA EXAMINADORA

**Presidente: Profa Dra Lenora Gandolfi
Universidade de Brasília**

**Prof Dr Dioclécio Campos Júnior
Universidade de Brasília**

**Profa Dra Vera Lúcia Vilar de Araújo Bezerra
Universidade de Brasília**

**Profa Dra Maraci Rodrigues
Universidade de São Paulo**

**Profa Dra Ana Carolina Acevedo-Poppe
Universidade de Brasília**

DEDICATÓRIA

A Deus e a Nossa Senhora que me deram forças na caminhada.

Aos meus pais, José Borges e Maria das Graças, pela educação e exemplos de honradez.

Ao Manoel, pelo seu amor e companheirismo.

Ao Fernando e Eduardo, meu amor maior.

Ao José Borges, meu querido irmão, pela amizade e apoio em todos os momentos.

Aos alunos da Medicina da ESCS e do HUB, às crianças e suas famílias, com os quais estamos sempre aprendendo.

AGRADECIMENTOS

À Gláucia Jurema Silva de Oliveira de Almeida, Janaína Cézar Donato, do Laboratório do Hospital Universitário de Brasília, ao Dr. Alexandre Cavalca, da patologia, ao Rodrigo Coutinho de Almeida e à Rita de Cássia Azevedo Martins, que nos auxiliaram na realização dos exames.

À equipe da Pediatria do HUB, enfermagem e médicos, meu muito obrigada pelo apoio e amizade.

À D. Zaly Raizer, à Dra Glauca Frazão, à Tomásia Ticconi, à Janine e à amiga Vírginia Cury, que me apoiaram e incentivaram durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos mestres,

Dr. Riccardo Pratesi, pela grande ajuda e paciência durante a realização do trabalho e à

Dra. Lenora Gandolfi, mais que mestre, amiga, incentivadora, sem a qual, certamente, não teria conseguido concluir o trabalho.

RESUMO

O diagnóstico correto da doença celíaca (DC) em crianças que vivem em condições socioeconômicas desfavoráveis é frequentemente dificultado pela presença usual de causas outras para os clássicos sintomas da DC. **Objetivo:** determinar a prevalência de DC em grupo de crianças com idades compreendidas entre 12 e 36 meses, utilizando a pesquisa de anticorpos antigliadina da classe da imunoglobulina A (IgA-AGA) e antigliadina da classe da imunoglobulina G (IgG-AGA), antiendomísio (IgA-EMA) e antitransglutaminase recombinante humana (IgA-tTG) como método de rastreamento. **Métodos:** foram incluídas no estudo 214 crianças (114 meninos), com 12 a 36 meses de idade, todas em uso de dieta contendo glúten. Em todos os soros foi pesquisada a presença de anticorpos IgG e IgA-AGA, IgA-EMA e IgA-tTG humana. Biópsia jejunal foi sugerida e efetuada em todas as crianças com resultados positivos em um ou mais testes sorológicos, excetuando-se as crianças em que o IgG-AGA tinha sido o único teste positivo. Nesta última situação, efetuou-se genotipagem para identificação de possíveis alelos HLA predisponentes por meio do método de reação em cadeia da polimerase (PCR). Para confirmação do diagnóstico a genotipagem dos alelos HLA também foi efetuada nas crianças identificadas como celíacas com base em testes sorológicos positivos e resultado da biópsia jejunal compatível. **Resultados:** Em 131 crianças os resultados dos testes sorológicos foram normais. Dez crianças mostraram aumento de IgG-AGA e IgA-AGA, porém suas biópsias intestinais foram normais. Em 68 crianças foi exclusivamente detectada a presença de anticorpos anti-IgG-AGA. Em dez destas, por terem apresentado presença de alelos HLA predisponentes, foi realizada biópsia jejunal que revelou mucosa sem alterações. Todos os testes sorológicos foram positivos em quatro crianças. Os testes IgG e IgA-AGA e IgA-tTG foram positivos numa quinta criança que, no entanto,

apresentou teste IgA-EMA negativo. A biopsia jejunal destas cinco crianças revelou lesões de mucosa típicas e compatíveis com o diagnóstico de DC. **Conclusões:** prevalência de 2.3% foi encontrada entre crianças de 12 a 36 meses de idade, não previamente diagnosticadas como celíacas.

Palavras-chave: Doença celíaca, testes sorológicos, critérios diagnósticos, crianças carentes.

ABSTRACT

Background: The correct diagnosis of celiac disease (CD) in environmentally deprived children is frequently hindered by the common presence of other causes for the classical CD symptoms: malnutrition, failure to thrive and frequent diarrheas. **Objectives:** To determine the prevalence of CD in a group of 12 to 36 month-old children using immunoglobulin antibodies against gliadin (IgG and IgA-AGA), against endomysium (IgA-EMA), and against human tissue transglutaminase (IgA-tTG) as screening method. **Methods:** A total of 214 children (114 boys), aged 12 to 36 months, on gluten-containing diet, were admitted to the study. IgG and IgA-AGA, IgA-tTG and IgA-EMA tests were performed in all sera. Biopsy was obtained from all children showing positive result in one or more of the serologic tests, excluding those in which IgG-AGA had been the only positive result. In those cases, polymerase chain reaction (PCR) HLA genotyping for the identification of CD predisposing alleles was applied. HLA genotyping was also performed to confirm the diagnosis in children identified as celiac by means of positive serologic testing and compatible biopsy results. **Results:** Normal results were obtained in 131 children. Ten children showed increased levels of IgA-AGA and IgG-AGA but their intestinal biopsies were normal. 68 children showed increased IgG-AGA. Ten children out of 68 identified as positive exclusively on the IgG-AGA test disclosed the presence of CD predisposing alleles on PCR and underwent jejunal biopsy with normal results. All serologic tests were positive in four children. A fifth child showed positive IgG and IgA-AGA and IgA-tTG results but disclosed a negative IgA-EMA test. Jejunal biopsy of these five children revealed characteristic lesions of CD. **Conclusion:** A prevalence of 2.3% was found among symptomatic 12- to 36-month-old children that had not been previously diagnosed as celiac.

Keywords: celiac disease; serologic testing; diagnostic criteria; deprived children.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Diagrama de Venn

Figura 2. Imunopatogênese da doença celíaca

Figura 3. Ativação dos linfócitos Intraepiteliais pela interleucina-15

Figura 4. Resposta adaptativa

Figura 5. Iceberg celíaco

Figura 6. Classificação de Marsh

Figura 7. Biópsia do paciente um

Figura 8. Biópsia do paciente dois

Figura 9. Biópsia do paciente três

Figura 10. Biópsia comparativa desnutrição x doença celíaca

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prevalência da doença celíaca. Estudos populacionais

Tabela 2. Sensibilidade, especificidade, valores preditivos dos testes sorológicos

Tabela 3. Resultados positivos

Tabela 4. Idade do início dos sintomas, diagnóstico, aleitamento materno e introdução do glúten.

LISTA DE ABREVIATURAS

GA	Anticorpos antigliadina
IgA-AGA	Anticorpo antigliadina da classe IgA
IgG-AGA	Anticorpo antigliadina da classe IgG
IgA-tTG	Anticorpo antitransglutaminase da classe IgA
DC	Doença celíaca
CD	Celiac disease
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EMA	Anticorpo antiendomísio
ESPGAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica
HLA	Antígeno leucocitário humano
HLAE	Antígeno leucocitário da classe E
IgA	Imunoglobulina da classe A
IgG	Imunoglobulina da classe G
PCR	Reação em cadeia da polimerase
tTG	Transglutaminase
MICA	Moléculas da classe I do antígeno de histocompatibilidade humano relacionado ao gene A
IL-15	Interleucina 15
IL-2	Interleucina dois
IL-21	Interleucina vinte e um
LIE	Linfócitos intraepiteliais

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	9
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
SUMÁRIO	13
INTRODUÇÃO.....	15
OBJETIVOS	18
CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA.....	21
1.1. Histórico.....	21
1.2. Patogênese.....	23
1.2.1. Fatores genéticos	23
1.2.2. Fatores ambientais	25
1.2.3. Imunopatogênese	26
1.2.4. Resposta inata	26
1.2.5. Resposta adaptativa	29
1.3. Epidemiologia	32
1.4. Manifestações clínicas.....	34
1.5. Condições associadas à doença celíaca e grupos de risco.....	37
1.6. Diagnóstico da doença celíaca.....	40
1.7. Tratamento.....	44
1.8. Complicações	45
CAPÍTULO II - MATERIAL E MÉTODOS.....	46

CAPÍTULO III - RESULTADOS.....	50
CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO	56
CAPÍTULO V – CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	63
ANEXOS.....	73

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma enteropatia imunomediada comum, que ocorre após tempo variável de ingestão de proteínas encontradas no trigo (glúten), cevada (hordeína) e centeio (secalina). Os indivíduos geneticamente suscetíveis a estas proteínas desenvolvem infiltrado na mucosa e lâmina própria intestinal, com aumento de linfócitos tipo CD8+ e CD4, o que resulta em lesão jejunal com grau variável (Sollid *et al*, 2002).

A sintomatologia da doença celíaca também é inconstante e, na sua apresentação clássica, principalmente em crianças, há má absorção dos nutrientes, que ocasiona diarreia crônica, hipodesenvolvimento e desnutrição. Nos adultos, o quadro clínico da doença celíaca é caracterizado por sinais e sintomas inespecíficos, como dor abdominal, aftas de repetição, anemia refratária, mal-estar físico e mental, o que dificulta e retarda o diagnóstico (Grenn *et al*, 2006). Os adolescentes e adultos jovens, muitas vezes, são assintomáticos e eventualmente diagnosticados durante os estudos de rastreamento sorológico (Cerf-Bensusson *et al*, 2003).

A doença celíaca foi originalmente considerada uma afecção rara e que ocorria predominantemente na infância, mas nas últimas décadas, com o desenvolvimento de testes sorológicos confiáveis, que possibilitaram a realização de rastreamentos sorológicos, houve aumento da sua prevalência em todo o mundo. A prevalência da doença celíaca, entre adultos e crianças, verificada em vários estudos epidemiológicos, realizados na Europa, nas Américas e na Austrália é de 0,5 a 1%. No norte da África, a prevalência entre crianças foi a maior encontrada nos diversos estudos epidemiológicos, que é de 5% (Catassi *et al*, 1999). Esta patologia é considerada hoje, uma das doenças crônicas de maior prevalência na infância (Fasano *et al*, 2001; Maki *et al*, 2003; Van Hill *et al*, 2006).

Nosso estudo de prevalência foi realizado em crianças na faixa etária de 1-3 anos, pois neste grupo, principalmente até os dois anos de idade, há dificuldade no estabelecimento do diagnóstico da doença celíaca, já que um dos principais marcadores sorológicos, útil na seleção das crianças que farão biópsia jejunal para confirmação da doença é o anticorpo antiendomísio IgA que apresenta sensibilidade, neste grupo, de apenas 80% (Bürgin-Wolff *et al*, 1991).

O diagnóstico precoce da doença e a retirada do glúten podem significar decréscimo de complicações severas como a infertilidade e o linfoma intestinal (Ventura *et al*, 1999).

As comorbidades associadas à doença celíaca, na criança, como desnutrição e osteopenia/osteoporose podem ser revertidas com a exclusão do glúten da dieta. A osteoporose é reversível na criança após um ano de dieta sem glúten, o mesmo não ocorrendo nos adultos (Kavak *et al*, 2003; Mora *et al*, 2001).

É verdade que a aceitação e a adesão à dieta sem glúten é maior quando instituída nos primeiros anos de vida. Pacientes assintomáticos diagnosticados tardiamente tem baixa adesão à dieta sem glúten.

Crianças que vivem em locais em que não há saneamento básico, muitas vezes, tem seu diagnóstico de doença celíaca postergado, pois os sintomas como diarreia crônica, perda de peso, são também comuns à outras doenças prevalentes nesta população como alergia alimentar, enteropatia ambiental e desnutrição.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo principal: determinar a prevalência da doença celíaca no grupo de crianças sintomáticas, entre 12 e 36 meses, utilizando como método de rastreamento a dosagem dos anticorpos antigliadina IgA e antigliadina IgG; antitransglutaminase humana recombinante IgA, bem como a pesquisa do anticorpo antiendomísio da classe da imunoglobulina A.

Objetivo secundário: chamar a atenção para a dificuldade do diagnóstico correto da doença celíaca em crianças de até três anos de idade que vivem em más condições socioeconômicas.

CAPÍTULO I

REVISÃO DA LITERATURA

CAPÍTULO I - Revisão da literatura

1.1. Histórico

A primeira descrição da doença celíaca foi no século II d.C., por Areteus, médico grego, que clinicava em Roma e Alexandria, que usou o termo *kueliakos*, ou seja, aquele que sofre dos intestinos (GEE *apud* Marsh *et al*, 1992).

Em 1888, Samuel Gee, do Hospital São Bartolomeu (Londres), caracterizou a “afecção celíaca” como “indigestão crônica” que acometia pacientes de todas as idades, sendo mais comuns em crianças de até cinco anos e que, frequentemente, se iniciava nos dois primeiros anos. Este autor suspeitou que a dieta poderia ser uma das causas da doença celíaca; mas ainda assim não associou o consumo do trigo à doença. A dieta foi o principal tratamento recomendado para doença celíaca entre 1920 e 1930 e incluía a ingestão de frutas e vegetais. (Auricchio *et al*, 1996).

William Dick fez os primeiros experimentos com a dieta sem trigo entre 1934 e 1936, mas foi durante a Segunda Guerra Mundial que ele pode confirmar a melhora clínica de seus pacientes que deixaram de consumir este cereal, devido à sua escassez (Marsh *et al*, 1992).

Na década de 1950, Dick, Weijers e Van de Kamer, citados por Auricchio (1996), identificaram a fração protéica, solúvel em álcool, o glúten como sendo a fração tóxica. Posteriormente, JH Van De Kamer, bioquímico holandês desenvolveu um método para dosar a gordura fecal, o que possibilitou que se concluísse que a esteatorréia idiopática do adulto era o equivalente da doença celíaca na criança.

Em 1950, o desenvolvimento de métodos para a realização da biópsia peroral do intestino delgado foi um marco na história da doença celíaca e tornou possível a

correlação entre as manifestações clínicas da doença e suas alterações histopatológicas (SHINER *apud* Barbieri *et al*, 1996).

Em 1962, Rubins e outros autores demonstraram que o glúten era responsável pelas anormalidades da mucosa, induzindo mudanças na mucosa intestinal normal dos pacientes celíacos, após instilação intraduodenal do glúten em pacientes celíacos em fase de remissão da doença (Auricchio *et al*, 1996).

Em 1969, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica (ESPGAN) estabeleceu os critérios de diagnósticos para a doença celíaca. Três biópsias do jejuno deveriam ser feitas: uma antes da introdução da dieta, com mucosa com atrofia vilositária e hiperplasia de criptas; outra dois anos após a dieta sem glúten e que deveria mostrar mucosa intestinal normal; e a terceira com reintrodução de glúten, na qual haveria recorrência da lesão inicial (Meuwisse *et al*, 1970).

Nas décadas de 1970 a 1980, o desenvolvimento de técnicas de dosagem de anticorpos como a imunofluorescência e o ensaio imunoenzimático possibilitou a detecção dos anticorpos antigliadina e antireticulina.

Outros marcos na história da doença celíaca foram a descrição do anticorpo antiendomíio, detectado por imunofluorescência indireta (Chorzelski *et al*, 1984), e a identificação da transglutaminase como sendo o autoantígeno da doença celíaca (Dieterich *et al*, 1997).

Em 1990, a ESPGAN reviu os critérios diagnósticos para a doença celíaca, estabelecendo a necessidade de uma única biópsia intestinal, se o paciente for sintomático, se tiver mais de dois anos, se sua biópsia for compatível com a doença celíaca e se apresentar evolução clínica favorável após a retirada do glúten da dieta. A positividade dos anticorpos para a doença celíaca reforçaria o diagnóstico (Walker-Smith *et al*, 1990).

Em 1998, Sulkinens e Dieterich, entre outros, utilizaram método imunoenzimático para detecção de outros anticorpos da classe IgA contra transglutaminase (IgAtTG).

Nas últimas décadas, houve avanço no estudo da doença celíaca. Isto incluiu melhor entendimento da patogênese da doença, do seu grande espectro clínico, além do desenvolvimento de marcadores sorológicos sensíveis e específicos que utilizados nos estudos epidemiológicos, demonstraram que esta doença é comum na população mundial.

