

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Carlos Alberto Zanini

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS PERTENCENTES A
GRUPOS DE RISCO COM BAIXA ESTATURA OU COM DIABETES MELLITUS**

Juiz de Fora

2018

Carlos Alberto Zanini

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS PERTENCENTES A
GRUPOS DE RISCO COM BAIXA ESTATURA OU COM DIABETES MELLITUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Juiz de Fora

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Zanini, Carlos Alberto.

Prevalência de doença celíaca em crianças pertencentes a grupos de risco com baixa estatura ou com diabetes mellitus / Carlos Alberto Zanini. -- 2018.

37 p. : il.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2018.

1. Doença Celíaca. 2. Crianças. 3. Grupos de risco. 4. Prevalência. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca , orient. II. Título.

Carlos Alberto Zanini

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM CRIANÇAS PERTENCENTES A
GRUPOS DE RISCO COM BAIXA ESTATURA OU COM DIABETES MELLITUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira

Aprovada em 25 de junho de 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Elizabeth Campos Andrade
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Kátia Valéria Bastos Dias Barbosa

SUPREMA – Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de fora

*À minha esposa, Cláudia, e aos meus filhos,
Giovanna e Ângelo, alicerces essenciais para
que eu procure sempre me tornar um
profissional e um ser humano melhor.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu sobrinho, e agora colega de profissão, Caio, pela disponibilidade desde o início deste projeto, em ajudar, mesmo enfrentando uma dura batalha, vencida com dignidade e muita coragem.

À Dra. Lize Vargas, que gentilmente abriu as portas do ambulatório de endocrinologia da UFJF para nossa pesquisa, facilitando muito a coleta de dados, juntamente com a Dra. Caroline Martins.

Ao Dr. Lúcio Lemos, responsável pelo laboratório privado de mesmo nome, nesta cidade, que também gentilmente cedeu suas instalações, material humano e tecnologia, contribuindo de forma definitiva para que o trabalho tivesse êxito.

À minha esposa Cláudia, que permaneceu fiel ao meu lado, mesmo com toda a adversidade deste período.

Ao grande amigo e meu orientador, prof. Dr. Júlio Chebli, por ter comprado minha ideia de, mesmo após tanto tempo de formado, me sentir capaz de cumprir com o objetivo de ter este título tão sonhado de mestre em Saúde. Minha eterna gratidão.

“Buracos negros não são tão negros quanto parecem. Eles não são as prisões eternas que nós pensávamos. As coisas podem escapar para fora dos buracos negros e possivelmente até para outro universo. Então, se você se sentir dentro de um, não desista: há uma maneira de escapar!”

Stephen Hawking*

* REVISTA GALILEU. Disponível em: <<https://revistagalileu.globo.com/Sociedade/noticia/2018/03/>>. Acesso em: 15 mar. 2018.

RESUMO

A prevalência da doença celíaca (DC) vem aumentando globalmente nas últimas décadas. Indivíduos pertencentes aos chamados grupos de risco, como diabéticos tipo 1 e crianças com baixa estatura, possuem uma probabilidade maior de manifestarem esta doença autoimune do trato intestinal, muitas vezes de forma assintomática, mas que pode evoluir com complicações crônicas, como osteoporose e neoplasias intestinais malignas, se não diagnosticados e tratados de forma precoce. Neste estudo, avaliou-se a prevalência da doença celíaca em crianças com diabetes mellitus tipo I (DM1) ou com baixa estatura (BE), em ambulatório especializado de endocrinologia e em clínica privada pediátrica, em Juiz de Fora, MG. Trata-se de um estudo observacional, transversal, realizado entre janeiro de 2012 e abril de 2016. Um total de 225 pacientes, entre 2 e 16 anos de idade, foram convidados a participar: 104 eram saudáveis (grupo controle - GC), enquanto 58 apresentavam DM1 e 63 tinham BE. Desse total, 126 (56%) compareceram para dosagem do anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA (TTG IgA) e IgA sérica. Neste grupo, 60 (47,6%) eram do GC, 39 tinham BE (30,9%) e 27 DM1 (21,4%). Os casos soropositivos foram encaminhados para biópsia intestinal por endoscopia digestiva alta. Dos 126 pacientes, 6 (4,8%) apresentaram anticorpo TTG IgA positivo, dos quais 1 (1,7%) pertencia ao GC e 5 (7,6%) ao grupo com DM1 ou BE (analisados em conjunto). Todos os pacientes com TTG IgA positivo tiveram histopatologia compatível com DC. Pacientes com DM1 e BE apresentaram um *odds ratio* (OR) de 7,37 e 3,18, respectivamente, para DC. A prevalência de DC na população pediátrica com BE ou DM1 foi 4,5 vezes maior que na população geral. Este achado sugere que o *screening* para DC deva ser implementado rotineiramente em pacientes pediátricos com DM1 ou BE.

Palavras-chave: Doença Celíaca. Crianças. Grupos de risco. Prevalência.

ABSTRACT

The prevalence of celiac disease (CD) is increasing globally in recent decades. Individuals belonging to the so-called groups at risk, such as diabetic type 1 and children with short stature, have a higher probability to express this autoimmune disease of the intestinal tract, often under an asymptomatic form, although can evolve with chronic complications such as osteoporosis and intestinal malignant neoplasms, if not diagnosed and treated early. This study evaluates the prevalence of celiac disease in children belonging to groups at risk, with type 1 diabetes mellitus (DM1) or with short stature (SS), based on a research carried out at a specialized endocrinology unit and at a private pediatric clinic, in Juiz de Fora, MG. This is an observational and cross-sectional study, conducted since January 2012 through April 2016. A total of 225 patients, between 2 and 16 years of age, were invited to participate: 104 were healthy (control group - CG), while 58 were DM1 and 63 had SS. Of this total, 126 (56%) attended for the dosage of the tissue anti-transglutaminase antibody IgA (tTG-IgA) and serum IgA. In this group, 60 (47.6%) were CG, 39 had SS (30.9%) and 27 (21.4%) DM1. The HIV-positive cases were submitted to an intestinal biopsy by upper gastrointestinal endoscopy. Among 126 patients, 6 (4.8%) showed positive IgA-tTG antibody, of which 1 (1.7%) belonged to the CG and 5 (7.6%) to the DM1 or SS group (considered together). All the patients with tTG-IgA positive had histopathology compatible with CD. Patients with DM1 and SS presented an odds ratio (OR) of 7.37 and 3.18, respectively, for CD. The prevalence of CD in the pediatric population with SS or DM1 was 4.5 times higher than in the general population. This finding suggests that the screening for CD should be implemented routinely in pediatric patients with DM1 or SS.