1.2. Patogênese

A doença celíaca é uma afecção imunologicamente mediada que ocorre em indivíduos suscetíveis, após tempo variável de ingestão de glúten. Fatores genéticos, imunológicos e ambientais estão envolvidos na gênese da doença (Baptista *et al*, 2006).

1.2.1 Os fatores genéticos

A alta frequência da doença celíaca entre os parentes de primeiro grau de celíacos (10%) demonstra a importância da susceptibilidade genética no aparecimento da doença (Baptista *et al*, 2006).

O antígeno leucocitário humano (HLA) da classe 2, que mapeia o locus DQ é um fator genético importante para o desenvolvimento da doença celíaca. Estando o HLADQ2 ou DQ8 presente em quase todos os indivíduos diagnosticados como celíacos. O DQ2 está presente em 90-95% ou mais dos pacientes e o DQ8 em 5-10% dos celíacos. (Kagnoff *et al*, 1992 e 2002; Margaritte-Jeannin *et al*, 2004; Louka *et al*, 2003; Kim *et al* 2004).

Na população caucasiana, 25-30% dos indivíduos têm HLA e só pequena parcela tem a doença celíaca, o que está bem demonstrado no diagrama de VENN (Kagnoff *et al*, 2002).

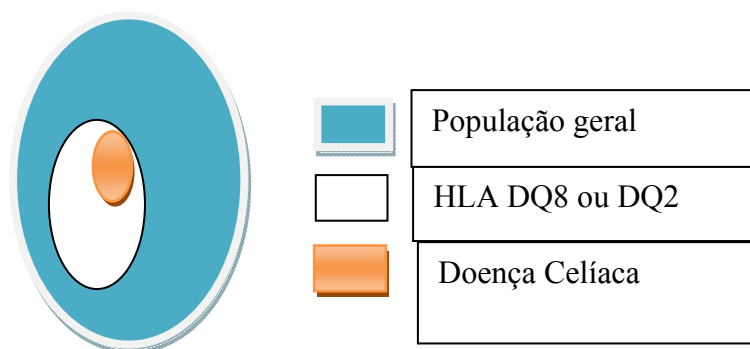


Figura 1. Diagrama de VENN (adaptado de Overview and pathogenesis of celiac disease. Kagnoff MF. Gastroenterology 2005; 128: S10-18

O HLA sozinho não explica a susceptibilidade genética já que a concordância entre gêmeos idênticos é de 70%, sendo maior que entre irmãos com HLA idêntico (Book *et al*, 2004). O HLA não está relacionado com apresentações clínicas específicas da doença. Fatores individuais e ambientais e outros genes fora da região HLA devem modular a expressão clínica da doença (Greco *et al*, 1998).

Uma série de estudos genômicos demonstrou também a ligação da doença celíaca com os genes situados no braço longo do cromossomo cinco (Greco *et al*, 1998). Há também evidências de fatores de susceptibilidade à doença no cromossomo 19 (Van Belzen *et al*, 2000) e 11 Q (Wong *et al*, 2003). Neste o gene MYO 9b que codifica a miosina está associado à doença celíaca (Van Belzen *et al* 2000).

Van Heel *et al*, em trabalho publicado em 2007, demonstraram o primeiro estudo de associação entre a variação genômica na região da interleucina dois e interleucina 21 contribuindo para a susceptibilidade genética à doença celíaca. O mesmo grupo também demonstrou, em trabalho posterior, que há sete novas regiões incluindo a região genômica da

interleucina dois e 21, responsáveis por 3-4% da susceptibilidade genética à doença celíaca. (Hunt *et al*, 2008)

1.2.2 Os fatores ambientais

O glúten, componente protéico dos cereais, contém uma prolamina rica nos aminoácidos prolina e glutamina, solúvel em álcool, que é a fração tóxica envolvida na gênese da doença celíaca. No trigo, esta prolamina é chamada de gliadina, na cevada de hordeína, no centeio, de secalina (Barbieri *et al* 1986).

A aveia, cuja prolamina é a avenina, raramente ativa a doença celíaca e quando o faz é em pequena porcentagem de pacientes (Janatuinen *et al*, 2002; Hogberg *et al*, 2004).

Os fatores ambientais que aumentam o risco para doença celíaca são: 1. três ou mais infecções intestinais/ano; 2. grande quantidade de glúten nas fórmulas infantis no primeiro ano de vida; 3. ausência de aleitamento materno. O aleitamento materno reduz o risco de doença celíaca quando o trigo é introduzido no período da amamentação. (Ivarsson *et al*, 2002, 2003; Person *et al*, 2002) Não está claro, porém, se o aleitamento previne a doença celíaca e altera a sua apresentação clínica ou se só retardaria o início dos sintomas. (Maki *et al*, 1988; D'Amico *et al*, 2005)

Stene *et al*(2006), em estudo prospectivo em que acompanhou 1931 crianças com alelos do HLA de risco para doença celíaca ,demonstrou que um aumento da frequência de infecção por rotavirus em crianças geneticamente predispostas à doença celíaca também levaria a um aumento do risco desta doença. A hipótese sugerida por estes autores é que a infecção por rotavirus aumentaria a permeabilidade intestinal além de ocasionar a liberação da enzima transglutaminase, devido ao “estresse inflamatório”. O efeito combinado do aumento

transitório da permeabilidade intestinal e da liberação da transglutaminase facilitaria a deamidação da gliadina em epítomos imunogênicos. A resposta a estes novos antígenos desencadearia o mecanismo imune da doença celíaca.

1.2.3. Imunopatogênese

Os eventos que contribuem para a patogênese da doença celíaca podem ocorrer tanto no lúmen quanto no epitélio intestinal e incluem ativação das células imunes, assim como a lesão intestinal.

Há mais do que dez epítomos antigênicos, que foram descritos, entre as mais de cinquenta proteínas do glúten. Entre eles, duas categorias de peptídeos tóxicos foram identificadas. Um destes grupos participa da resposta inata e outro da resposta adaptativa.

Londei *et al*, idealizaram um modelo de cascata patogênica para doença celíaca, em que se ilustra o papel potencial do sistema imune inato.

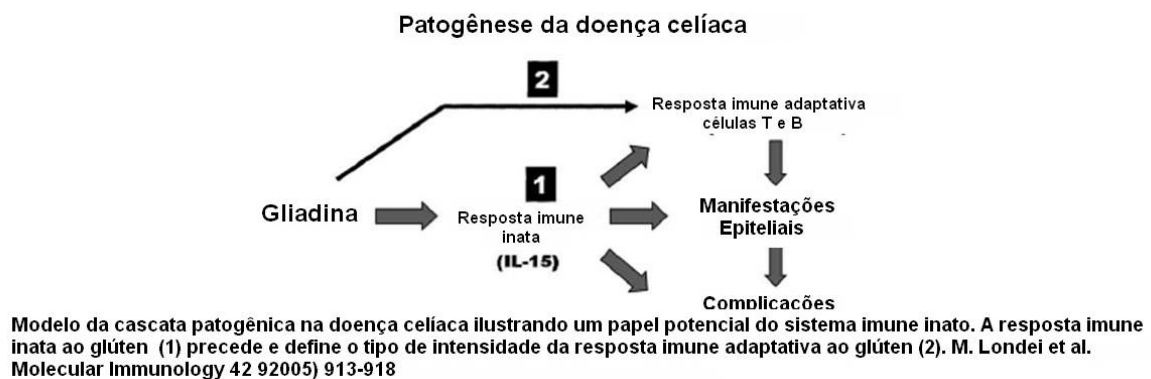


Figura 2. Imunopatogênese da doença celíaca

RESPOSTA INATA

Este tipo de resposta aos peptídeos do glúten é inespecífica e imediata, e pode ocorrer dentro de quatro horas após a exposição a este cereal tóxico, sendo este intervalo de

tempo considerado muito curto para ser apenas uma resposta mediada por células (Maiuri *et al*, 2001).

O peptídeo mais estudado do grupo que participa da resposta inata é a α -gliadina P31-43 (ou P31-44), que não é reconhecida pelas células TCD4, mas induz uma resposta imune no epitélio e nas células apresentadoras de antígenos. Este peptídeo da gliadina, rico no aminoácido prolina, resultante da digestão incompleta do glúten, pelas enzimas gástrica, pancreática e duodenal, é considerado o iniciador da resposta imune em indivíduos geneticamente susceptíveis. Ele passa intacto do epitélio até a lâmina própria. Não está claro como a gliadina entra na mucosa intestinal. Devem ser eventos importantes a injúria tecidual, causada por infecções gastrointestinais, assim como alteração na junção oclusiva entre as células intestinais, que ocorre pela habilidade da gliadina em aumentar a expressão da zonulina; esta é uma proteína que induz a desagregação da junção oclusiva entre as células, o que leva a um rearranjo no citoesqueleto da mucosa intestinal (Jabri *et al*, 2005). Outra explicação para o aumento da permeabilidade intestinal veio de resultados de estudos com biópsia intestinal de pacientes celíacos que demonstraram que o peptídeo α -gliadina P31/43 ou peptídeo 31/49, leva a uma resposta inata, com ativação de macrófagos intestinais que passam a produzir interleucina 15 e outras citocinas. A interleucina 15 afeta a barreira intestinal por diminuir a junção firme entre as células epiteliais e por aumentar a capacidade das células dendríticas em apresentar antígenos, o que leva a intensificação da resposta adaptativa. Além disso, a interleucina estimularia as propriedades citotóxicas dos linfócitos intraepiteliais (LIE), que expressam uma variedade de receptores NKG2D (C-type lectin-like activating immunoreceptor) em sua superfície (Maiuri *et al*, 2001).

A gliadina e a interleucina 15 (IL-15), em vários estudos *in vitro* aumentaram a expressão das moléculas MICA (moléculas da classe I do antígeno de histocompatibilidade humana, relacionados ao gene A) nos enterócitos. Estas moléculas ligam-se aos receptores

NKG2D expressos na maioria das células NK e nos linfócitos intraepiteliais, com consequente lesão tecidual. Assim, a atrofia vilositária seria decorrente da lesão dos enterócitos mediada pelos linfócitos intraepiteliais, envolvendo a interação NKG2D/MICA após ação da gliadina.

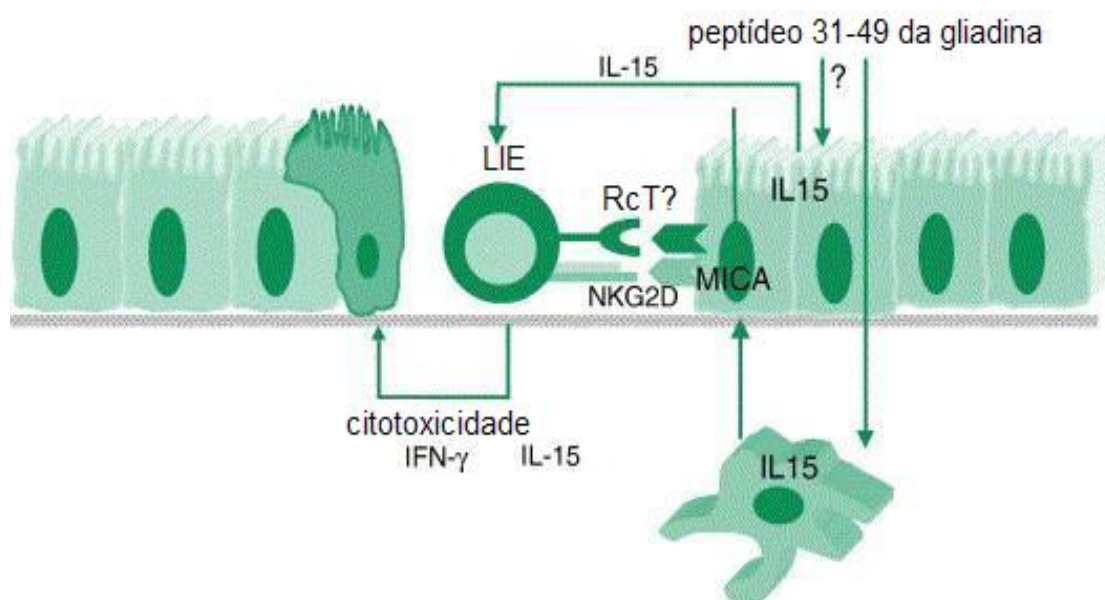


Figura 3. Mecanismo de ativação dos LIE pela interleucina 15 em pacientes celiacos. O peptídeo 31/49 induz a produção de IL-15 nas células epiteliais e nos macrófagos por uma via ainda desconhecida. Por sua vez, a IL-15 ativa os LIE ao estimular suas propriedades citotóxicas e a expressão dos receptores imunes inatos NKG2D. Além disso, a IL-15 induz a expressão de MICA, o ligante epitelial do NKG2D. A ligação do NKG2D ao MICA pode, então, desencadear a citotoxicidade dos LIE contra as células epiteliais. Nos LIE estimulados pela IL-15, como nos casos de doença celíaca ativa, a citotoxicidade dos LIE pelo MIC-NKG2D pode, então, ocorrer independentemente de um sinal específico dado via receptor da célula T. Koenig *et al*, 2005

Há uma pequena população de linfócitos com receptores gama delta nas células T que não são nem CD4 nem CD8. Parecem fazer parte do mecanismo inato envolvido na doença celíaca, já que não necessitam do HLA para a sua expressão e reconhecimento do antígeno. Estes linfócitos intraepiteliais gama delta respondem às proteínas do estresse, como MIC, expressado nas células epiteliais com consequente recrutamento de polimorfonucleares e monócitos (Maiuri *et al*, 2000).

Estes linfócitos gama delta ($\gamma\delta$) parecem ser os responsáveis pela ativação dos marcadores que são detectados uma hora após o enfrentamento com o glúten e que precedem a reatividade dos linfócitos TCD4 na lâmina própria.

RESPOSTA ADAPTATIVA

A outra categoria de peptídeos do glúten, chamado de peptídeo α -gliadina 56-75 corresponde à categoria dos peptídeos imunogênicos que são parte da resposta adaptativa. Estes peptídeos são principalmente α -gliadinas, mas podem também ser glutenina e γ -gliadina. Esta categoria abrange o peptídeo 33, que tem um papel reconhecido na doença celíaca. Ele não é digerido pelas enzimas intestinais e é um bom substrato para a transglutaminase tecidual (tTG) que é a enzima identificada, como o principal alvo de autoanticorpos na doença celíaca. A transglutaminase é uma enzima intracelular, detectada em todas as camadas do intestino delgado com predomínio na submucosa (Molberg *et al*, 1998); quando há injúria ou inflamação é liberada do meio intracelular para promover a ligação cruzada de certas proteínas da matriz extracelular e a estabilização do tecido conjuntivo (Schuppan *et al* 2000).

Os peptídeos intactos são deaminados pela transglutaminase tecidual que converte os resíduos da glutamina em ácido glutâmico, o que os torna moléculas com carga negativa. Nesta conformação química, os peptídeos se ligam mais especificamente aos receptores do HLA DQ2 e DQ8 na superfície das células apresentadoras de antígenos, que tem carga positiva e promovem grande estimulação de clones de linfócitos T gliadina – específicos (Schuppan *et al* 2000).

Os eventos que ocorrem na lâmina própria após a ativação dos linfócitos TCD4 não estão completamente elucidados. O que parece ocorrer é que as células intestinais TCD4 DQ2 e DQ8 reconhecem os peptídeos deaminados da gliadina emitindo resposta do tipo TH1 (com linfócitos T “helper 1”) ou resposta do tipo TH2 (com linfócitos T helper “2”).(Farrel *et al*, 2002)

Os linfócitos T helper 1 (TH1) estimulam secreção de citocinas inflamatórias (primariamente interferon gama), que provocam inflamação e recrutamento de fibroblastos

com aumento de metaloproteínas, resultando em injúria tecidual, que ocasiona perda de vilosidades e hiperplasia de criptas (Kagnoff *et al*, 2005). Os linfócitos T helper 2 (Th2) produzem interleucina (IL), além de diminuir a resposta Th1 (Sollid *et al*, 2002).

A resposta do tipo Th2 também promove a maturação e a expansão dos plasmócitos que produzem os anticorpos contra a gliadina, tTG e contra os complexos gliadina-tTG (Schuppan *et al*, 1998). Os anticorpos anti-tTG ao se ligarem à transglutaminase inibem sua atuação na ativação do fator de transformação do crescimento beta (TGF β). O fator de transformação de crescimento beta (TGF β) é fundamental para diferenciação dos enterócitos (Schuppan *et al*, 2000).