Keywords: Celiac Disease. Children. Groups at risk. Prevalence.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição da amostra de pacientes que responderam à entrevista inicial	20
Tabela 1 – Positividade ao anticorpo TTG IgA em controles e em pacientes com diabetes mellitus tipo I ou baixa estatura	20
Tabela 2 – <i>Odds ratio</i> para ocorrência de doença celíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo I ou baixa estatura	21
Fac-símile 1 – Carta de aceite de artigo publicado	23
Fac-símile 2 – Página inicial com resumo/abstract de artigo publicado	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BE	Baixa estatura
CEP	Comitê de ética e pesquisa
DC	Doença celíaca
DGP	Peptídeo-gliadina deamidado
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
EDA	Endoscopia digestiva alta
GC	Grupo controle
HLA	Antígenos leucocitários humanos
HU-UFJF	Hospital Universitário - Universidade Federal Juiz de Fora
OR	Odds ratio
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TTG	Enzima tecidual transglutaminase
TTG IgA	Antitransglutaminase tecidual IgA

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA/HISTÓRICO	14
3	OBJETIVOS	17
4	METODOLOGIA	18
4.1	ESTUDO E POPULAÇÃO	18
4.2	AVALIAÇÃO LABORATORIAL/ENDOSCÓPICA	19
5	RESULTADOS	20
6	ARTIGO ORIGINAL	22
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
8	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma das afecções autoimunes mais comuns que acomete o intestino delgado do ser humano, com prevalência global estimada em torno de 1% (RUBIO-TAPIA et al, 2012; CHOUNG et al, 2017). Desde os primeiros relatos de DC feitos pelo médico grego Aretaeus, no início do século I, esta prevalência vem aumentando de modo significativo até os dias atuais (NEWNHAM, 2017). O processo autoimune é desencadeado pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos, envolvendo a participação dos antígenos leucocitários humanos HLA DQ2 ou DQ8 (LUDVIGSSON et al, 2013).

O glúten está presente nos cereais como o trigo, centeio e cevada, proporcionando a estes alimentos a propriedade de cozimento. No entanto, é enriquecido com glutaminas e prolinas, as quais sofrem digestão incompleta pelas secreções gástricas e intestinais, com formação de peptídeos de cadeia longa, como a gliadina. Estes componentes penetram na lâmina própria da mucosa intestinal, onde ocorre a deamidação das moléculas de gliadina pela enzima tecidual transglutaminase (TTG), considerada o principal autoantígeno da DC (DIETERICH et al, 1997). A deamidação aumenta a imunogenicidade da gliadina, especialmente nos indivíduos HLA DQ2 (90%) ou DQ8 (LIU et al, 2017). Este processo leva à produção de autoanticorpos principalmente contra a enzima transglutaminase tecidual e contra a gliadina, os quais contribuem para as manifestações extraintestinais da DC, podendo afetar diversos órgãos e sistemas, tornando a mesma uma doença sistêmica.

A apresentação clássica da DC ocorre com sintomas de má absorção intestinal crônica, tais como diarreia, dor e/ou distensão abdominal e perda de peso acentuada. No entanto, muitos casos podem evoluir de forma oligossintomática ou até mesmo assintomática, fato que justifica o que chamamos de “iceberg celíaco” (CATASSI et al, 1994), uma vez que a grande maioria dos indivíduos aqui enquadrados são subdiagnosticados. Neste último também se enquadram os chamados grupos de risco para DC, e que incluem os pacientes com baixa estatura (BE) e com diversas doenças também de origem autoimune, em particular o diabetes mellitus tipo I (DMI).

Estudos com DC em crianças e adolescentes portadores de DM1 comprovam que a prevalência de DC nestes pacientes chega a ser 20 vezes maior que na população geral. A maioria dos casos já ocorre no início do diabetes, de forma assintomática, dificultando o diagnóstico. Outros pacientes desenvolvem a DC alguns anos após o início do diabetes (BARERA et al, 2002).

Programas de *screening* em diversos grupos populacionais indicam que a doença é subdiagnosticada (FASANO et al, 2000). Por conta muitas vezes do baixo número de indivíduos estudados, o intervalo de confiança para a verdadeira prevalência é amplo. Evidências sugerem que a DC também é subdiagnosticada em crianças (MAKI et al, 2003). Não obstante, por causar uma má absorção crônica de macro e micronutrientes, na criança, a DC pode levar à baixa estatura, mesmo sem sintomas gastrointestinais presentes, característicos desta enfermidade (ROGOL et al, 2014).

Portanto, a extensão dos programas de rastreamento para DC em crianças com diagnóstico de DM1 ou BE, desde o início, pode ser recomendada, mesmo na ausência de sintomas clínicos. Considerando o contínuo aumento da prevalência da DC, muitos estudos passaram a recomendar a realização de testes sorológicos em pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos, pertencentes aos grupos de risco para DC, com destaque para a dosagem sérica de anticorpos antitransglutaminase tecidual IgA/IgG (TTG) ou para o peptídeo-gliadina deamidado (DGP) (KORPONAY-SZABO et al, 2007). Neste ponto, muitos autores dão preferência à dosagem sérica da classe IgA (TTG IgA), por sua mais elevada sensibilidade e especificidade (LEFFLER, SHUPPAN, 2010).

Estudos nacionais referentes à prevalência de DC na população pediátrica em maior risco são escassos ou inexistentes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA/HISTÓRICO

Há cerca de 10.000 anos, os povos nômades verificaram que era possível semear a terra e obter colheitas de cereais, como o trigo. Esta descoberta permitiu que os indivíduos vivessem no mesmo sítio, sem necessidade de andarem constantemente em busca de alimentos. Uma das consequências desta descoberta foi a civilização, outra foi o risco de ter a doença celíaca.

No início do século I, o médico grego Aretaeus, da Capadócia, descreveu doentes com um determinado tipo de diarreia, usando o termo “koiliakos” (aqueles que sofrem do intestino). Provavelmente ele se referia a aquilo que, em 1918, no início do século XX, Samuel Gee, médico inglês, observou tanto em crianças quanto em adultos, e que designou por “afecção celíaca”, aproveitando também o termo grego. No seu escrito, Gee previa com grande intuição que “era importante controlar a alimentação, sugerindo que os erros na dieta possivelmente seriam a causa [da doença celíaca], e concluiu que ‘se o doente pode ser curado, há de sê-lo através da dieta.’” (GEE, 1888, p. 17 apud DOWD; WALKER-SMITH, 1974, p.45, tradução nossa).¹

Nos anos que se seguiram, inúmeros médicos, particularmente pediatras, dedicaram-se a observar e tentar compreender as causas desta doença. Durante a 2ª Guerra Mundial, o racionamento de alimentos imposto pela ocupação alemã na Holanda, reduziu drasticamente o fornecimento de pão à população holandesa. O médico pediatra holandês Willen Karel Dicke, na cidade de Utrecht, no período compreendido entre 1940 e 1950, observou que as crianças com “afecção celíaca” melhoravam de sua doença apesar da grave carência de alimentos. Associou este fato ao baixo conteúdo de cereais na dieta. A Sociedade Holandesa de Gastroenterologia criou, posteriormente, uma condecoração, em sua honra, pelo pioneirismo de sua pesquisa, a qual recebeu o nome de “Medalha de Dicke”. Esta associação seria mais tarde (1968), confirmada pela médica australiana Charlotte Anderson, na Universidade de Birmingham, na Inglaterra, demonstrando em laboratório finalmente que o trigo e o centeio continham a substância que provoca a doença: o glúten! Surge então o termo “Diet Gluten Free”.

Ainda no final da década de 1950, um oficial americano, Crosby, e um engenheiro, Kugler, desenvolveram um pequeno aparelho com o qual se podia efetuar biópsias do

¹ “[...] that regulation of the food was important, suggesting that errors in diet might be the cause, and concluded: ‘but if the patient can be cured at all, it must be by means of diet.’”

intestino, sem necessidade de operar o doente. Este aparelho, a cápsula de Crosby, ainda hoje, com pequenas modificações, é utilizado para fazer o diagnóstico da doença celíaca (DC) em alguns locais.

Ao longo do tempo, esta doença tem sido chamada de muitas maneiras, como enteropatia sensível ao glúten, *sprue* celíaco, *sprue* não tropical, entre outras. Todos estes nomes referem-se à mesma situação, mas alguns deles foram utilizados por investigadores convencidos de que se tratava de um problema diferente. Para terminar com estas dúvidas, a Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), propôs, em 1969, um certo número de critérios que permitissem o diagnóstico e o tratamento corretos. Assim, quando se fala em DC, referimo-nos a situação de intolerância permanente ao glúten, que se acompanha de lesões no intestino delgado, mais ou menos características, lesões estas que melhoram quando o glúten é retirado da alimentação, e retornam quando ele é reintroduzido (CATASSI et al, 1994).

No início da década de 1980, uma nova era na pesquisa de DC teve início com a identificação de anticorpos específicos circulantes no plasma de pacientes não tratados: IgA e IgG contra gliadina, mas com baixos níveis de sensibilidade e especificidade, tornando-se então obsoletos (GREEN; CELLIER, 2007).

Subsequentemente, IgA contra o endomísio foi testada tornando-se um marcador sorológico de DC com melhor sensibilidade e especificidade (LEFFLER; SCHUPPAN, 2010). Investigação adicional identificou a enzima transglutaminase tecidual como o principal autoantígeno presente no endomísio, possibilitando, deste modo, o desenvolvimento de testes sorológicos específicos para a TTG (DIETERICH et al, 1997). Uma nova geração de ensaios sorológicos com anticorpos IgA ou IgG contra gliadina, utilizando como substrato peptídeos sintéticos de gliadina deamidada (DGP), tem se mostrado tão eficaz quanto os testes contra a enzima TTG. Especificamente, anticorpos IgG anti-DGP têm maior acurácia naqueles pacientes com deficiência seletiva de IgA. Estudo realizado em crianças mostrou que a alta concentração de anticorpos anti-DGP está correlacionada com a intensidade do dano intestinal (AMARRI et al, 2013).

Como já citado acima, muitos estudos passaram a recomendar a realização de testes sorológicos de triagem em pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos, pertencentes aos grupos de risco para DC, com destaque para a dosagem sérica de anticorpos antitransglutaminase tecidual IgA/IgG (TTG) ou para o peptídeo-gliadina deamidado (DGP)

(KORPONAY-SZABO et al, 2007). Diversos autores têm recomendado a dosagem de anticorpos anti-TTG IgA como teste de escolha para esta investigação, visto que esta enzima é considerada atualmente o principal autoantígeno envolvido na fisiopatologia desta importante doença autoimune do intestino delgado (WEBB et al, 2015).

Programas de investigação sorológica para DC enfatizam o risco de complicações graves locais e sistêmicas, em casos de retardo diagnóstico, aumentando a morbimortalidade da doença de forma significativa (MEARIN et al, 2005).

Mais recentemente, estudos prospectivos exploraram o valor preditivo positivo para DC, utilizando testes sorológicos concomitantes em pacientes que tiveram diagnóstico histopatológico confirmatório para DC, através de exame endoscópico com biópsia intestinal. Os autores concluíram que resultados positivos concomitantes em dois ou mais testes específicos são altamente preditivos para DC atrófica, MARSH III (HOPPER et al, 2007; SUGAI et al, 2010).