Alterações no epitélio intestinal em resposta ao estresse e ao interferon gama (δ) (resposta Th1), resultam em injúria celular que expressa MICA e HLA-E moléculas na sua superfície (Maiuri *et al* 2001). MICA e HLA-E são reconhecidas pelos receptores KNG2D e CD94 presentes nos linfócitos intraepiteliais, que são recrutados pela interleucina 15 mudando, portanto, o fenótipo da célula T para uma célula matadora (“killer”) que secreta interferon gama e é citotóxica para o enterócito. (Jabri *et al*, 2000)

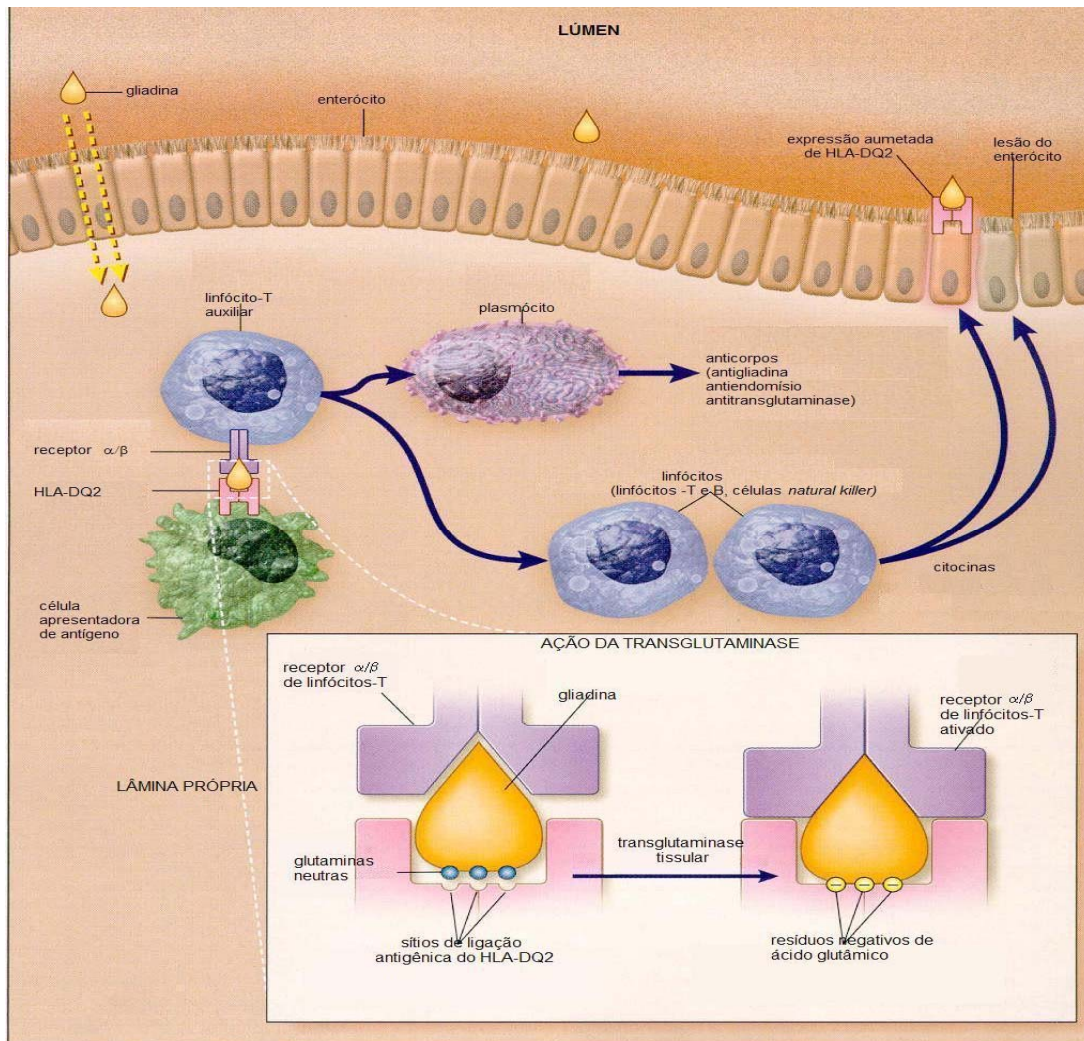


Figura 4. Resposta adaptativa. A gliadina é absorvida, chegando a Lâmina Própria onde é apresentada com os antígenos de superfície celular, aos linfócitos T CD4 sensíveis, provavelmente por células dendríticas. A transglutaminase tissular realiza a deamidação dos peptídeos da gliadina gerando resíduos de ácido glutâmico carregados negativamente. Estas modificações aumentam a afinidade destes peptídeos pelas posições 4, 6 e 7 do receptor de ligação de antígeno do HLA-DQ2, desencadeando uma agressiva resposta imune das células T. Estes linfócitos estimulam outros linfócitos a produzirem citocinas como interferon gama, interleucina-4/6 e fator de necrose tumoral, resultando finalmente em uma enterite. A indução da expressão de antígenos de superfície celular HLA da classe II aberrantes em enterócitos permite que estas células apresentem antígenos adicionais aos linfócitos. Fonte Farrel & Kelly, 2002 N Engl J Med, 346:180-8

1.2.4. O papel do sistema complemento na doença celíaca

Há evidências da participação do complemento na lesão celíaca (Halstensen *et al*, 1990). Unsworth e colaboradores demonstraram que extratos do glúten são potentes

ativadores do sistema complemento. Peptídeos do glúten, passando através da mucosa reagiriam com anticorpos formados localmente no intestino, ativando o complemento e promovendo reação inflamatória local, com aumento da permeabilidade intestinal e afluxo de células inflamatórias na lâmina própria (Unsworth *et al*, 1993).

1.3. Epidemiologia

A doença celíaca é mais comum em mulheres e sua prevalência nas populações da Europa é de 1% (Catassi *et al*, 1996; Maki *et al*, 2003); assim como nas populações de países em que há contribuição da origem europeia na sua formação como Estados Unidos da América (EUA) (Fasano *et al*, 2003), Argentina (Gomez *et al*, 2001), Brasil (Gandolfi *et al*, 2000). Entretanto, esta doença é também frequente em países em desenvolvimento, com população não caucasiana como os indianos e os sarahawi.

A prevalência da doença celíaca parece estar relacionada tanto aos fatores genéticos como também ao consumo de trigo.

Os sarahawi são uma população africana de origem árabe, que vivem no oeste do Saara e têm prevalência cinco vezes maior da doença celíaca do que a europeia (Catassi *et al*, 2001; Catassi *et al*, 1999). A razão para tão elevada frequência da doença celíaca nesta população ainda não foi totalmente esclarecida, mas parece estar relacionada à predisposição genética, já que a população sarahawi tem alta frequência do haplótipo DR3DQ2, que predispõe à doença celíaca, assim como também ao alto consumo de glúten, pois esta população recebe este alimento dos organismos internacionais de ajuda humanitária (Catassi *et al*, 2001).

Nas populações asiáticas de países como China, Coreia, Malásia e Filipinas a doença celíaca não foi descrita; porém, o encontro de três casos desta doença no Canadá, entre

descendentes de japoneses e chineses, levantou a questão se nestas áreas não há subdiagnóstico da doença celíaca, com os casos atípicos não sendo reconhecidos (Freeman *et al*, 2003).

Foram os estudos de rastreamento sorológico, utilizando o anticorpo antiendomísio e o antitransglutaminase, que permitiram constatar a doença nos pacientes com formas oligossintomáticas e/ou silenciosas, até então não diagnosticadas pelo pediatra e pelo clínico geral.

A doença celíaca é uma das doenças crônicas mais prevalentes na infância. Na tabela abaixo podemos verificar o resultado de vários estudos de prevalência da doença celíaca não diagnosticada em estudos populacionais (Baptista *et al*, 2006).

Tabela 1. Prevalência da doença celíaca não diagnosticada: estudos populacionais

País	Nº de casos	Faixa etária	Prevalência
Itália	17.201	Crianças	1:210
Hungria	427	Crianças	1:85
Suécia	690	Crianças	1:77
Finlândia	3654	Crianças	1:99
Saara	989	Crianças	1:18
Portugal	536	Adolescentes	1:134
Israel	1571	Adultos e crianças	1:157
EUA	4126	Adultos e crianças	1:133
Brasil	4405	Adultos e crianças	1:474 e 1:169

Fonte: Baptista, 2006

1.4. Manifestações clínicas

A doença celíaca apresenta-se de diversas maneiras, podendo acometer o indivíduo em qualquer época da vida.

A forma clássica, cujas manifestações se iniciam entre os seis e 24 meses de idade, após a introdução do glúten na dieta, tem como quadro clínico diarreia crônica, irritabilidade, má evolução pondero estatural e aumento do volume abdominal. Estes sintomas e sinais decorrem da lesão intestinal e da má absorção secundária a ela. Constitui uma apresentação comum da doença celíaca no Brasil, em crianças de até dois anos de idade (Baptista *et al*, 2006).

Há também a doença celíaca atípica ou não clássica, que atinge crianças na faixa etária de cinco a sete anos, fase em que os sintomas extraintestinais são predominantes. Neste caso pode haver baixa estatura, anemia ferropriva refratária à reposição com ferro, defeitos do esmalte dentário em dentes permanentes, estomatite aftosa recorrente e elevação das transaminases (Dewar *et al*, 2005). Também podem ocorrer queixas intestinais como dor abdominal recorrente, náuseas, vômitos, constipação e diarreia inespecífica.

A forma silenciosa é a que ocorre em pacientes aparentemente assintomáticos, mas que possuem biópsia intestinal compatível com a doença celíaca clássica, que apresentam testes sorológicos positivos e têm melhora do padrão histológico da biópsia intestinal com a retirada do trigo. Esta é geralmente detectada em rastreamento sorológico (Fergusson *et al*, 1980). Em geral, estes pacientes mesmo considerados “assintomáticos” referem melhora do bem-estar após a retirada do glúten da dieta.

Catassi (1996) e colaboradores, em estudo multicêntrico italiano, com triagem de 17.201 crianças em idade escolar, encontrou uma frequência cinco vezes mais alta da forma silenciosa se comparada à clássica, sintomática. Os adultos manifestam frequentemente

a apresentação da doença celíaca em que a diarreia não é o sintoma dominante (formas oligossintomáticas) e/ou a forma silenciosa.

Há também dois outros tipos de manifestação da doença celíaca: o latente e o potencial, que seriam formas pré-clínicas da doença celíaca. A forma potencial foi assim denominada por Ferguson *et al* (1980) e posteriormente por Troncone *et al* (1996) para referir-se àqueles pacientes que não tinham a biópsia jejunal compatível com padrão clássico da doença celíaca, mas que possuíam alguns marcadores encontrados em doentes celíacos, quais sejam: presença do anticorpo antiendomísio, aumento de linfócitos intraepiteliais com receptor gama delta ($\gamma\delta$). Já a forma latente é utilizada para se referir aos pacientes que são assintomáticos sob dieta livre de glúten, porém em alguma época da vida apresentaram alterações histológicas da mucosa intestinal compatíveis com doença celíaca, que regrediram com a exclusão do glúten da dieta (Ferguson *et al*, 1993; Troncone *et al*, 1996).

A dermatite herpetiforme é uma manifestação cutânea da doença celíaca (75% dos pacientes com dermatite herpetiforme têm doença celíaca). Ocorre mais a partir da segunda década de vida, sendo rara na infância. Caracteriza-se por um “rash bolhoso”, com bolhas e vesículas de diferentes tamanhos, simétricas e agrupadas, que provocam ardor e prurido intenso. As lesões se localizam nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo, parte superior das costas e nádegas (Nicolas *et al*, 2003).

O defeito no esmalte dentário pode ser uma das manifestações extraintestinais da doença celíaca. Em 1986, AINE relatou uma prevalência de 95,4% de defeito no esmalte dentário nos dentes permanentes de 74 crianças com doença celíaca. Este autor definiu o defeito no esmalte dentário como sendo uma manifestação “sistemática, simétrica e cronologicamente distribuída em toda a arcada dentária”. Propôs, ainda, a classificação das lesões do esmalte baseada na gravidade das lesões, que iriam desde simples opacidades (grau I) até defeitos estruturais severos (grau IV). O grau de severidade do defeito do esmalte

dentário é menor nos adultos do que nas crianças, embora a prevalência seja similar, assim como os dentes permanentes são mais afetados que os decíduos (Pastore *et al*, 2008).

Parece que uma lesão imunomediata e glúten induzida seja a causa principal do defeito no esmalte dentário; porém, a hipocalcemia decorrente da má absorção é considerada também fator que contribui na indução da formação do defeito do esmalte dentário (Aine *et al*, 1994).

Há também relatos de associação significativa deste defeito dentário ao HLA DR3, tanto em celíacos como em parentes de primeiro grau de celíacos com mucosa intestinal normal, mas, com defeito no esmalte dentário.

Outras manifestações de lesões orais que podem estar associadas à doença celíaca são a afta oral recorrente e a glossite atrófica. Em recente revisão realizada por Pastore e cols, 2008, sobre as manifestações orais da doença celíaca, estes autores concluíram que os pacientes com defeito no esmalte dentário deveriam ser investigados para doença celíaca com realização dos testes sorológicos mesmo que não apresentassem sintomatologia gastrointestinal. Já os pacientes com afta oral recorrente ou glossite atrófica idiopática deveriam ser acompanhados clinicamente e só seriam selecionados para realização de testes sorológicos específicos para a doença celíaca se seus índices hematimétricos (ferro, ácido fólico e B12) estivessem alterados.

Esta diversidade na apresentação da doença celíaca fez que fosse conhecida por “iceberg celíaco”, em que a parte não identificada de pacientes celíacos é maior que a parte formada pelos pacientes já diagnosticados e tratados (Fasano *et al*, 1996).



Fig. 5. Iceberg celíaco. Fasano *et al*, 1996.

1.5. Condições associadas à doença celíaca e grupos de risco

A doença celíaca está associada a várias doenças autoimunes e as síndromes genéticas, o que parece ter relação com a base genética comum entre estas patologias/síndromes e a doença celíaca e/ou alteração similar do sistema imune. (Baptista *et al*, 2006)

Resumidamente, poderíamos assim representar estas desordens associadas à doença celíaca e à percentagem dos seus acometimentos nos estudos populacionais de rastreamento da doença celíaca (Green *et al* 2006).

1. Desordens endócrinas
 - a. Diabetes tipo I (8-10%)
 - b. Desordens autoimunes da tireóide
 - c. Doença de Addison (8%)
2. Desordens neurológicas

- a. Ataxia cerebelar
 - b. Neuropatia (5%)
 - c. Epilepsia em crianças
 - d. Enxaqueca
3. Desordens cardíacas
- a. Cardiomiopatia dilatada idiopática (2-4%)
 - b. Miocardite autoimune (4%)
4. Doenças do fígado
- a. Cirrose biliar primária (5-10%)
 - b. Hepatite autoimune (6%)
 - c. Colangite autoimune (3,5%)
5. Outras
- a. Síndrome de Sjogren
 - b. Osteoporose (2-7%)
 - c. Artrite e lupus
 - d. Síndrome de Turner (6%)
 - e. Deficiência de IgA
 - f. Síndrome de Down (5-10%)
 - g. Alopecia areata
 - h. Doença inflamatória intestinal
 - i. Colite ulcerativa
 - ii. Doença de Chron (18%)

As doenças autoimunes ocorrem três a dez vezes mais nos pacientes celíacos do que na população em geral (Sategna *et al*, 2001; Ventura *et al* 1999); e a retirada do glúten, em pacientes adultos celíacos não previne o desenvolvimento de doenças autoimunes

(Sategna *et al*, 2001); porém, estudos realizados com crianças e adolescentes diabéticos e com doença autoimune da tireóide demonstraram que houve diminuição dos autoanticorpos após a dieta de exclusão do glúten, o que sugere uma relação entre o processo autoimune e a exposição ao glúten (Toscano *et al*, 2000; Ventura *et al*, 2000).

Há melhora clínica com a dieta de exclusão do glúten nos pacientes celíacos com cardiomiopatia (Curione *et al*, 2002), com hipotireoidismo (Sategna *et al*, 2001) e que apresentam neuropatia periférica (Chin *et al*, 2003). Entretanto, esta melhora não ocorre nas demais patologias autoimunes.