O consenso elaborado pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) recentemente propôs uma tríplice estratégia de pesquisa sorológica para o diagnóstico de DC em crianças, evitando assim a biópsia intestinal. Pacientes indicados a terem esta estratégia adotada deveriam ser sintomáticos, além de terem altos títulos sorológicos de anticorpos anti-TTG IgA (mais de 10 vezes o valor superior da normalidade), além de serem também positivos para anticorpo antiendomísio IgA em amostra sanguínea diferente no mesmo paciente, e apresentarem o antígeno HLA-DQ2 (HUSBY et al, 2012). Similarmente, em 2013, a Associação Mundial de Gastroenterologia elaborou um *guideline* recomendando um algoritmo diagnóstico para DC sem incluir a realização de biópsia intestinal, para países com limitados recursos econômicos na área de saúde (BAI et al, 2013).

3 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de DC em crianças de 2 a 16 anos pertencentes aos grupos de risco **BE** ou **DMI** atendidas no ambulatório de endocrinologia pediátrica do **HU-UFJF** e de clínica pediátrica privada em Juiz de Fora- MG.

4 METODOLOGIA

4.1 ESTUDO E POPULAÇÃO

Trata-se de estudo observacional, transversal, realizado no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) e em um consultório privado de pediatria na mesma cidade, entre o período de janeiro de 2012 a abril de 2016. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFJF (protocolo CEP-UFJF:121.420.2011).

Foram convidados para entrevista e questionário específico 225 pacientes pediátricos sem sintomas referentes ao trato gastrointestinal, na faixa etária entre 2 e 16 anos de idade, com assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos pais ou cuidadores.

Os critérios de inclusão foram de crianças na faixa etária supracitada, considerando-se um tempo mínimo de um ano de uso de alimentos contendo glúten a fim de que se evitassem resultados falso-negativos na sorologia.

Como critérios de exclusão adotou-se: presença de sintomas gastrointestinais crônicos como dor abdominal, diarreia, constipação e distensão abdominal (> 3 meses); anemia; desnutrição; presença de outra doença crônica que não DMI e deficiência de IgA sérica.

As 225 crianças foram separadas em três grupos distintos, com seus dados analisados em questionários modelo padrão, e posterior dosagem de anti-TTG IgA e análise comparativa dos resultados:

GRUPO 1: 104 crianças saudáveis foram convidadas, das quais 60 (57,7%) concordaram em participar - grupo controle (GC).

GRUPO 2: 58 crianças com DMI foram convidadas, das quais 27 (46,5%) concordaram em participar. Classificação de DMI segundo os critérios da Associação Americana de Diabetes e da Sociedade Brasileira de Diabetes: glicemia de jejum >126 mg/dl; glicemia de 2 horas >200mg/dl e hemoglobina glicada > 6,5%.

GRUPO 3: 63 crianças com BE foram convidadas, das quais 39 (61,9%) tiveram anuência dos pais ou cuidadores para participação no estudo. Classificação de BE segundo curva de

crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS). Neste estudo consideramos crianças abaixo do percentil 10 para a idade.

4.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL/ENDOSCÓPICA

a. Dosagem sérica do anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA: os kits para esta dosagem, bem como os da IgA sérica, foram fornecidos pelo Núcleo de Pesquisa em Gastroenterologia da UFJF, e os exames foram realizados no Lemos Laboratório, Juiz de Fora - Minas Gerais, utilizando-se a quimioluminescência em sistema automatizado. Considerou-se como positividade do TTG IgA valores acima de 8,0 UA/ml.

b. Dosagem sérica de IgA: utilizou-se o método de turbidimetria; valores de referência: meninas: 2 a 10 anos: 17 a 290 mg/dl; 11 a 16 anos: 52 a 468 mg/dl; meninos: 2 a 10 anos: 17 a 318 mg/dl, 11 a 16 anos 57 a 543 mg/dl.

c. Endoscopia digestiva alta (EDA): os casos soropositivos para anti-TTG IgA foram encaminhados para biópsia intestinal por via endoscópica, no serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário da UFJF. As amostras de mucosa foram coletadas no duodeno, a saber: uma amostra no bulbo, duas amostras na segunda e duas na terceira porção, sendo acondicionadas em frascos separados contendo formol a 10%, e encaminhadas para estudo histopatológico. Considerou-se como compatível com o diagnóstico de DC aqueles pacientes que apresentaram soropositividade para anti-TTG IgA associado a pelo menos dois dos seguintes achados histopatológicos: atrofia vilositária (parcial/subtotal/total); hiperplasia de criptas; infiltrado inflamatório linfocitário, seguindo os critérios de classificação histopatológica de MARSH (MARSH, 1992). As análises histopatológicas foram realizadas por um patologista experiente em doenças intestinais e não conhecedor dos dados clínicos e dos resultados sorológicos dos pacientes.

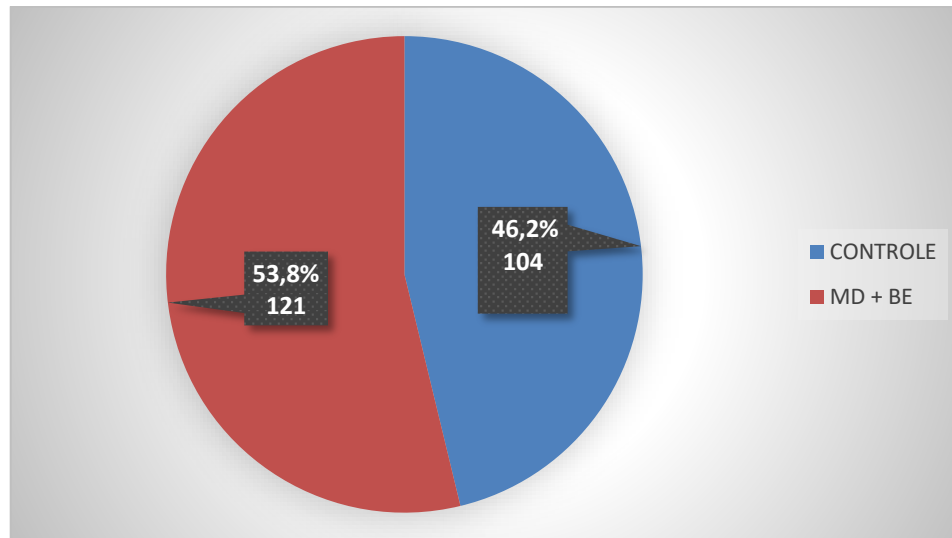
d. Análise estatística: todos os dados coletados foram submetidos à análise descritiva das amostras com o emprego do software SPSS versão 13.

Para variáveis qualitativas foi calculada a distribuição de frequências (relativas e absolutas). Para as variáveis métricas foram calculadas medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão). Foi utilizada análise de regressão logística para cálculo do *odds ratio* e do intervalo de confiança. O nível de significância utilizado foi de 5%. Os resultados dos grupos BE e DMI foram analisados em conjunto em comparação ao GC.

5 RESULTADOS

Do total de 225 pacientes entrevistados, 104 (46,2%) pertenciam ao GC e 121 aos grupos de risco para DC: BE ou DMI, equivalente a 53,8% do total da amostra (Figura 1).

Figura 1: Distribuição da amostra de pacientes que responderam à entrevista inicial.



Fonte: Dados da pesquisa

Vale destacar que 126 crianças efetivamente realizaram a dosagem sérica de anti-TTG IgA (56%), distribuídos em 60 pacientes no GC, 27 DMI e 39 BE. Foram encontrados 6 (4,8%) casos soropositivos para anti-TTG IgA, sendo 1 (1,7%) no GC e 5 (7,6%) nos grupos de risco BE (n=2) e DMI (n=3), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Positividade ao anticorpo TTG IgA em controles e em pacientes com diabetes mellitus tipo I ou baixa estatura.

	ANTI-TRANSGLUTAMINASE IgA SÉRICA				Total	
	Não Reagente		Reagente		Casos	%
	Casos	%	Casos	%		
Grupo Controle	59	98,3 %	1	1,7%	60	100,0%
DM + BE	61	92,4%	5	7,6 %	66	100,0%
Total	120	95,2%	6	4,8%	126	100,0%

Fonte: Dados da pesquisa

Os 6 pacientes soropositivos para anticorpo TTG IgA apresentaram alterações histopatológicas nas biópsias duodenais compatíveis com o diagnóstico de DC. Pacientes com DM1 e BE apresentaram um *odds ratio* de 7,37 e 3,18, respectivamente, para DC (Tabela 2).

Tabela 2: *Odds ratio* para ocorrência de doença celíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo I ou baixa estatura.

	B	Erro padrão	Wald	p-valor	OR	I.C. 95,0%	
						Limite Inferior	Limite Superior
Grupo			2,981	,225			
DM	1,998	1,180	2,868	,090	7,375	,730	74,476
BE	1,160	1,243	,871	,351	3,189	,279	36,421
Constante	-4,078	1,008	16,349	,000	,017		

Fonte: Dados da pesquisa

6 ARTIGO ORIGINAL

Artigo publicado na **Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health** - ISSN 21782091, vol. 10 (4), p. 1767-1772, de abril/2018, sob o título “Prevalência de doença celíaca em crianças pertencentes a grupos de risco com baixa estatura ou com diabetes mellitus”.

Website: <<http://www.acervosaude.com.br>> ou <https://doi.org/10.25248/REAS253_2018>

Fac-símile 1: Carta de Aceite do manuscrito submetido ao corpo editorial da Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health.



CARTA DE ACEITE DE MANUSCRITO

Informamos que o artigo científico intitulado:

Prevalência de Doença Celíaca em Crianças Pertencentes à Grupos de Risco com Baixa Estatura ou com Diabetes Mellitus

Autoria de:

Carlos Alberto Zanini

Lize Vargas Ferreira

Caroline Martins da Silva

Lucio Marco de Lemos

Caio Gomes Tabet

Angelo Tabet Zanini

Júlio Maria Fonseca Chebli

Foi considerado para publicação na **REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde***.

Campinas, 02-04-2018

Cordialmente,

Dr. Diego Andreazzi Duarte
Editor-chefe - REAS/EJCH

[Rua Luciano Venere Decourt, 941 – Cidade Universitária UNICAMP – Campinas, SP - CEP. 13083-705.](http://Rua Luciano Venere Decourt, 941 – Cidade Universitária UNICAMP – Campinas, SP - CEP. 13083-705)

E-mail: acervosaude@acervosaude.com.br Website: www.acervosaude.com.br

Fac-símile 2: página inicial com o resumo/abstract do artigo supramencionado.



Prevalência de doença celíaca em crianças pertencentes a grupos de risco, com baixa estatura ou com diabetes mellitus

Prevalencia de la enfermedad celíaca en niños pertenecientes a grupos de riesgo, de baja estatura o con diabetes mellitus

Prevalence of celiac disease in children belonging to groups at risk, with short stature or diabetes mellitus

Carlos Alberto Zanini^{1*}, Lize Vargas Ferreira², Caroline Martins da Silva², Lucio Marco de Lemos³, Caio Gomes Tabet², Angelo Tabet Zanini⁴, Julio Maria Fonseca Chebli²

RESUMO

Objetivos: Avaliar a prevalência de DC em crianças pertencentes a grupos de risco, com baixa estatura (BE) ou diabetes mellitus tipo I (DMI). **Métodos:** Estudo observacional transversal realizado entre janeiro de 2012 e abril de 2016 em pacientes do ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e de uma clínica privada. Um total de 225 pacientes, entre 2 e 16 anos de idade, foram convidados a participar: 104 eram saudáveis (grupo controle-GC), enquanto 58 apresentavam DMI e 63 tinham BE. Desse total, 126 (56%) compareceram para dosagem do anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA (TTG IgA) e IgA sérica. Neste grupo, 60 (47,6%) eram do GC, 39 tinham BE (30,9%) e 27 DMI (21,4%). Os casos soropositivos foram encaminhados para biópsia intestinal por endoscopia digestiva alta. **Resultados:** Dos 126 pacientes, 6 (4,8%) apresentaram anticorpo TTG IgA positivo, dos quais 1 (1,7%) pertencia ao GC e 5 (7,6%) ao grupo com DMI ou BE (analisados em conjunto). Todos os pacientes com TTG IgA positivo tiveram histopatologia compatível com DC. Pacientes com DMI e BE apresentaram um odds ratio de 7,37 e 3,18, respectivamente, para DC. **Conclusões:** A prevalência de DC na população pediátrica com BE ou DMI foi 4,5 vezes maior que na população geral. Este achado sugere que o screening para doença celíaca deva ser implementado rotineiramente em pacientes pediátricos com DMI ou BE.