Em relação à síndrome de Down, a razão do alto grau de associação desta síndrome genética com a doença celíaca ainda não foi esclarecida. Tem-se que os portadores destas duas afecções frequentemente apresentam disfunções imunológicas, ficando predispostos às doenças autoimunes tais como as doenças da tireóide, diabetes mellitus tipo 1, lupus e artrite . Esta associação pode ainda estar relacionada a marcadores genéticos comuns já que pacientes com síndrome de Down e DC têm os marcadores genéticos associados ao antígeno leucocitário humano de alto risco (HLA DR3 e alelos DQ2) (Hansson *et al*, 2005).

A doença celíaca acomete 2% das crianças com osteoporose. Esta condição é reversível na criança após a instituição da dieta sem glúten, o que não ocorre nos pacientes adultos. A diminuição da densidade óssea parece ser consequência da má absorção intestinal, que ocasiona deficiência secundária de cálcio e vitamina D, além de ser resultante da ação das citocinas sobre a formação e reabsorção óssea. (Kavac *et al*, 2003)

As complicações relacionadas ao sistema reprodutivo incluem: infertilidade, abortos e neonatos de baixo peso, além de atraso na puberdade (Green *et al*, 2006).

A complicação neurológica é caracterizada por calcificações occipitais, epilepsia e ataxia. Em relação aos distúrbios psiquiátricos, a doença celíaca pode estar

relacionada à depressão e aos distúrbios comportamentais, como o autismo (Green *et al*, 2006).

GRUPOS DE RISCO

Resumidamente, as indicações clínicas para a triagem sorológica da doença celíaca são: parentes de primeiro grau de paciente celíaco, anemia ferropriva inexplicada, baixa estatura, osteoporose, elevação inexplicada das transaminases, doenças autoimunes (diabetes melitus tipo I, cirrose biliar primária e tireoidites), além de síndrome de Down e de Turner e desordens neurológicas, como epilepsia e ataxia inexplicadas (Baptista *et al*, 2006).

1.6. Diagnóstico da doença celíaca

O diagnóstico da doença celíaca é feito com base nos dados clínicos, nos testes sorológicos e na biópsia intestinal. As manifestações clínicas já foram amplamente detalhadas neste trabalho. Os testes sorológicos disponíveis para o diagnóstico da doença celíaca incluem: os anticorpos antigliadina da classe IgA (IgAAGA) e da classe da imunoglobulina G (IgGAGA), o antiendomísio da classe IgA (IgAEMA), antitransglutaminase da classe IgA (IgAtTG) e a antitransglutaminase da classe IgG (IgGtTG). Estes anticorpos são utilizados na detecção de casos suspeitos da doença celíaca, para monitorar a adesão à dieta sem glúten e nos rastreamentos sorológicos para detectar os celíacos com manifestações extraintestinais e/ou atípicas (Fasano *et al*, 2001).

A tabela a seguir mostra a sensibilidade dos testes sorológicos, a especificidade e o valor preditivo positivo e negativo dos testes sorológicos, utilizados para o diagnóstico da doença celíaca.

Tabela 2. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos dos testes sorológicos. Adaptado de Fasano *et al*, 2001

Teste	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
AGA IgG	57-100	42-98	20-95	41-88
AGA IgA	53-100	65-100	28-100	65-100
AEA IgA	75-98	96-100	98-100	80-95
IgAtTG de cobaia	90,2	95	-	-
tTG humana	98,5	98	-	-

Os anticorpos anti gliadina são detectados pela técnica imunoenzimática ELISA, são de fácil execução e de baixo custo. No entanto, apresentam sensibilidade e especificidade reduzidas (Troncone *et al*, 1996). Há consenso que o IgA AGA é mais específico e o IgG AGA mais sensível. Os anticorpos anti gliadina podem estar aumentados em várias outras doenças como esofagite, colite ulcerativa, fibrose cística, síndrome de Down, gastrite, alergia à proteína do leite de vaca e doença de Crohn e podem levar a resultados falso positivos (Hill *et al*, 2005).

O IgG AGA é útil em 2-10% dos pacientes com doença celíaca e que tem também deficiência de IgA (Baptista *et al*, 2006).

O nível sérico do IgA AGA diminui após 3-6 meses da dieta sem glúten e pode ser útil na avaliação da adesão à dieta pelo paciente celíaco (Troncone *et al*, 1996).

ANTICORPO ANTIENDOMÍSIO

O anticorpo antiendomísio foi descrito pela primeira vez em soro de pacientes com dermatite herpetiforme e doença celíaca por Chorzelski *et al*, em 1984. O EMA é dirigido contra proteínas do tecido conjuntivo do cordão umbilical e do esôfago de macaco (Volta *et al*, 1995). O método utilizado para sua pesquisa é o de imunofluorescência indireta,

que é um teste com custo mais elevado que os anteriores, qualitativo, ou seja, dependente da habilidade do observador de perceber a fluorescência. A pesquisa do EMA é positiva quando há formação na lâmina de um rendilhado em favo de mel, de coloração verde brilhante.

Há relato de falsos positivos para o EMA (Bürgin-Wolff *et al*, 1991). O IgA EMA é falso negativo em celíacos deficientes de IgA.

ANTICORPO ANTITRANSGLUTAMINASE

A transglutaminase é o principal autoantígeno contra o endomísio e desencadeia uma resposta humoral com a produção de anticorpos da classe da imunoglobulina A (Dieterich *et al*, 1997). A técnica utilizada para sua detecção é um ensaio imunoenzimático (ELISA). A especificidade e a sensibilidade do teste variaram de 91-100% e de 77-100%, respectivamente e a comparação entre os testes que utilizaram o antiTG de cobaia e os que utilizaram o antiTG recombinante humano mostraram que o último é mais sensível e específico (Hill *et al*, 2005). Títulos muito baixos deste anticorpo podem ocorrer em pacientes celíacos com lesão intestinal leve (Marsh I e II) (Tursi *et al*, 2003)

BIÓPSIA INTESTINAL

A confirmação da doença celíaca deve ser feita pela biópsia intestinal, que pode ser realizada por via endoscópica ou por cápsula de Crosby-Kugler ou Watson pelo mecanismo de sucção e guilhotina e ambos os procedimentos são seguros (Hogberg *et al*, 2001). O padrão histológico varia desde o aumento de linfócitos intraepiteliais (maior que trinta), no campo de aumento de cem, com algum grau de atrofia vilositária, até o padrão típico com atrofia vilositária total e hiperplasia de criptas. O padrão histológico adotado para o diagnóstico da doença celíaca é o de Marsh. O paciente só é considerado celíaco se apresenta padrão histológico compatível com a doença, ou seja, atrofia vilositária e

hiperplasia de criptas (Marsh III) e melhora clínica poucas semanas após a retirada do glúten. Os anticorpos positivos reforçam o diagnóstico da doença (Hill *et al*, 2002).

Mesmo quando os anticorpos são negativos, mas a sintomatologia é altamente sugestiva da doença celíaca, a biópsia intestinal deverá ser realizada.

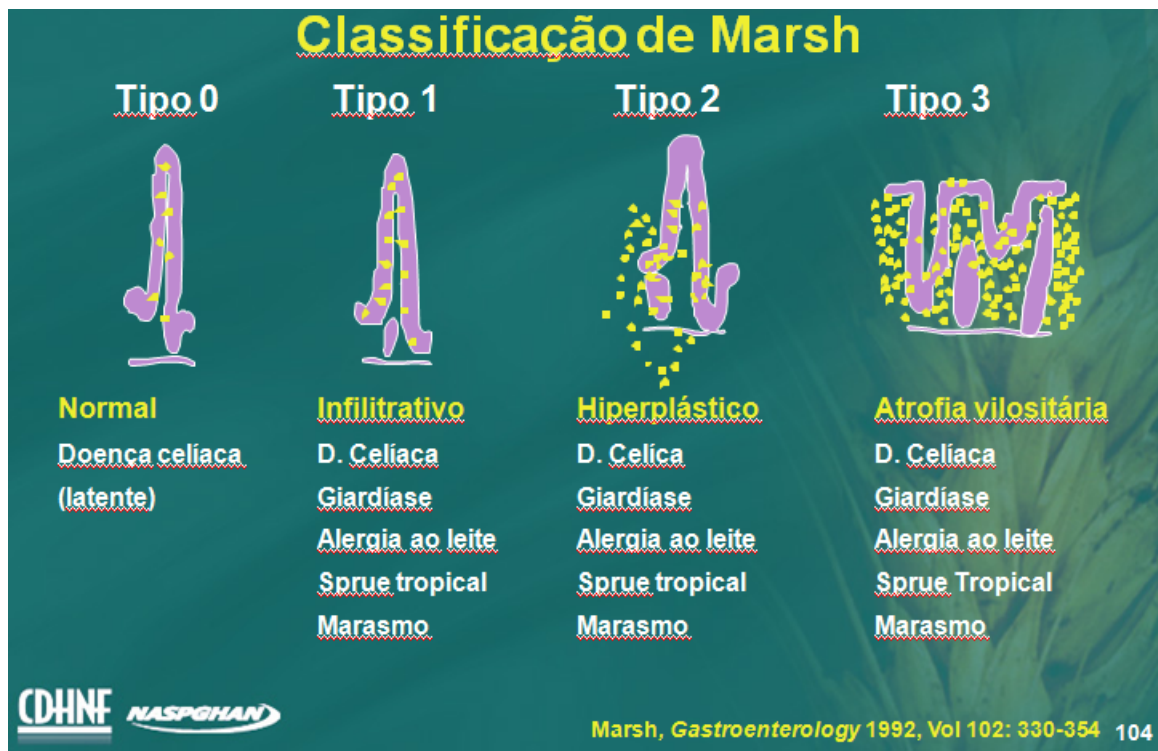


Figura 6. Classificação de Marsh

HLA

A pesquisa do antígeno leucocitário humano HLA, por meio da pesquisa de cadeia de polimerase, tem alto valor preditivo negativo, já que 98% dos celíacos possuem HLA DQ2 e DQ8. Nos casos duvidosos em que não há HLA DQ2 e DQ8 possivelmente não se têm a doença celíaca. Entre a população caucasiana este HLA é encontrado em 30% dos indivíduos.

1.7. Tratamento

No momento, o único tratamento possível é a exclusão do glúten da dieta, após a confirmação do diagnóstico da doença celíaca por meio de biópsia intestinal. Os cereais que devem ser excluídos são centeio, cevada e o trigo. A aveia pode ser tolerada pela grande maioria dos pacientes com doença celíaca ou dermatite herpetiforme (Peräaho *et al* 2004). Entretanto, alguns poucos celíacos mantêm uma resposta imune à aveia (Arezens-Hunsen *et al*, 2004).

A sensibilidade dos pacientes com doença celíaca ao glúten é individual (Collin *et al*, 2007). Há uma quantidade mínima de glúten que pode ser tolerada pelos pacientes celíacos sem que se provoque a reação inflamatória intestinal (Ciclitira *et al*, 1984; Kaukinen *et al*, 1999; Collin *et al*, 2007). Recente estudo publicado por Catassi *et al* em 2007 demonstrou que a maioria dos pacientes celíacos podem tolerar na dieta até 50 mg de glúten por dia.

A adesão à dieta sem glúten parece prevenir ou reduzir as complicações que ocorrem na doença celíaca (Brousse *et al*, 2005).

Uma pequena porcentagem dos pacientes apresenta a doença celíaca refratária, necessitando da indução de remissão pelo uso de corticóide (1-10%). Novas perspectivas terapêuticas têm sido aventadas após o conhecimento da patogênese da doença, sendo ainda objeto de pesquisa sem aplicabilidade clínica. (Fasano, 2009)

1.8. Complicações

As doenças malignas parecem ter associação direta com a doença celíaca, já que o aumento da sua frequência entre os celíacos diminui e retorna aos níveis normais após vários anos (cinco anos ou mais) da dieta de exclusão do trigo (Holmes *et al*, 2003).

As doenças malignas incluem carcinoma esofágico, neoplasias do pescoço e crânio, adenocarcinoma do intestino delgado e linfoma não Hodgkin, que pode ocorrer tanto no intestino como em outros locais (Green *et al*, 2003; Hervonen *et al*, 2005; Smedby *et al*, 2005).

CAPÍTULO II

MATERIAL E MÉTODOS

CAPÍTULO II – Material e métodos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP-FM 051/2003). Foram incluídos no estudo crianças de 12 a 36 meses, atendidas no Centro de Clínicas Pediátricas do Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período de agosto de 2004 a fevereiro de 2007.

O Hospital Universitário de Brasília (HUB) é um hospital geral, que faz parte do Sistema Único de Saúde (SUS) e atende principalmente à população socioeconômica menos favorecida, que reside na periferia da cidade. Muitas das crianças atendidas no HUB provenientes destas comunidades apresentam algum grau de desnutrição, infecções intestinais de repetição e parasitoses.

Foram incluídas no estudo as crianças que apresentavam um ou mais dos seguintes sintomas e/ou sinais: diarreias frequentes e/ou com duração maior que 14 dias, dor abdominal recorrente e distensão abdominal. Também foram incluídas aquelas que apresentavam peso ou altura baixos para a idade (percentil 5) e com um dos sintomas ou sinais já referidos. Foram excluídos anteriormente diagnosticados como celíacos ou que por algum motivo estavam sem ingerir glúten.

Os responsáveis pelas crianças eram convidados a participar da pesquisa e recebiam informações verbalmente e por escrito, que esclareciam os objetivos do estudo, riscos e benefícios. Se concordassem com a inclusão de suas crianças na pesquisa, assinavam um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme modelo, em anexo.

Foram admitidas no estudo 214 crianças (114 meninos). A idade de admissão variou de 12 a 36 meses (média e mediana 19 meses). Destes, 177 tinham menos de 24 meses; 37 menos de 36 meses. Todas as crianças estavam em dieta com glúten nos últimos seis meses.

Amostra de sangue venoso foi coletada de cada participante. Um volume de 2 ml foi colocado em um tubo sem anticoagulante, que foi centrifugado; após este procedimento o soro foi estocado a -20°C até que os testes sorológicos fossem realizados. O restante do sangue coletado (2 ml) foi colocado em tubo com anticoagulante para que se extraísse o ácido desoxirribonucleico (DNA) e fosse realizada a reação em cadeia da polimerase (PCR), de acordo com a técnica descrita no trabalho de Sacchetti *et al*, 2001. Os experimentos foram realizados no Centro de Estudos em Doença Celíaca da Universidade de Brasília.

A dosagem de imunoglobulina A foi determinada em todos os soros pelo método de turbidimetria (COBAS MIRA; Roche Diagnostic Systems Basel Switzerland). Este teste foi realizado no Laboratório de Análises Clínicas do HUB.

A técnica imunoenzimática (ELISA) foi aplicada em todos os soros para determinar os anticorpos antigliodina IgA e IgA e IgA antitransglutaminase (Quanta Liyte IgG e IgA Gliulin na IgA Transglutaminase, INOVA Diagnostic Inc., San Diego, CA). A concentração dos anticorpos foi expressada em unidades arbitrárias (AU), que é a porcentagem do soro referência positivo, e valores ≥ 20 AV foram considerados positivos. O anticorpo antiendormísio da Classe IgA foi determinado por imunofluorescência indireta. Em suma, cortes criostáticos de 4 μ m da porção distal do esôfago de macaco (INOVA Diagnostic Inc., As Diego) fixados em lâmina, foram incubados, com soro do paciente na diluição de 1:5. A reação era detectada com o uso do anticorpo IgA anti-humano de coelho conjugado à fluoresceína e aplicado nas lâminas. As lâminas foram examinadas em microscópio de fluorescência (ZEISS) por dois observadores independentes que utilizaram filtro verde em objetiva 250-400x. A reação era considerada positiva caso houvesse a presença de um rendilhado verde brilhante, em forma de “favo de mel”. Todas as crianças que tiveram resultado positivo em um dos testes foram submetidas à confirmação do resultado.

A biópsia do intestino delgado foi indicada e sugerida aos pais de todas as crianças que tiveram resultado positivo em um ou mais testes sorológicos, com exceção das crianças que obtiveram apenas o IgGAGA positivo. Nestas efetuou-se a genotipagem para identificação de possíveis alelos HLA predisponentes à DC por meio do método de reação em cadeia de polimerase (PCR) (kit EU-DQ Eurospital) próprio para detecção de alelos DQ2 e DQ8. As crianças que tinham IgGAGA positivo e um dos alelos HLA DQ2 ou DQ8 foram encaminhadas para biópsia intestinal.

Em todas as crianças com os anticorpos positivos e biópsia compatível com doença celíaca foi realizada a genotipagem do HLA (PCR).

As biópsias foram feitas pela cápsula pediátrica de Watson, com as amostras retiradas no nível do ligamento de Treitz. Algumas biópsias foram também realizadas por endoscopia digestiva alta com aparelho Olympus GIE100 (Olympus UK).