Palavras-chave: Doença Celíaca, Crianças, Grupos de risco, Prevalência.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the prevalence of CD in children belonging to groups at risk, short stature (SS) or I-type diabetes mellitus (DM). **Methods:** A cross-sectional study was conducted in January 2012 through April 2016 in patients of the Endocrinology Unit at the Federal University of Juiz de Fora Hospital and at a private clinic. A total of 225 patients, between 2 and 16 years old, participated: 104 were healthy (control group-CG), while 58 presented DMI and 63 with SS. Among them, 126 (56%) attended for the dosage of the tissue anti-transglutaminase antibodies IgA (ITG-IgA) and the serum IgA, in this group, 60 (47.6%) were CG, 39 presented SS (30.9%) and 27 DMI (21.4%). The HIV-positive cases were submitted to an intestinal biopsy by Upper Digestive Endoscopy. **Results:** Among the 126 patients, 6 (4.8%) showed positive ITG IgA antibody, of which 1 (1.7%) belonged to the GC and 5 (7.6%) to the DMI or BE group (considered together). All the patients with ITG IgA positive had histopathology compatible with DC. Patients with DMI and BE presented an odds ratio of 7.37 and 3.18, respectively, for DC. **Conclusions:** The prevalence of CD in the paediatric population with SS or DMI was 4.5 times higher than in the population in general. This finding suggests that the screening for celiac disease should be implemented routinely in pediatric patients with DMI or SS.

Keywords: Celiac Disease, Children, Groups at risk, Prevalence.

¹ Hospital Regional João Penido (FHEMIG), em Juiz de Fora-MG. *E-mail: zanini@clinicazanini.com

² Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

³ Laboratório de Análises Clínicas (LEMONS LABORATÓRIO), Juiz de Fora-MG.

⁴ Faculdade de Ciências Médicas (SUPREMA), em Juiz de Fora-MG.

DOI: 10.25248/REAS253_2018

Recebido em: 3/2018

Aceito em: 4/2018

Publicado em: 4/2018

Prevalência de doença celíaca em crianças pertencentes a grupos de risco, com baixa estatura ou com diabetes mellitus

Prevalencia de la enfermedad celíaca en niños pertenecientes a grupos de riesgo, de baja estatura o con diabetes mellitus

Prevalence of celiac disease in children belonging to groups at risk, with short stature or diabetes mellitus

Carlos Alberto Zanini², Lize Vargas Ferreira³, Caroline Martins da Silva⁴, Lucio Marco de Lemos⁵, Caio Gomes Tabet⁶, Angelo Tabet Zanini⁷, Julio Maria Fonseca Chebli⁸

RESUMO

Objetivos: A prevalência de doença celíaca (DC) aumenta globalmente e dados relativos a crianças são escassos na literatura nacional. Neste estudo, avaliamos a prevalência de DC em crianças pertencentes a grupos de risco, com baixa estatura (BE) ou diabetes mellitus tipo I (DMI). **Métodos:** Estudo observacional transversal realizado entre janeiro de 2012 e abril de 2016 em pacientes do ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e de uma clínica privada. Um total de 225 pacientes, entre 2 e 16 anos de idade, foram convidados a participar: 104 eram saudáveis (grupo controle-GC), enquanto 58 apresentavam DMI e 63 tinham BE. Desse total, 126 (56%) compareceram para dosagem do anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA (TTG IgA) e IgA sérica. Neste grupo, 60 (47,6%) eram do GC, 39 tinham BE (30,9%) e 27 DMI (21,1%). Os casos soropositivos foram encaminhados para biópsia intestinal por endoscopia digestiva alta. **Resultados:** Dos 126 pacientes, 6 (4,8%) apresentaram anticorpo TTG IgA positivo, dos quais 1 (1,7%) pertencia ao GC e 5 (7,6%) ao grupo com DMI ou BE (analisados em conjunto). Todos os pacientes com TTG IgA positivo tiveram histopatologia compatível com DC. Pacientes com DMI e BE apresentaram um *odds ratio* de 7,37 e 3,18, respectivamente, para DC. **Conclusões:** A prevalência de DC na população pediátrica com BE ou DMI foi 4,5 vezes maior que na população geral. Este achado sugere que o *screening* para doença celíaca deva ser implementado rotineiramente em pacientes pediátricos com DMI ou BE.

Palavras-chave: Doença Celíaca, Crianças, Grupos de risco, Prevalência.

² Médico pediatra, Mestrando em Saúde pela UFJF e preceptor da Residência Médica de Pediatria no Hospital Regional João Penido(FHEMIG), em Juiz de Fora(MG). E-mail: zanini@clinicazanini.com

³ Professora doutora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Serviço de Endocrinologia da UFJF.

⁴ Médica endocrinologista pelo Serviço de Endocrinologia da UFJF.

⁵ Biólogo especialista em Análises Clínicas. Mestre em Parasitologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro(UFRJ). Responsável pelo Laboratório de Análises Clínicas LEMOS LABORATÓRIO, em Juiz de Fora(MG)

⁶ Médico graduado em Medicina pela UFJF.

⁷ Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas (SUPREMA), em Juiz de Fora (MG)

⁸ Doutor em Gastroenterologia pela Universidade de São Paulo (USP). Professor titular da Faculdade de Medicina da UFJF.

RESUMEN

Objetivos: La prevalencia de la enfermedad celíaca (EC) aumenta a nivel global y datos concernientes a niños son escasos en la literatura. Evaluamos la prevalencia de la EC en niños pertenecientes a grupos de riesgo, con baja estatura (BE) o diabetes mellitus tipo I (DMI). **Métodos:** Se realizó un análisis transversal entre enero de 2012 y abril de 2016 en pacientes del ambulatorio de Endocrinología del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Juiz de Fora y de una clínica privada. Se invitaron a 225 pacientes, entre 2 y 16 años de edad: 104 sanos (grupo de control-GC), 58 presentaban DMI y 63 tenían BE. Entre ellos, 126 (56%) sometidos a la dosificación de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA (IgA tTG) y sérica. En este grupo, 60 (47,6%) componían el GC, 39 tenían BE (30,9%) y 27 DMI (21,4%). Se remitieron los casos de VIH-positivo a biopsia intestinal por endoscopia gastrointestinal superior. **Resultados:** Entre los 126 pacientes, 6 (4,8%) mostraron el anticuerpo tTG IgA, de los cuales 1 (1,7%) perteneciente al GC y 5 (7,6%) al grupo DMI o BE (analizados conjuntamente). Todos los pacientes con tTG IgA positivo tenían histopatología compatible con DC. Pacientes con DMI y BE presentaron un *odds ratio* de 7,37 y 3,18, respectivamente, para DC. **Conclusiones:** La prevalencia de la EC en esta población con BE o DMI fue 4,5 veces mayor que en la población general. Este hallazgo sugiere aplicarse rutinariamente el *screening* para la enfermedad celíaca en pacientes pediátricos con DMI o BE.

Palabras-clave: Enfermedad Celíaca, Niños, Grupos de Riesgo, Prevalencia.

ABSTRACT

Objectives: The prevalence of celiac disease (CD) increases globally although the scarce data concerned to children in the local literature. This study evaluated the prevalence of CD in children belonging to groups at risk, short stature (SS) or I-type diabetes mellitus (DMI). **Methods:** A cross-sectional study was conducted in January 2012 through April 2016 in patients of the Endocrinology Unit at the Federal University of Juiz de Fora Hospital and at a private clinic. A total of 225 patients, between 2 and 16 years old, participated: 104 were healthy (control group-CG), while 58 presented DMI and 63 with SS. Among them, 126 (56%) attended for the dosage of the tissue anti-transglutaminase antibodies IgA (tTG-IgA) and the serum IgA. In this group, 60 (47.6%) were CG, 39 presented SS (30.9%) and 27 DMI (21.4%). The HIV-positive cases were submitted to an intestinal biopsy by Upper Digestive Endoscopy. **Results:** Among the 126 patients, 6 (4.8%) showed positive tTG IgA antibody, of which 1 (1.7%) belonged to the GC and 5 (7.6%) to the DMI or BE group (considered together). All the patients with tTG IgA positive had histopathology compatible with DC. Patients with DMI and BE presented an odds ratio of 7.37 and 3.18, respectively, for DC. **Conclusions:** The prevalence of CD in the paediatric population with SS or DMI was 4.5 times higher than in the population in general. This finding suggests that the screening for celiac disease should be implemented routinely in pediatric patients with DMI or SS.

Keywords: Celiac Disease, Children, Groups at risk, Prevalence.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma das afecções autoimunes mais comuns que acomete o intestino delgado do ser humano, com prevalência global estimada em torno de 1% (RUBIO-TAPIA *et al.*, 2012; CHOUNG *et al.*, 2017). Desde os primeiros relatos de DC feitos pelo médico grego Aretaeus, no início do século I, esta prevalência vem aumentando de modo significativo até os dias atuais (NEWNHAM ED, 2017). O processo autoimune é desencadeado pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos, envolvendo a participação dos antígenos leucocitários humanos HLA DQ2 ou DQ8 (LUDVIGSSON *et al.*, 2013).

O glúten está presente nos cereais como o trigo, centeio e cevada, proporcionando a estes alimentos a propriedade de cozimento. No entanto, é enriquecido com glutaminas e prolinas, as quais sofrem digestão incompleta pelas secreções gástricas e intestinais, com formação de peptídeos de cadeia longa, como a gliadina. Estes componentes penetram na lâmina própria da mucosa intestinal, onde ocorre a deamidação das moléculas de gliadina pela enzima tecidual transglutaminase (TTG), considerada o principal autoantígeno da doença celíaca (DIETERICH *et al.*, 1997). A deamidação aumenta a imunogenicidade da gliadina, especialmente nos indivíduos HLA DQ2 (90%) ou DQ8 (LIU *et al.*, 2017). Este processo leva à produção de autoanticorpos principalmente contra a enzima transglutaminase tecidual e contra a gliadina, os quais contribuem para as manifestações extraintestinais da DC, podendo afetar diversos órgãos e sistemas, tornando a mesma uma doença sistêmica.

A apresentação clássica da DC ocorre com sintomas de má absorção intestinal crônica tais como diarreia, dor e/ou distensão abdominal e perda de peso acentuada. No entanto, muitos casos podem evoluir de forma oligossintomática ou até mesmo assintomática, fato que justifica o que chamamos de iceberg celíaco (CATASSI *et al.*, 1994), uma vez que a grande maioria dos doentes aqui enquadrados são subdiagnosticados. Neste último também se enquadram os chamados grupos de risco para DC, e que incluem os pacientes com baixa estatura (BE) e com diversas doenças também de origem autoimune, em particular o diabetes mellitus tipo I (DMI). Com o contínuo aumento da prevalência da DC, muitos estudos passaram a recomendar a realização de testes sorológicos em pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos, pertencentes aos grupos de risco para DC, com destaque para a dosagem sérica de anticorpos antitransglutaminase tecidual IgA/IgG (TTG) ou para o peptídeo-gliadina deamidado (DGP) (KORPONAY-SZABO *et al.*, 2007).

Em nossa análise, demos preferência à dosagem sérica da classe IgA (TTG IgA), por sua mais elevada sensibilidade e especificidade (LEFFLER DA, SHUPPAN D, 2010).

Estudos nacionais referentes à prevalência de DC na população pediátrica em maior risco são escassos ou inexistentes. No corrente estudo, avaliou-se a prevalência de DC em crianças pertencentes a grupos de risco BE ou DMI.

MÉTODOS

Estudo e População

Trata-se de estudo observacional, transversal, realizado no ambulatório de endocrinologia pediátrica do hospital universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), e em um consultório privado de pediatria na mesma cidade, entre o período de janeiro de 2012 a abril de 2016. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFJF (protocolo CEP-UFJF:121.420.2011).