As amostras de biópsia jejunal foram fixadas em formol a 10%, embebidas em parafina e seccionadas em aproximadamente 5 micrômetros, perpendicularmente à superfície. Elas foram coradas em hemotoxilinaeosina e examinadas para pesquisa de anormalidades histológicas, por patologista e gastroenterologista pediátricos, utilizando-se a classificação estabelecida por Marsh (1992).

CAPÍTULO III

RESULTADOS

CAPÍTULO III - Resultados

Para se chegar aos resultados obtidos, 214 crianças foram examinadas; 114 (53,3%) eram meninos. O nível de IgA sérica foi normal em todas elas. Em 131, os resultados dos testes sorológicos foram normais (IgG/IgA – AGA, IgA – EMA e IgA – tTG). Em 68 crianças, os testes sorológicos mostraram um aumento isolado do IgG – AGA. Em todas as 68 crianças foi realizada a genotipagem do HLA, sendo que em dez destas, por terem apresentado presença de alelo HLA predisponente (HLADQ2), foi realizada biópsia intestinal que revelou mucosa sem alterações. Dez crianças apresentaram aumento simultâneo do IgG e IgA – AGA com resultado normal dos testes IgA – EMA e IgA – tTG. Elas foram submetidas à biópsia jejunal, que revelou padrão normal de mucosa (MARSH), em todas.

Quatro crianças apresentaram testes positivos (IgA – EMA, IgG – AGA e IgA-tTG). A quinta, um menino de 20 meses de idade, apresentou IgG, IgA – AGA e IgA – tTG positivos. Entretanto, a pesquisa do IgA – EMA por imunofluorescência foi negativa. Achados clínicos e imunológicos das cinco crianças que obtiveram os resultados positivos podem ser vistos na tabela a seguir.

Tabela 3. Resultados positivos

Paciente	Sexo	Idade (meses)	IgG- AGA	IgA- AGA	IgA- tTG	IgA- EMA	Biópsia jejunal	Principais sintomas
1	F	17	118.1	196.8	242.7	+	Marsh III	Diarreia, distensão abdominal, desnutrição.
2	M	20	142.7	226.2	85.6	-	Marsh III	Diarreia, infecções, distensão abdominal, desnutrição.
3	F	26	86.9	193.4	215.4	+	Marsh III	Dor abdominal recorrente, distensão abdominal, desnutrição
4	F	32	42.7	99.9	52.9	+	Marsh III	Diarreia, desnutrição
5	F	35	105.5	61	127.3	+	Marsh III	Cansaço, anemia, desnutrição, distensão abdominal

A biópsia jejunal das cinco crianças positivas mostrou lesão intestinal com atrofia vilositária, hiperplasia de criptas e aumento do número de linfócitos intraepiteliais (maior que 30 no campo de aumento de 100). Todas elas apresentaram o HLADQ2 positivo.



Figura 7. Biópsia intestinal do paciente número um (100x)

O paciente 2 estava severamente desnutrido e tinha história de diarreias frequentes, infecção respiratória de repetição e provável intolerância ao leite de vaca, como demonstrado na Tabela 1.

Esta criança, um menino, foi inicialmente testado para IgA – EMA quando tinha 20 meses e apresentou resultado negativo, à época. Ele recuperou-se lentamente após dieta sem leite e glúten. Quando completou três anos, estava assintomático e com peso adequado para a idade. A ingestão do glúten foi iniciada e os testes sorológicos, repetidos após um ano de dieta livre, foram todos positivos (IgA – EMA e IgA – tTG). O diagnóstico de doença celíaca foi estabelecido, e a criança reiniciou a dieta sem glúten.

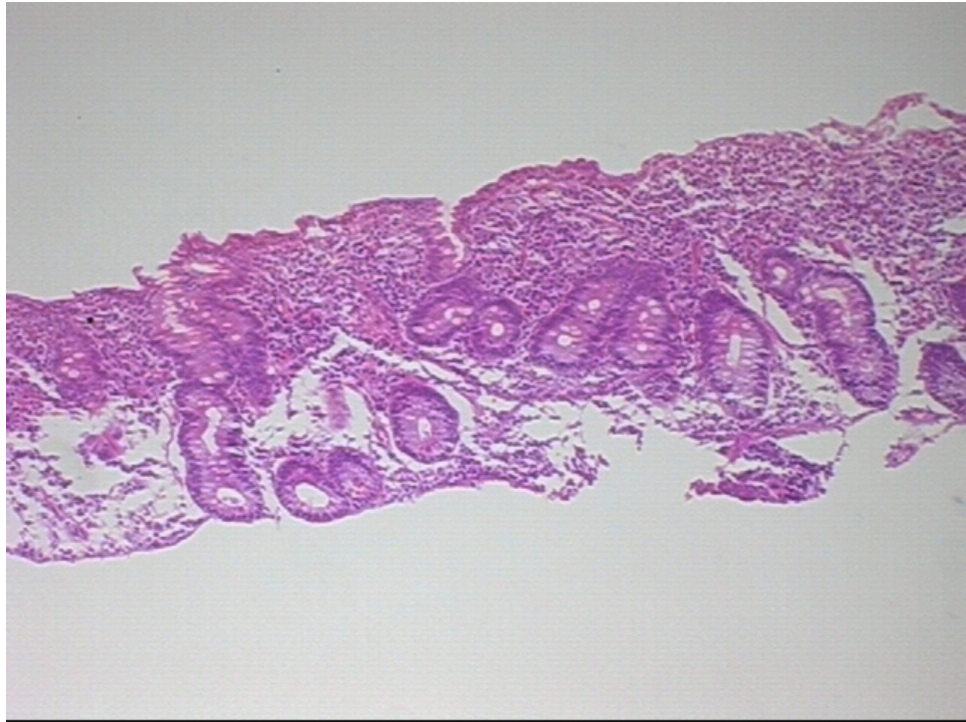


Figura 8. Biópsia intestinal do paciente dois (100x)

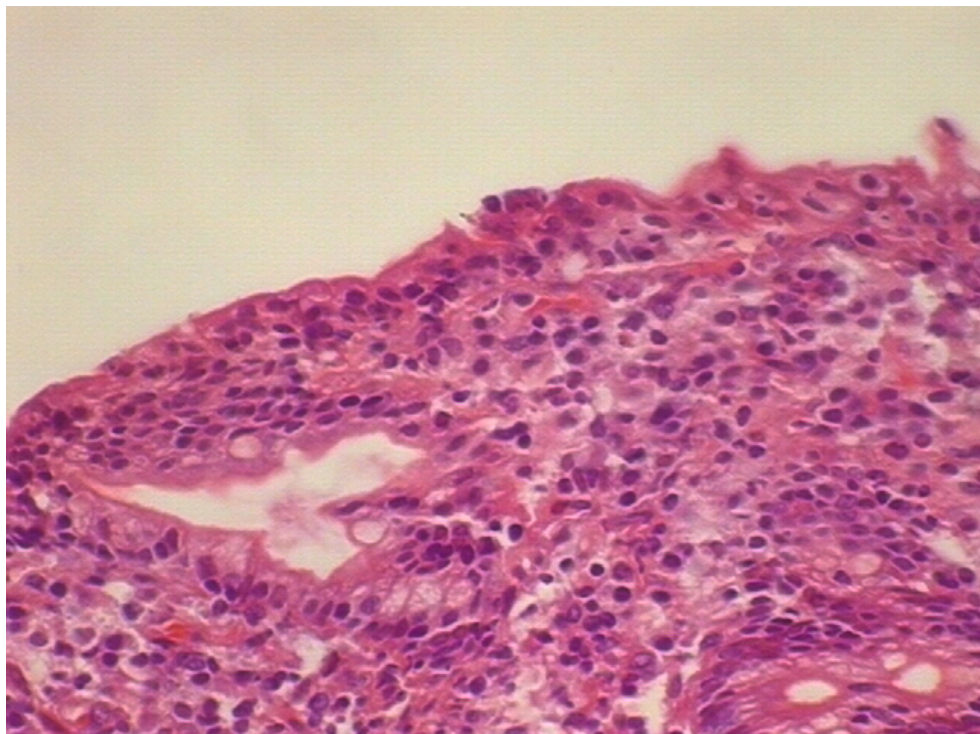


Figura 9. Aumento maior de biópsia intestinal do paciente número três (400x)

A tabela a seguir mostra o tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico das cinco crianças celíacas, além da informação de quanto tempo cada uma delas foi amamentada ao seio e a época da introdução do glúten em suas dietas.

Tabela 4. Idade do início dos sintomas, diagnóstico, aleitamento materno e introdução do glúten

Paciente	Idade do início dos sintomas	Idade do diagnóstico	Tempo entre sintomas-diagnóstico	Leite materno	Introdução do glúten
1	12 m	24 m	12 m	6 m	6 m
2	8 m	32 m	24 m	6 m	4 m
3	28 m	35 m	7 m	6 m	6 m
4	12 m	20 m	8 m	6 m	6 m
5	12 m	17 m	5 m	3 m	4 m

CAPÍTULO IV - Discussão

Entre as crianças com sintomas sugestivos de DC rastreadas no presente estudo encontramos uma prevalência de 5:214 (2,3%). Em nenhuma das crianças deste grupo, apesar de apresentarem diarreia crônica, retardo no desenvolvimento pômbero-estatural e sinais e sintomas de desnutrição, o possível diagnóstico de DC tinha sido aventado ou solicitados testes sorológicos para excluir esta possibilidade. É evidente que, apesar da crescente atenção que a DC desperta como doença autoimune comum tanto na criança como no adulto, a classe médica em geral, com a possível exclusão da especialidade de gastroenterologia, pouco cogita no possível diagnóstico de DC. O inquietante questionamento que surge diante deste quadro é o de quantas crianças, em situação familiar e socioambiental desfavorável, apresentando variáveis graus de desnutrição e de sintomas gastrointestinais crônicos, têm seu diagnóstico de DC indefinidamente adiado ou ainda pior, poderiam vir a falecer erroneamente diagnosticadas como portadora de enteropatia ambiental. Aumento na mortalidade durante a infância, conseqüente à DC não deve ser considerada hipótese improvável. Vários estudos têm mostrado inexplicável variação na prevalência da DC nos diferentes grupos etários, com concentração de casos na infância. Pratesi *et al* (2003) em estudo de prevalência efetuado no Brasil, em coorte de 4.405 indivíduos encontraram prevalência 2,6 vezes maior entre 2.034 crianças com idade de um a 14 anos, quando comparadas ao grupo de adultos. Este estudo é consistente com outros estudos de prevalência efetuados na Europa, como é o caso do trabalho de Uibo *et al* (1996), que encontrou 33 casos de DC entre 1.434 crianças e nenhum caso entre os 1.461 adultos estudados. Similarmente Corazza *et al* (1997) chamaram a atenção para o fato da prevalência por eles encontrada em grupo de adultos, ser significativamente menor do que a encontrada por Catassi *et al* (1994) em crianças residentes na mesma área geográfica (Itália central). Sabendo-se que a DC, em indivíduos geneticamente predispostos,

pode eclodir em qualquer idade e sendo a intolerância ao glúten uma desordem que uma vez instalada permanece pelo resto da vida do indivíduo, esperar-se-ia que a afecção tivesse maior prevalência entre adultos.

Para explicar a diferença nas taxas de prevalência nos dois grupos etários a primeira possibilidade que surge é que crianças com DC não tratada em determinados grupos, especialmente em grupos populacionais, que habitam as periferias das cidades, possam vir a falecer devido a complicações da doença, sem alcançar a idade adulta. Em interessante estudo pioneiro publicado em 1939, Hardwick evidenciou que de 70 crianças por ele acompanhadas por um período de 15 anos, 36% vieram a falecer antes de alcançar a idade adulta (é importante lembrar que se desconhecia na época a associação das manifestações da doença com a ingestão do glúten). Este autor ainda perceptivamente observou que, apesar de não existir diferença no número de casos entre o grupo de crianças amamentadas ao peito e o grupo de crianças alimentadas com leite de vaca, nenhuma das crianças com manifestações precoces da doença tinham sido alimentadas ao peito, antecedendo-se desta forma aos trabalhos no início da presente década, principalmente os de Ivarsson *et al* (2002) que, em consequência da “epidemia” de doença celíaca observada na Suécia durante a década de 1980, vieram a confirmar a associação do desmame precoce e introdução prematura do glúten com a eclosão precoce da DC.

Atualmente vários estudos enfocam as consequências deletérias da introdução prematura do glúten na alimentação do infante e o efeito protetor da amamentação ao peito, evidenciando que, tanto a amamentação ao peito durante a introdução do glúten na dieta quanto um período de amamentação mais prolongado estão associados com um risco reduzido para o desenvolvimento da DC, apesar de não ser ainda claro se estes fatores tão somente retardam o aparecimento da afecção ou se fornecem proteção permanente (Peters *et al*, 2001; Ivarsson *et al*, 2002; Persson *et al*, 2002; Ivarsson, 2005; Myléus *et al*, 2009). A crescente

participação das mulheres na força de trabalho em nosso meio frequentemente resulta na introdução precoce de alimentos complementares contendo glúten e num período mais curto de amamentação materna (Chaves *et al*, 2007; Sena *et al*, 2007).

Mesmo quando fortemente suspeitada, confirmar a presença da DC nestas crianças ambientalmente desfavorecidas não é tarefa fácil. Além de seu precário estado nutricional, que se encontra frequentemente associado a infecções crônicas e parasitoses, estas crianças também podem exteriorizar alterações decorrentes de alergias ou até mesmo de desordens autoimunes o que frequentemente resulta em quadros clínicos indistinguíveis do das clássicas manifestações da DC (Gandolfi *et al*, 2001). O paciente número 2 (Tabela 3) é um bom exemplo das dificuldades em apropriadamente se diagnosticar a DC em crianças sujeitas a múltiplos fatores ambientais adversos. Este paciente, quando inicialmente examinado, apresentava-se severamente desnutrido e tinha história de frequentes episódios diarreicos, repetitivas infecções respiratórias e provável intolerância ao leite de vaca. Como pode ser observado na tabela 1 o teste de anticorpos antiendomísio, efetuado aos 20 meses de idade foi negativo. Com base na positividade sorológica dos testes de anticorpos antigliadina e antitransglutaminase o pequeno paciente foi submetido à biopsia jejunal e iniciando-se estrita dieta sem leite e derivados e sem glúten, o que redundou numa lenta, porém progressiva recuperação. Quando com três anos de idade, com peso dentro de limites normais para seu grupo etário, no intuito de definitivamente se estabelecer o diagnóstico de DC, foi iniciado desafio com reintrodução do glúten na dieta. Os testes sorológicos foram repetidos após um ano de dieta livre obtendo-se desta vez todos os resultados positivos. O diagnóstico foi definitivamente estabelecido e a criança reiniciada em definitiva dieta sem glúten.

É sabido que neste grupo etário e, principalmente em crianças abaixo de dois anos, níveis altos de anticorpos antitransglutaminase podem estar presentes e apresentar variáveis flutuações, mesmo em crianças não celíacas (Simell *et al*, 2005; Simell *et al*, 2007). Além

disso, testes de antitransglutaminase falsamente positivos têm sido eventualmente observados em outras afecções autoimunes ou inflamatórias na ausência de DC. As características histopatológicas obtidas na biópsia jejunal desta criança mostraram-se compatíveis com o diagnóstico de DC. No entanto, como previamente apontado, resultados de biópsias podem ser enganosos posto que padrões muito similares de anormalidades histopatológicas podem ser observados em crianças com desnutrição grave sujeitas a infecções repetitivas do trato gastrointestinal. Na figura 6 pode ser observada a similaridade entre a o resultado da biópsia desta criança (a) e a biópsia de uma criança não celíaca submetida a repetitivos episódios de infecções gastrointestinais e desnutrição grave (b).

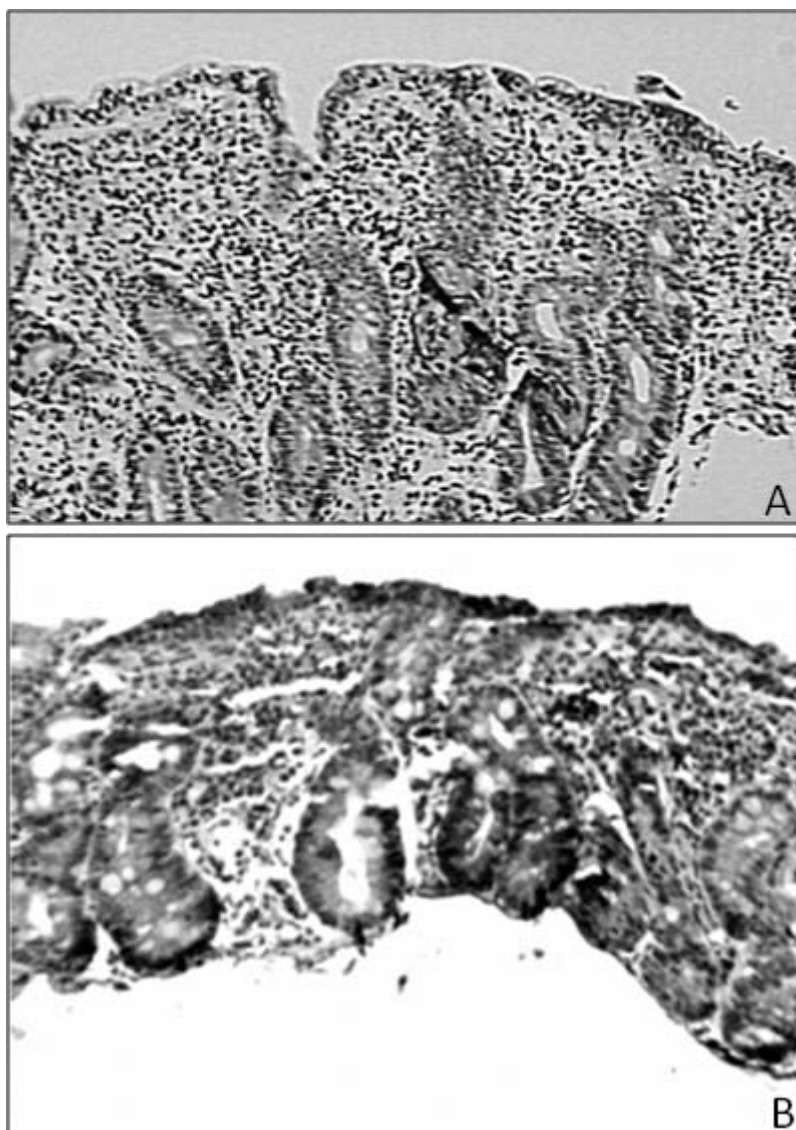


Figure 10: (A) Biópsia jejunal do paciente nº 2 evidenciando atrofia vilositária, hipertrofia das criptas e aumento do número de linfócitos intraepiteliais; (B) Biópsia jejunal de paciente com testes antitransglutaminase e antiendomísio negativos

apresentando diarreia infecciosa causada por *E. coli* enteropatogênica, também mostrando atrofia vilositária severa, hipertrofia de criptas e número aumentado de linfócitos intraepiteliais.

A negatividade do teste de antiendomísio e a lenta recuperação desta criança, mesma depois da instituição da dieta sem glúten foram responsáveis pelas dúvidas quanto a seu diagnóstico definitivo de DC. Apesar de ser sabido que cerca de 20% dos infantes, principalmente abaixo dos dois anos de vida, apresentam resultados falsamente negativos ao teste de antiendomísio (Bürgin-Wolff *et al*, 1991). A dieta sem glúten precisa ser mantida pelo resto da vida do paciente o que, principalmente entre populações de baixa renda é tarefa extremamente complicada o que justifica a necessidade da completa certeza do diagnóstico de DC.

Como já evidenciado por vários outros estudos (Fasano *et al*, 2001) a baixa especificidade do teste de anti gliadina foi mais uma vez constatada, o que vem reforçar o fato de que, atualmente, diante da existência de testes sorológicos mais confiáveis, como é o caso dos testes de antiendomísio e antitransglutaminase, a aplicação do teste de anti gliadina somente se justifica diante de pacientes com absoluta deficiência de Imunoglobulina A.

As dez crianças com aumento isolado de IgG-AGA e com HLA-DQ2 foram orientadas a retornar semestralmente ao ambulatório de doença celíaca do Hospital Universitário de Brasília, para avaliação, já que possuem um dos fatores predisponentes para a doença celíaca. As cinco crianças diagnosticadas como celíacas estão sendo acompanhadas no Ambulatório de Doença Celíaca. Elas são avaliadas com certa regularidade quanto a adesão à dieta (clínica e laboratorialmente).

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO

Capítulo V - Conclusão

A prevalência da doença celíaca entre crianças sintomáticas e desnutridas, de 12 a 36 meses, foi de 1:43 (2,3%)

Ênfase deve ser dada à inclusão pelos pediatras da doença celíaca no diagnóstico diferencial de crianças menores de três anos, que apresentam diarreias frequentes ou com duração maior de 14 dias, distensão abdominal e desnutrição, que vivem em comunidades com más condições socioeconômicas e que, muitas vezes, são erroneamente diagnosticadas como enteropatas ambientais.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Aine L. Dental enamel defects and dental maturity in children and adolescents with coeliac disease. *Prac Firm Dent Soc.* 82(3):1, 1986

Aine L. Permanent tooth dental enamel defects leading to the diagnosis of celiac disease. *Brit Dent J* 1994, 177: 253-254.

Aine L. Coeliac-type permanent-tooth Enamel Defects.: *Ann Med*, volume 28 (1), February, 1996, p. 9-12.

Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg O, Scott H, Koning F, Jung G *et al.* The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PloS Med* 2004; 1:84-92

Arvola T, Mustalahti K, Soho MT, Vehamanen P, Partanen J, Ashorn M. Celiac disease thyrotoxicoses and autoimmune hepatitis in a child . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 90-2.

Auricchio S, Trancone R. History of celiac disease. *Eur J. Pediatr*, 1996.

Baptista M.L. Doença celíaca: uma visão contemporânea. São Paulo: Pediatria, 2006.

Barbieri D, Koda Y. Diarreia crônica na infância. Editora Sarvier. 1986.

Barbieri D, Koda Y. Doenças gastroenterológicas em pediatria. São Paulo: Atheneu, 1996.

Brousse N, Meijir, JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 401-412.

Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, *et al.* Antigliadin and antiendomysium antibody determination for celiac disease. *Arch Dis Child* 1991; 66 (8):941-7.

Catassi C, Ratsch IM, Fabiane E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F *et al.* Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3

Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Pierdomenico R, *et al.* High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies.: *Acta Paediatr*, 1995.

Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV. The coeliac iceberg in Italy: a multicentre antigliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr*, 1996.

Catassic, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, Elasmarr R, *et al.* Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999; 354:647-8.

Catassi C, Doloretta MH, Räscht IM, De Virgilis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Sohoracete populations provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence tissue. *Antigens* 2001; 58: 402-5.

Cerf-Bensussan N, Cellier C, Heyman M, Brousse N, Schimitz J. Coeliac disease: an update of facts and questions based on 10th International Symposium on Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003.

Chaves RG, Lamounier JA, César CC. Factors associated with duration of breastfeeding. *J Pediatr (Rio de Janeiro)*. 2007; 83:241-6.

Chin RL, Sander HW, Brannayom TH. Celiac neuropathy. *Neurology*, 2003; 60: 1585-85.

Ciclitira PJ, King Dewar DH AL, Fraser JS. AGA technical review on celiac sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001; 120:1526-40

Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Chorzelska H, Jablonda S, Kumar V. *et al.* IgA antiendomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis and celiac disease. *Br J Dermatol*, 111:395,1984.

Collin P, Maki M, Kaulinen K. Safe gluten threshold for patients with celiac disease: some patients are more tolerant than others. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(1): 160-6

Corazza GR, Andreani ML, Biagi F, Corrao G, Pretolani S, Giulianelli G *et al.* The smaller size of the “coeliac iceberg” in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 917-9

Curione M, Barbato M, Viola F, *et al.* Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of a gluten free diet on cardiac performance. *Dig Liver Dis* 2002; 34:866-869.

D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: Prominent effect of breast feeding. *Clin Pediatr Phyla*, 2005, 44: 249-58

Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 suppl): 195-245.

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Doner P, Volta U, Riecken EO, *et al.* Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 3:797, 1997.

Dieterich W, Loag E, Schooper H. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*, 1998, 115,1317

Farrel RJ, Kelly CP. Current concepts: celiac sprue. *N Engl J Med*, 2002, 346:180-8.

Fasano A, Calassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: on evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.

Fasano A, Berti I, Geraraluzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, *et al.* Prevalence of celiac disease in at risk and non at risk groups. A long multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163:286-92.

Fasano A. Sistemic autoimmune disorders in celiac disease. *Current Opin in Gastroenterol*, 2006; 22: 674-79

Fasano A. Surpresas da doença celíaca. *Scientific American Brasil*, setembro de 2009, ano VIII, número 88, páginas 40-47

Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease- active, silent, latent, potential. *Gut*, 1980.

Freeman HJ. Biopsy-defined adult celiac disease in Asian-Canadians. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 433-436.

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.

Gandolfi L, Catassi C, Garcia S, Modelli IC, Campos DJr, Pratesi R. Antiendomysial antibody test rability in children with fragment diarrhea and malnutrition: Is it celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 483-87.

Gomes JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, La Malta G, Barrio S. Prevalence of celiac disease in Argentina. Screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700-4.

Gonzales AJ, Sanchez FA, Bessa X, *et al.* Persistent hypertransaminasemia as the presenting features of celiac disease. *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 1095-7.

Greco L, Percopo S, Clot F, Bouguina F, Bobrovi MC, Eliaou JF, *et al.* Lack of correlation between phenotype in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:286-90.

Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G *et al.* Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115:191-195

Green PHR, Jabri B. Celiac disease. *Annu Rev Med*, 2006.

Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Nyberg BI, Dahlström J, Annerén G *et al.* Antitissue transglutaminase and antithyroid autoantibodies in children with Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 40:170-4

Hardwick C. Prognosis in celiac disease. A review of seventy-three cases. *Arch Dis Child* 1939; 14: 279-93.

Hervonen K, Viljamaa M, Collin P, Knip M, Reunala T. The occurrence of type 1 diabetes in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree. *Br J Dermatol* 2004, 150:136-8

Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJS, De Rosa S, Maki M, Russel GJ, *et al.* Coeliac Disease. In: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002.

Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, *et al.* North America Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North America Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; jan; 40 (1):1-19.

Hervonen K, Vornanen M, kautiainen H, Collin P, Reunala T. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformes and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2005, 152: 82-6

Hogberg L, Laurin P, Falth-Maynusson K, Grant C, Gradzinsky E, Janson G, *et al.* Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomized double blind study. *Gut* 2004; 53: 649-654.

Holmes GKT. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus – the case for screening. *Diabet Med* 2003; 18:169-77.

Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap Graham AR, Lude F, Marcel B. Novel celiac disease genetic determinants related to the immune response. *Nat Genet* 2008, April; 40 (4): 395-402

Ivarsson A, Hernell O, Stelund H, Person LA. Breast feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75:914-21.

Ivarsson A, Persson LA, Nyström L. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J. Epidemiol*, 2003.

Jabri B, Diserre N, Cellier C *et al.* Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the KLA-E specific natural killer receptor CD94 in celiac disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 867-74.

Jabri B, Cassarda DD, Green PHR. Innate and adaptive immunity. The Yin and Yang of celiac disease. *Immunological reviews*, 2005, vol 206: 219-31

Janatuinen EK, Kemppainen TA, Julkunen RJ, Kosma VW, Maki M, Heikkinen M *et al.* No Harm from five-year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 332-5

Kagnoff MF. Celiac disease: a gastrointestinal disease with environmental, genetic and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am*, 1992, 21: 405-25

Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128:S10-8

Kavak US, Yüce AL, Kocak N, Demir H, Saltik IN, Gurakan F, *et al.* Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 434-436.

Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partonen J; MAKI M; JORMA S. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1428-33.

Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, Klosia C, Sollid LM. Structural basis for HLA – DQ2 mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Sci USA* 2004; 101:4175-4179.

Kasarda DD. Gluten and gliadin precipitating factors in coeliac disease. In: Maki M, Collin P; Visakorpi JG, eds. *Coeliac disease, Tampere Finland: Coeliac Study Groups Institute of Medical Technology*. 1997:195-212.

Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid L. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19:373-87

Louka AS, Sollid LM. HLA in celiac disease: unraveling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003; 61:105-17

Maiuri L, Ciacci C, Raia, V *et al.* FAS engagement drives apoptosis of enterocytes of celiac patients. *GUT* 2001; 48: 418-424.

Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand*, 1998, 77:408-12

Maki M, Mustalahti K, Jorma K, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, *et al.* Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*, 2003.

Margaritte-Jeannin P, Babrin MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, *et al.* HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics cluster on coeliac disease. *Tissue Antigens* 2004; 63: 562-567.

Marsh MN. Gluten sensitivity and latency: The histological background. In: AURICCHIO, S.; VISAKORP, J. K. (editors). *Commun food intolerances. Epidemiology of coelic disease. Dyn Nutr Res Basel, Karyen* 2: 142-150, 1992.

Meuwisse GW. Diagnostic criteria in celiac disease. *Acta Pediatr Scand*, 1970.

Molberg OM, Cadam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, *et al.* Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4:713-17.

Mora S, Barera G, Beccio S, *et al.* A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment in bone density in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001; 139: 516-521.

Myléus A, Ivarsson A, Webb C, Danielsson L, Hernell O, Höberg L, *et al.* Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:170-6.

Nicolas MEO, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *International Journal of Dermatology*, 42;588-600, 2003.

Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Muzio LL. Oral Manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42 (3): 224-232

Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood – epidemiological evidence. *Adv. Exp. Med. Biol*, 2002; 503:115-123.

Peräaho M, Collin P, Kaukinen K, Kekkonen L, Miettinen S, Maki M. Oats can diversify a gluten-free diet in celiac disease and dermatitis herpetiformis. *J Am Diet Assoc*. 2004 104:1148-50

Peters V, Askling J, Guidley G, *et al.* Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566-1572.

Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes De Almeida P, Bocca AL, *et al.* Prevalence of celiac disease: unexplained age-related variations in the same populations. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:745-50.

Rätsch IM, Catassi C. Coeliac disease. A potentially treatable health problem of Sohorde refuge children. *Health Organ* 2001; 79: 541-545.

Sacchetti L, Tinto N, Calcagno G, Improta P, Salvatori F. Multiplex PCR typing of the three most frequent HLA alleles in celiac disease. *Clin Chem Acta* 2001; 310: 205-7

Sategna-Guidetti C, Volta M, Ciacci C, *et al.* Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal on Itali on multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:751-57.

Schuppan D, Dieterich W, Rieken EO. Exposing gliadin as a taste food for lymphocytes. *Nat Med* 1998; 4:666-7.

Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000, 119: 234-42

Sena MCH, Silva EF, Pereira MG. Prevalence of breastfeeding in Brazilian capital cities. *Rev. Ass. Med Brás.* 2007; 53:520-4.

SIGEP Study Group for autoimmune disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.

Simell S, Hopper S, Hekkola A, Simell T, Stahlberg MR, Viander M, *et al.* Fate of five celiac disease associated antibodies during normal diet in genetically at risk children observed from birth in a natural history study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2026-35.

Simell S, Kupila A, Hopper S, Hekkola A, Simell T, Stohlben MR *et al.* Natural story of transglutaminase autoantibodies and mucosal changes in children carrying HLA conferred celiac disease susceptibility. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:1182-91.

Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol*, 2002.

Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekborn A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005; 54:54-9

Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberger EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L *et al.* Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: A Longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333-40

Sulkanen S, Halttunen T, Lourila K. Tissue transglutaminase auto antibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*, 115: 1322-1998

Toscano V, Conti FG, Anastasi E, *et al.* Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1742-48.

Troncone R, Greco L, Auricchio, S. Glúten-sensitivity enteropathy. *Pediatr Clin North Am*, 1996.

Tursi A, Brondimorte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac diseases. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:219-221

Uibo O, Metskula K, Kukk T, Rayo T, Uibo R. Results of coeliac disease screening in Estonia in 1990-1994. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 39-41

Unsworth DJ, Wurzner R, Brown DL, Lochmann PJ. Extracts of wheat gluten activate complement via the alternative pathway. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 539-43

Van Belzen MJ, Meijer JW, Sandkeuj LA, *et al.* A major non-HLA locus in celiac disease maps to Chromosome 19. *Gastroenterology*, 2003.

Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*, 2006; 55:1037-46

Van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Guwilliam R, Zhernonakova A, Nouyen M. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007, July; 39 (7): 827-829

Vader L. Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. *J Exp Med* 2002; 195:643-649

Ventura A, Magazzu G, Greco L for the SIGEP Study Group for Autoimmune disorders in Celiac Disease. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders patients with celiac disease. *Gastroenterology*, 1999; 117:297-303

Ventura A, Neri E, Ughi C, *et al.* Gluten-dependent diabetes-related and thyroid related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000; 2000: 137: 263-65

Visakorp JK, Maki M. Changing clinical features of celiac disease. *Acta Paediatr* 1996 (Suppl): 345:103

Volta V, Molinaro N, de Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on umbilical cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1902-5

Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Archives of Disease in Childhood*, 1990; 65: 909-911.

Wong RC, Slute RH, Reeves GE, *et al.* Antibody and genetic testing in coeliac disease. *Pathology* 2003; 35:285-304

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aceite de publicação do artigo	63
Anexo 2. Artigo em publicação	64
Anexo 3. Protocolo de inclusão de paciente	76
Anexo 4. Termo de consentimento livre e esclarecido I	77
Anexo 5. Termo de consentimento livre e esclarecido II	79
Anexo 6. Aprovação no Comitê de Ética	81

ARQUIVOS de GASTROENTEROLOGIA

- Fundada em 1964 -

Órgão Oficial de:

INSTITUTO BRASILEIRO de ESTUDOS e PESQUISAS de GASTROENTEROLOGIA - IBEPEG
COLÉGIO BRASILEIRO de CIRURGIA DIGESTIVA - CBCD
SOCIEDADE BRASILEIRA de MOTILIDADE DIGESTIVA - SBMD
FEDERAÇÃO BRASILEIRA de GASTROENTEROLOGIA - FBG
SOCIEDADE BRASILEIRA de HEPATOLOGIA - SBH
SOCIEDADE BRASILEIRA de ENDOSCOPIA DIGESTIVA - SOBED

São Paulo, 15 de junho de 2009

Dra. INÊS CRISTINA MODELLI
E-mail: inesmodell@hotmail.com

Prezada Dra. Inês Cristina Modelli,

Referente ao artigo intitulado **Serological screening for celiac disease in symptomatic 12 to 36 month-old environmentally deprived children (Reg. 16/09 - refira-se sempre a este número)** de autoria de Inês Cristina Modelli, Lenora Gandolfi, Rodrigo Coutinho de Almeida, Glória Maria A. C. Araújo, Marilúcia de Almeida Picanço e Riccardo Pratesi, comunicamos que o referido foi aprovado pela Comissão Editorial dos ARQUIVOS de GASTROENTEROLOGIA e deverá ser publicado, num dos próximos números desta Revista.

Renovamos os agradecimentos e nos subscrevemos,

Atenciosamente



Dr. RICARDO GUILHERME VIEBIG
- Editor Executivo -

Redação e Secreária
Rua Dr. Geng, 300
01321-020 - SÃO PAULO, SP.
BRASIL
E-mail: arqgast@hospita.ig.usp.com.br

Artigo original: Gastroenterologia Pediátrica

Serological screening for celiac disease in symptomatic 12 to 36 month-old children

Rastreamento sorológico da doença celíaca em crianças sintomáticas com 12 a 36 meses de idade

Inês Cristina Modelli^{1,3}, Lenora Gandolfi^{2,3}, Rodrigo Coutinho de Almeida², Gloria Maria AC Araújo³, Marilúcia de Almeida Picanço³, Riccardo Pratesi^{2,3}.

1. Graduate Program in Health Sciences, University of Brasília School of Health Sciences, Brasília, DF, Brazil
2. Pediatric Research Center and Celiac Disease Investigation Center, University of Brasilia School of Medicine, Brasilia, DF, Brazil
3. Pediatric Department, Brasília University Hospital, University of Brasilia School of Medicine, Brasilia DF, Brazil

Corresponding author:
Riccardo Pratesi, MD
SQN 212 – Bloco F – Apto 605
CEP 70864-060 – Brasília – DF – Brazil
pratesir@unb.br or riccardop@terra.com.br

Resumo

Racional: O diagnóstico correto da doença celíaca (DC) em crianças ambientalmente carentes é frequentemente dificultado pela presença usual de causas outras para os clássicos sintomas da DC. **Objetivo:** determinar a prevalência de DC em grupo de crianças com idades compreendidas entre 12 e 36 meses utilizando a pesquisa de anticorpos anti gliadina (IgG e IgA-AGA), antiendomísio (IgA-EMA) e antitransglutaminase recombinante humana (IgA-tTG) como método de rastreio. **Métodos:** foram incluídas no estudo 214 crianças (114 meninos), com 12 a 36 meses de idade, todas em uso de dieta contendo glúten. Em todos os soros foi pesquisada a presença de anticorpos anti-IgG e IgA-AGA, anti-IgA-EMA e anti-IgA-tTG humana. Biópsia jejunal foi sugerida e efetuada em todas as crianças com resultados positivos em um ou mais testes sorológicos, excetuando-se as crianças em que o IgG-AGA tinha sido o único teste positivo. Nesta última situação efetuou-se genotipagem para identificação de possíveis alelos HLA predisponentes por meio do método de reação em cadeia da polimerase (PCR). Para confirmação do diagnóstico a genotipagem dos alelos HLA também foi efetuada nas crianças identificadas como celíacas com base a testes sorológicos positivos e resultado da biópsia jejunal compatível. **Resultados:** Em 131 crianças os resultados dos testes sorológicos foram normais. Em 68 crianças foi exclusivamente detectada a presença de anticorpos anti-IgG-AGA. Em 10 delas, por terem apresentado presença de alelos HLA predisponentes, foi realizada biópsia jejunal que revelou mucosa sem alterações. Todos os testes sorológicos foram positivos em quatro crianças. Os testes IgG e IgA-AGA e IgA-tTG foram positivos numa quinta criança que, no entanto, apresentou teste IgA-EMA negativo. A biópsia jejunal destas cinco crianças revelou lesões de mucosa típicas e compatíveis com o diagnóstico de DC. **Conclusões:** prevalência de 2.3% foi encontrada entre crianças de 12 a 36 meses de idade, não previamente diagnosticadas como celíacas.

Palavras-chave: Doença celíaca, testes sorológicos, critérios diagnósticos, crianças carentes.

Abstract

Background: The correct diagnosis of celiac disease (CD) in environmentally deprived children is frequently hindered by the common presence of other causes for the classical CD symptoms: malnutrition, failure to thrive and frequent diarrheas. **Objectives:** To determine the prevalence of CD in a group of 12 to 36 month-old children using immunoglobulin antibodies against gliadin (IgG and IgA-AGA), against endomysium (IgA-EMA), and against human tissue transglutaminase (IgA-tTG) as screening method. **Methods:** A total of 214 children (114 boys), aged 12 to 36 months, on gluten-containing diet, were admitted to the study. IgG and IgA-AGA, IgA-tTG and IgA-EMA tests were performed in all sera. Biopsy was obtained from all children showing positive result in one or more of the serologic tests, excluding those in which IgG-AGA had been the only positive result. In those cases, polymerase chain reaction (PCR) HLA genotyping for the identification of CD predisposing alleles was applied. HLA genotyping was also performed to confirm the diagnosis in children identified as celiac by means of positive serologic testing and compatible biopsy results. **Results:** Normal results were obtained in 131 children. Ten children out of 68 identified as positive exclusively on the IgG-AGA test disclosed the presence of CD predisposing alleles on PCR and underwent jejunal biopsy with normal results. All serologic tests were positive in four children. A fifth child showed positive IgG and IgA-AGA and IgA-tTG results but disclosed a negative IgA-EMA test. Jejunal biopsy of these five children revealed characteristic lesions of CD. **Conclusion:** A prevalence of 2.3% was found among symptomatic 12- to 36-month-old children that had not been previously diagnosed as celiac.

Keywords: celiac disease; serologic testing; diagnostic criteria; deprived children.

Introduction

Celiac disease (CD) is a common multifactorial, immuno-mediated enteropathy triggered by the ingestion of several related proteins found in wheat (gliadin), barley (hordein), and rye (secalin). In genetically susceptible individuals the ingestions of these proteins leads to infiltration of the intestinal mucosa by both intraepithelial CD8+ and lamina propria CD4+ lymphocytes that ultimately result in a variable degree of jejunal tract lesion³¹.

CD has one of the strongest HLA associations. The presence of HLA-DQA1*05 and DQB1*02 alleles, either in *cis* or in *trans*, which form the HLA-DQ2 heterodimer strongly, strongly increases the risk for CD. In European white population, approximately 90% of CD patients have these genetic markers whereas most of the remaining cases carry HLA-DQ8 molecules coded by the HLA-DQA1*03 and DQB1*0302¹⁹. The value of HLA typing in CD is mainly considered for its negative predictive value since CD does not develop unless a person carries alleles that encode for HLA-DQ2 or DQ8¹⁵.

CD symptomatology is variable and in its classical presentation, mostly seen in children, malabsorption of nutrients leads progressively to severe malnutrition, failure to thrive and diarrheic stools. In adults the clinical manifestations of CD are often oligosymptomatic or atypical, characterized by abdominal pain, bloating, frequent bouts of aftous stomatitis, resistant anemia or by an ill defined physical and emotional distress¹⁴. This changeable clinical picture, frequently results in a delayed diagnosis. Adolescent and young adults are, in many instances, free of major

symptoms being eventually diagnosed during screening studies. The timing for the appearance of the first symptoms is variable and probably not only related to the gluten content of the diet but also to other still unknown environmental triggers⁷.

CD was originally thought to occur only rarely and predominantly in childhood but during the last few decades, with the advent of reliable serological testing that allowed large screening studies, a steady worldwide increase in its prevalence was noted. Currently CD is recognized as a global health problem. Its estimated prevalence in Europe and United States has varied from 1:100 to 1:250 both in children^{5,17} and in adults⁶, and values as high as 1:99 were found in children aged 14 to 21 years in Finland²⁰. Several screening studies carried out during the last decade in Brazil show a prevalence similar to that found in European countries, varying from 1:213 to 1:681 in presumably healthy blood donors^{22,23,13} while other screening studies carried out in different Brazilian regions showed frequencies ranging from 1:53 to 1:417^{32,11,24}.

The aim of this study was primarily to determine the prevalence of CD in a group of 12- to 36-month-old symptomatic children using antibodies against gliadin, endomysium, and recombinant human tissue transglutaminase as screening method and, secondarily to call the attention to the difficulties in correctly diagnosing CD among socio-economically and environmentally deprived children.

Materials and methods

This project was approved by the Ethics Committee of the University of Brasilia School of Health Sciences (protocol 051/2003). Children's parents were invited to participate in the study and received written and verbal information regarding the objectives, risks, and benefits of the study. Children aged 12- to 36-months who attended the Pediatric Gastroenterology Unit of the Brasilia University Hospital between August 2004 and February 2007, and were considered at risk for CD were included in the study. The Brasilia University Hospital is a general hospital, part of the unified government health system that attends mainly low-income population living in the periphery of the city. Although this population cannot be considered deeply disadvantaged by Brazilian standards, the prevalence of malnutrition, parasitosis, and infectious diseases is still considered high among them, especially during the first three years of life.

Two hundred and fourteen children were admitted to the study (114 boys). The age of admission varied from 12 to 36 months (mean and median, 19 months). 177 (82.7%) were less than 24 and 37 (17.3%) were less than 36 months-old. All children had been on gluten-containing diet for at least the previous six months. The children were considered at risk for CD and included in the study when their parents reported (a) history of episodes of persistent diarrhea (defined as an increase in frequency and liquidity of stools above the norm for the child, for a period of two or more weeks); and (b) height or weight below the 5th percentile.

Serum samples were collected from each participant and stored at -20°C until testing. Total immunoglobulin A (IgA) level was determined in all sera by turbidimetric immunoquantification (COBAS MIRA; Roche Diagnostic Systems, Basel Switzerland). Enzyme-linked immunosorbent assay technique (ELISA) was applied to all sera to determine IgG and IgA antigliadin (IgG-AGA, IgA-AGA) and IgA antitransglutaminase (IgA-tTG) antibody values (Quanta Lite IgG and IgA Gliadin and IgA Transglutaminase, INOVA Diagnostic Inc., San Diego, CA). The antibody

concentrations were expressed in arbitrary units (AU), that is, percentages of the positive reference serum, and values ≥ 20 AU were considered positive.

Serum IgA-class endomysial antibodies (IgA-EMA) were determined by indirect immunofluorescence method. Briefly, 4- μ m cryostat sections from the distal portion of monkey esophagus (INOVA Diagnostic Inc., San Diego, CA) were incubated with patients' sera at a 1:5 dilution. The reaction was detected with fluorescein isothiocyanate rabbit antihuman IgA conjugate applied to the sections. Under the fluorescence microscope, the presence of characteristic honeycomb-like brilliant green pattern of smooth muscle bundles was interpreted as positive. Children who showed positive result in any test underwent repeated testing for confirmation of the results.

Small bowel biopsy was suggested to parents of children who showed positive results in one or more of the IgA-AGA, IgA-EMA and IgA-tTG serologic tests, and in those children in whom the only positive test was IgG-AGA but were carriers of CD predisposing HLA alleles. The aim of this procedure was to avoid unnecessary biopsies in view of the low specificity of the IgG-AGA and the strong negative predictive value of the absence of HLA predisposing alleles¹⁵. Genomic DNA was extracted from peripheral venous blood using the Illustra Blood Genomic Prep Mini Spin Kit (GE Healthcare, UK). Genotyping for HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201 and DRB1*04 was processed by the technique of polymerase chain reaction-sequence specific primers (PCR-SSP) as previously described²⁷.

Biopsies were performed with a Watson pediatric capsule, samples being taken at the level of the ligament of Treitz. Biopsy specimens were independently evaluated by a pathologist and a pediatric gastroenterologist and assessed according to the scoring system described by Marsh²¹.

Results

All the 214 children included in the study had normal IgA serum levels. Normal results were obtained in all serological tests (IgG/IgA-AGA, IgA-EMA and IgA-tTG) in 131 children (61.2%). The PCR-SSP of the 68 children whose serologic tests results only showed increased level of IgG-AGA disclosed the presence of a predisposing allele in 10. Their jejunal biopsies together with those of the 10 children that had shown increased levels of both IgG and IgA-AGA with normal results on IgA-EMA and IgA-tTG testing, disclosed a normal mucosal structure (Marsh 0). Positive IgA-EMA test and increased levels of IgG-AGA, IgA-AGA and IgA-tTG antibodies were found in four children. A fifth child, a 20-month-old boy, showed abnormal IgG, IgA-AGA and IgA-tTG tests but disclosed a negative immunofluorescent IgA-EMA. Immunologic and clinical findings in children positive on serologic testing can be seen in Table 1.

Table 1

Jejunal biopsy of the five serologic positive children disclosed mucosal lesions characterized by a villous flattening, crypt hypertrophy and increased number of intraepithelial lymphocytes characterizing a CD enteropathy (Marsh III). The prevalence of serological and biopsy confirmed cases of CD in the present cohort was 1:43 (2.3%).

Discussion

Among the symptomatic children screened in the present study we found a CD prevalence of 5:214 (2.3%). Despite the presence of chronic diarrhea, failure to thrive and signs of malnutrition none of these 214 children had been previously diagnosed as celiac or had undergone serologic testing to rule out the possibility of CD. A disturbing question raised by the present findings is how many celiac children, belonging to underprivileged segments of society, with varying degrees of chronic gastrointestinal symptoms and malnutrition have their diagnosis postponed or worse, could die wrongly diagnosed as carrier of environmental enteropathy. This cannot be considered an improbable hypothesis as suggested by a previous study in which an unexplained age-related variation on CD prevalence with a clustering of most cases of CD in the younger age group was detected²⁶. An increased prevalence of CD in children when compared to adults is an unexpected fact since it is known that CD may start at any age, and being a disorder for life, would be expected to have a higher prevalence among adults. This difference in prevalence between children and adults had already been observed by other authors^{10, 33}. A possible explanation for this fact could be that children, especially those born in an adverse environment and exposed to a high level of infectious and parasitic agents die as a result of early complications without reaching adulthood. The mortality rate among undiagnosed symptomatic celiac children on a diet containing gluten can be high. Hardwick¹⁶ in a pioneer 15-years follow-up study with 70 celiac children, published in 1939, reported an overall mortality rate of 36%. In the same study this author perceptively observed that although there was no difference in the number of CD cases between breast-fed and bottle-fed infants, none of the very young celiac patients had been breast-fed. Presently, several studies are focused on the deleterious consequences of an early introduction of gluten in the infant diet and the protective effect of breast-feeding^{18, 25, 2}. Evidences suggest that both breast-feeding during the introduction of dietary gluten, and increased duration of breast-feeding are associated with reduced risk for the development of CD although it is still not clear whether breast-feeding delays the onset of symptoms or provides a permanent protection against the disease¹. The increasing participation of women as workforce in Brazil frequently results in an early introduction of inappropriate amount and often unfit complementary food and a shorter breast-feeding period^{8, 18}.

Even when suspected, to confirm a definitive CD diagnosis in these environmentally deprived children is not an easy task. Besides their poor nutritional status, frequently associated with infections and parasitosis, these children can also be affected by allergic or even autoimmune disorders resulting in clinical conditions that can be indistinguishable from the classical presentation of CD in this age group¹². Patient number 2 (Table 1) is a good example of the difficulty in properly diagnosing CD in children subjected to multiple adverse environmental factors. This patient was, when initially seen, severely malnourished and had a history of persistent diarrhea, repetitive bouts of respiratory infections and probable cow's milk intolerance. As shown in Table 1, the child's IgA-EMA was initially tested at the age of 20 months, being negative at that time. The child underwent a slow recovery on a gluten and milk-free diet. When he was three years-old, asymptomatic and with

weight within normal range for age, to definitively establish the diagnosis of CD, a gluten challenge was started and serologic tests were repeated after one more year of normal diet disclosing, at that time, positive IgA-EMA and IgA-tTG (101.3U). The diagnosis of CD was confirmed and the child was again started on GFD. It is known that in this age group, high levels of antibodies against tTG can be present and fluctuate even in non-celiac children^{30, 29}. In addition, false positive tTG tests have been eventually observed in other inflammatory and autoimmune diseases besides CD^{9, 3}. The histopathologic characteristics of this child biopsied sample were compatible with CD but, as previously cited, biopsy can be misleading in these children as very similar patterns can be seen in children with severe malnutrition and repetitive infections of the gastrointestinal tract. Fig. 1 shows the similarity between this child's biopsy sample (a) and the biopsy sample of a non-celiac child suffering from repetitive gastrointestinal infections and severe malnutrition (b).

Fig. 1

The fact that his recovery was extremely slow even after the institution of a strict GFD reinforced our doubts concerning the diagnosis. After the gluten challenge a positive result was obtained on this child's previously negative IgA-EMA test. It is a fact that around 20% of infants, mainly below the age of 2-years yield false negative results on EMA testing⁴.

As showed in other studies, the low specificity of the AGA test could once again been observed. This reinforces the fact that currently, due to the existence of the more reliable recombinant human tTG and antiendomysium tests the AGA test is only justifiable in those cases in which the patient reveals an absolute deficiency of IgA.

In conclusion, in the present study a prevalence of 2.3% was found among symptomatic 12- to 36-month-old children that had not been previously diagnosed as celiac. This finding reinforce the need of a careful investigation of children belonging to low socio-economic strata and living in adverse environmental condition since CD symptomatology, in this group of children, can be easily masked by the frequently observed environmental enteropathy that is also characterized by malnutrition, failure to thrive and persistent diarrhea.

References

1. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast-feeding on risk of celiac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006;91:39-43.
2. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Mäki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch Dis Child*. 1993;69:375-80.
3. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Doria A, Tampona M, Bassetti D, Tozzoli R. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2003;48:2360-5.
4. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, H Huber, M J Lentze, D Nusslé, and C Reymond-Berthet. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. [Arch Dis Child](#). 1991 Aug;66(8):941-7.

5. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics*. 2001;107:42-45.
6. Catassi C, Rättsch IM, Fabiani E, Ricci S, Bordicchia F, Pierdomenico R, Giorgi PL High prevalence of undiagnosed coeliac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr*. 1995;84:672-6.
7. Cerf-Bensussan N, Cellier C, Heyman M, Brousse N, Schmitz J. Coeliac Disease: An Update on Facts and Questions Based on the 10th International Symposium on Coeliac Disease. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2002; 37:412-21.
8. Chaves RG, Lamounier JÁ, César CC. Factors associated with duration of breastfeeding. *J pediatr (Rio J)*. 2007;83:241-6.
9. Clemente MG, Musu MP, Frau F, Lucia C, De Virgiliis S.. Antitissue transglutaminase antibodies outside celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:31-34.
10. Corazza GR, Andreani ML, Biagi F, Corrao G, Pretolani S, Giulianelli G, Ghironzi G, Gasbarrini G. The smaller size of the 'coeliac iceberg' in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:917–9.
11. Crovella S, Brandão L, Guimarães R, Crovella S, Ventura A. Speeding up coeliac disease diagnosis in developing countries. *Dig Liver Dis*. 2007;39:900-2.
12. Gandolfi L, Catassi C, Garcia S, Modelli IC, Campos D Jr, Pratesi R. Antiendomysial Antibody Test Reliability in Children With Frequent Diarrhea and Malnutrition: Is It Celiac Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:483–87.
13. 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.
14. Green PHR, Jabri B. Celiac disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:207–21
15. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, Mulder CJ, Stehouwer CD, Peña AS. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med*. 2007;147:294-302.
16. Hardwick C. Prognosis in celiac disease. A review of seventy-three cases. *Arch Dis Child* 1939;14:279–93.
17. Hoffenberg EJ, Mackenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, Erlich H, Bugawan TI T, Sokol RJ, Taki I, Norris JM, Rewers M. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr*. 2003;143:308-14.
18. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:914-21.
19. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J. HLA types in celiac disease patients not carrying the *DQA1*05-DQB1*02* (DQ2) heterodimer: Results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Human Immunology* 2003;64:469–477.

20. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. *N Engl J Med.* 2003;348:2517-24.
21. Marsh M. Gluten, Major Histocompatibility Complex, and the small intestine. *Gastroenterology* 1992;102:330-354.
22. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1020-5.
23. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO, de Camargo Soares MA, da Silva Patrício FR, Kawakami E, de Moraes MB, Fagundes-Neto U. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:43-9.
24. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AO, Alencar ML, Abrantes-Lemos CP, Cançado EL, de Brito T, Ioshii SO, Valarini SB, Sipahi AM. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6546-50.
25. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab.* 2001;45:135-42.
26. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, Catassi C. Prevalence of celiac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:747-50.
27. Sacchetti L, Tinto N, Calcagno G, Improta P, Salvatore F. Multiplex PCR typing of three most frequent HLA alleles in celiac disease. *Clin Chim Acta* 2001;310:205-7.
28. Sena MCF, Silva EF, Pereira MG. Prevalence of breastfeeding in Brazilian capital cities. *Rev. Ass. Med. Brás.* 2007;53:520-4.
29. Simell S, Hoppu S, Hekkala A, Simell T, Ståhlberg MR, Viander M, Yrjänäinen H, Grönlund J, Markula P, Simell V, Knip M, Ilonen J, Hyöty H, Simell O. Fate of five celiac disease-associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in a natural history study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2026-35.
30. Simell S, Kupila A, Hoppu S, Hekkala A, Simell T, Ståhlberg MR, Viander M, Hurme T, Knip M, Ilonen J, Hyöty H, Simell O. Natural history of transglutaminase autoantibodies and mucosal changes in children carrying HLA-conferred celiac disease susceptibility. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1182-91.
31. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:647-55.
32. Trevisol C, Brandt KG, Pontes Silva GA, Crovella S, Ventura A. High prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected hospital

population in North-Eastern Brazil (Recife-Pernambuco). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:214-5.

33. Uibo O, Metskula K, Kukk T, Rägo T, Uibo R. Results of coeliac disease screening in Estonia in 1990–1994. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:39–41.

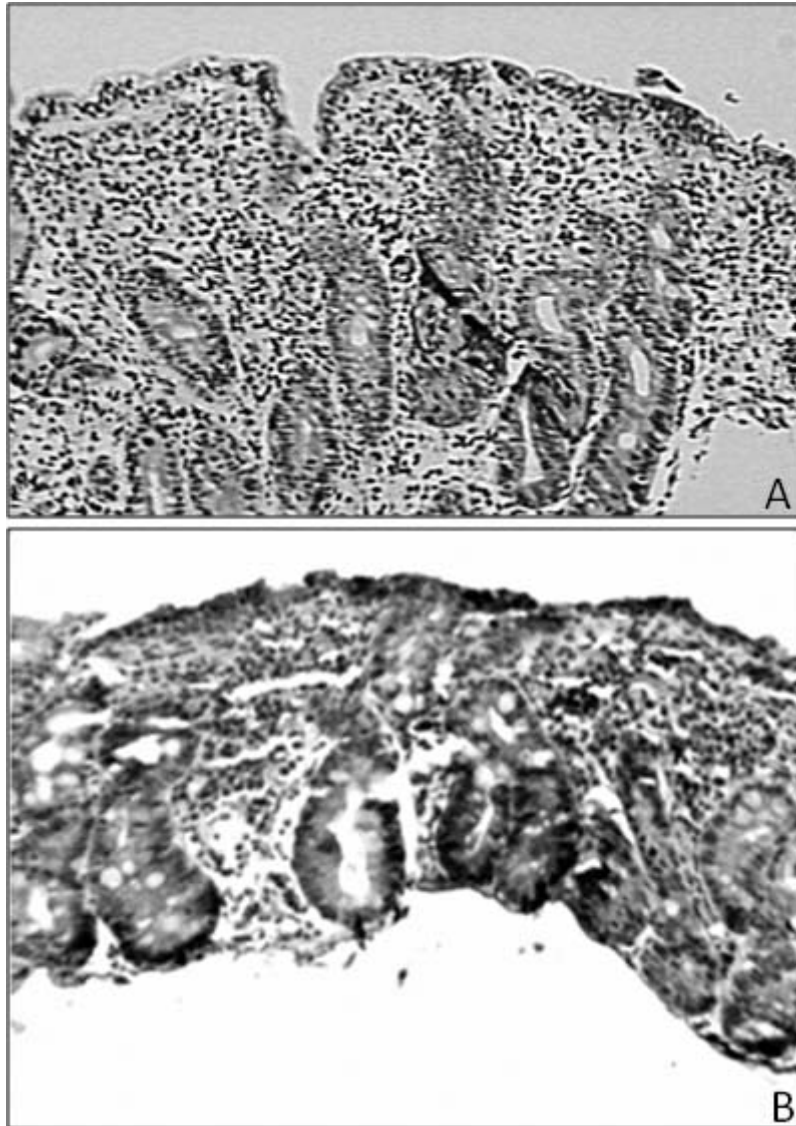


Figure 1: (A) Jejunal biopsy of patient n° 5, showing villous atrophy, crypt hyperplasia and increased number of intraepithelial lymphocytes (>40/100); (B) Jejunal biopsy of a IgA-tTG and IgA-EMA negative non-celiac patient, with infectious diarrhea caused by enteropathogenic *E.coli* 0111 showing a total villous atrophy, crypt hyperplasia and increased number of intraepithelial lymphocytes (>40/100).

Table 1. Clinical data, serologic tests and biopsy results of the five celiac children

	Sex	Age (<i>men</i>)	Symptoms	IgG- AGA	IgA- AGA	IgA- tTG	IgA- EMA	Biopsy
1	F	17	Diarrhea, bloating , malnutrition	118.1	196.8	242.7	+	Marsh III
2	M	20	Diarrhea, anemia, bloating, malnutrition	142.7	226.2	85.6	—	Marsh III
3	F	26	Diarrhea, RAP, anemia, bloating, malnutrition	86.9	193.4	215.4	+	Marsh III
4	F	32	Diarrhea, malnutrition	42.7	99.9	52.9	+	Marsh III
5	F	35	Fatigue, anemia, bloating, malnutrition	105.5	61	127.3	+	Marsh III

RAP = recurrent abdominal pain

PROTOCOLO DE INCLUSÃO DE PACIENTES

Nome da criança: _____

Data: _____

Sexo: masculino feminino

Data de nascimento: _____

Idade: _____

Peso: _____ Estatura: _____

Registro hospitalar: _____

Nome do responsável: _____

Endereço: _____

Localidade: _____

Telefone para contato: _____

Outros telefones: _____

Motivo da consulta: _____

Apresenta ou apresentou um ou mais dos sintomas abaixo:

peso ou altura baixos para a idade

diarreia frequente ou prolongada

dor abdominal recorrente

distensão abdominal

outros sintomas: _____

Serviço de Gastroenterologia Pediátrica

Projeto: Estudo comparativo dos marcadores sorológicos no diagnóstico da doença celíaca em crianças de risco, até três anos de idade.

Responsável: Profa. Dra. Lenora Gandolfi

Termo de consentimento livre e esclarecido, pós-informação

O abaixo assinado, _____, responsável pelo paciente _____, declara ter lido e ouvido o presente termo de responsabilidade que lhe informa estar ciente do seguinte:

a) que pelo presente instrumento concorda em participar de pesquisa visando a averiguar possível presença de doença celíaca entre crianças de até três anos de idade;

b) que esta participação implicará a retirada de uma amostra de sangue, de aproximadamente 03 ml, no laboratório do ambulatório de pediatria do HUB, para diagnósticos de pesquisa, com o objetivo de determinar a presença ou não de marcadores sorológicos característicos da doença celíaca;

c) que, resultando o teste positivo, será garantida ao paciente a assistência continuada, no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do HUB, ficando, porém, a seu critério, a eventual procura de outro serviço ou outro profissional para orientação e tratamento;

d) que a recusa em participar ou recusa em deixar que paciente sob sua responsabilidade participe da presente pesquisa não importará em prejuízo presente ou futuro na prestação de assistência profissional pela equipe médica do HUB, ressaltando-se também que, mesmo após a assinatura do presente termo de consentimento, ficará livre para abandonar a pesquisa a qualquer momento.

Brasília, _____ de _____ de _____

Assinatura _____

Médico responsável _____

Serviço de Gastroenterologia Pediátrica

Projeto: Estudo comparativo dos marcadores sorológicos no diagnóstico da doença celíaca em crianças de risco, até três anos de idade.

Responsável: Profa. Dra. Lenora Gandolfi

Termo de consentimento livre e esclarecido, pós-informação

(biópsia intestinal)

O abaixo assinado, _____, responsável pelo paciente _____, declara ter lido e ouvido o presente termo de responsabilidade que lhe informa estar ciente do seguinte:

a) que pelo presente instrumento concorda:

em ser submetido à biópsia

que o paciente acima citado, sob sua responsabilidade, seja submetido ao procedimento diagnóstico denominado biópsia intestinal duodenal, por cápsula de biópsia jejunal, com a retirada de pequeno fragmento da parte mais superficial do intestino, o qual será usado para diagnóstico de possíveis doenças que possam afetar este e outros órgãos ou sistemas;

b) que esse procedimento é o método usualmente utilizado em medicina, incorrendo em risco mínimo para a saúde, podendo, porém, raramente, resultar em complicações mais severas;

c) que é de seu direito negar sua autorização para a realização desse exame, devendo, nesse caso, atestar por escrito sua discordância com o procedimento, sendo de sua responsabilidade as consequências de que possam resultar tal atitude;

d) que sua recusa em se submeter ou deixar que o paciente sob sua responsabilidade seja submetido a esse procedimento não trará prejuízo algum – presente ou futuro – na prestação de assistência profissional pelas equipes dos Serviços de Gastroenterologia ou de qualquer outro setor do Hospital Universitário de Brasília.

Brasília, _____ de _____ de _____

Assinatura _____

Médico responsável _____



Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-FM/UnB
Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-900 – Brasília, DF
Telefone: (61) 307-2520

PROCESSO N.º
Fls. n.º
Rubrica

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do projeto: CEP-FM 051/2003

Título: "Determinação da prevalência da doença celíaca em pacientes com fatores de risco, em hospital geral, no DF."

Pesquisador responsável: Ricardo Pratesi

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento, projeto de pesquisa, bibliografia pertinente, termo de consentimento livre e esclarecido.

Data de entrada: 08/09/2003

Proposição do(a) Relator(a):

(x) Aprovação

() Aprovação com pendências

() Não aprovação

Data da análise pelo CEP-FM/UnB: 29/10/2003

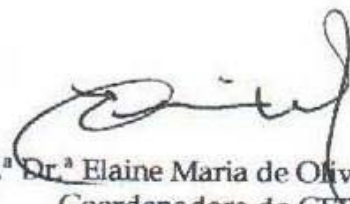
PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n.º 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, em sua **Reunião 10/2003**, realizada em 29/10/2003, decidiu **APROVAR**, de acordo com o parecer do(a) Relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

Observação:

1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves.
2. O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília-DF, 03 de novembro de 2003.


Prof.ª Dr.ª Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do CEP-FM/UnB