Foram convidados para entrevista e questionário específico 225 pacientes pediátricos sem sintomas referentes ao trato gastrointestinal, na faixa etária entre 2 a 16 anos de idade, com assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos pais ou cuidadores.

Os critérios de inclusão foram de crianças na faixa etária de 2 a 16 anos, considerando-se um tempo mínimo de 1 ano de uso de alimentos contendo glúten, a fim de que se evitassem resultados falso-negativos na sorologia.

Como critérios de exclusão adotou-se: presença de sintomas gastrointestinais crônicos (> 3 meses); anemia; desnutrição; presença de outra doença crônica que não DMI e deficiência de IgA sérica.

As 225 crianças foram separadas em 3 grupos distintos, com seus dados analisados em questionários modelo padrão, e posterior dosagem de anti TTG IgA e análise comparativa dos resultados:

GRUPO 1: 104 crianças saudáveis foram convidadas, das quais 60 (57,7%) concordaram em participar - grupo controle (GC).

GRUPO 2: 58 crianças com DMI foram convidadas, das quais 27(46,5%) concordaram em participar.

GRUPO 3: 63 crianças com BE foram convidadas, das quais 39 (61,9%) tiveram anuência dos pais ou cuidadores para participação no estudo.

Avaliação laboratorial/endoscópica.

a. Dosagem sérica do anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA:

Os kits para esta dosagem bem como da IgA sérica foram fornecidos pelo Núcleo de Pesquisa em Gastroenterologia da UFJF e os exames foram realizados no Lemos Laboratório, Juiz de Fora - Minas Gerais utilizando-se a quimioluminescência (CLIA) em sistema automatizado. Considerou-se como positividade do TTG IgA valores acima de 8,0 UA/ml.

b. Dosagem sérica de IgA:

Utilizou-se o método de turbidimetria; os valores de referência variam com a faixa etária.

c. Endoscopia digestiva alta (EDA):

Os casos soropositivos para anti TTG IgA foram encaminhados para biópsia intestinal por via endoscópica, no serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário da UFJF. As amostras de mucosa foram coletadas no duodeno, a saber: uma amostra no bulbo, duas amostras na segunda e duas na terceira porção, sendo acondicionadas em frascos separados contendo formol a 10%, e encaminhadas para estudo histopatológico.

Considerou-se como compatível com o diagnóstico de DC aqueles pacientes que apresentaram soropositividade para anti TTG IgA associado a pelo menos dois dos seguintes achados histopatológicos: atrofia vilositária (parcial/subtotal/total); hiperplasia de criptas; infiltrado inflamatório linfocitário, seguindo os critérios de classificação histopatológica de MARCH (MARSH, 1992).

As análises histopatológicas foram realizadas por um patologista experiente em doenças intestinais e não conhecedor dos dados clínicos e dos resultados sorológicos dos pacientes.

d. Análise estatística:

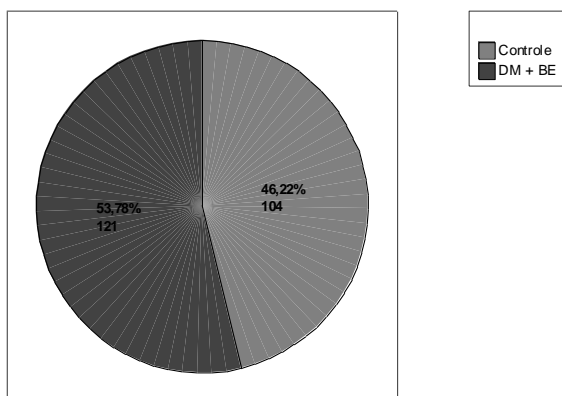
Todos os dados coletados foram submetidos à análise descritiva das amostras com o emprego do software SPSS versão 13.

Para variáveis qualitativas foram calculadas distribuição de frequências (relativas e absolutas). Para as variáveis métricas foram calculadas medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão). Foi utilizada análise de regressão logística para cálculo do *odds ratio* e do intervalo de confiança. O nível de significância utilizado foi de 5%. Os resultados dos grupos BE e DMI foram analisados em conjunto em comparação ao GC.

RESULTADOS:

Do total de 225 pacientes entrevistados, 104 (46,2%) pertenciam ao GC e 121 aos grupos de risco para DC: BE ou DMI, equivalente a 53,8% do total da amostra (FIGURA 1).

Figura 1: Distribuição da amostra de pacientes que responderam à entrevista inicial.



Vale destacar que 126 crianças efetivamente realizaram a dosagem sérica de anti TTG IgA (56%), distribuídos em 60 pacientes no GC, 27 DMI e 39 BE. Foram encontrados 6 (4,8%) casos soropositivos para anti TTG IgA, sendo 1 (1,7%) no GC e 5 (7,6%) nos grupos de risco BE (n=2) e DMI (n=3), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Positividade ao anticorpo TTG IgA em controles e em pacientes com diabetes mellitus tipo I ou baixa estatura.

		Anti-transglutaminase IgA sérica				Total	
		NãoReagente		Reagente		Casos	%
		Casos	%	Casos	%		
Grupo	Controle	59	98,3%	1	1,7%	60	100,0%
	DM + BE	61	92,4%	5	7,6%	66	100,0%
Total		120	95,2%	6	4,8%	126	100,0%

Os 6 pacientes soropositivos para anticorpo TTG IgA apresentaram alterações histopatológicas nas biópsias duodenais compatíveis com o diagnóstico de DC. Pacientes com DMI e BE apresentaram um *odds ratio* de 7,37 e 3,18, respectivamente, para DC (Tabela 2).

Tabela 2: *Odds ratio* para ocorrência de doença celíaca em pacientes com diabetes mellitus tipo I ou baixa estatura.

	B	Erro padrão	Wald	p-valor	OR	I.C. 95,0%	
						Lim. Inf.	Lim. Sup.
Grupo			2,981	,225			
DM	1,998	1,180	2,868	,090	7,375	,730	74,476
BE	1,160	1,243	,871	,351	3,189	,279	36,421
Constante	-4,078	1,008	16,349	,000	,017		

DISCUSSÃO

A prevalência de DC em nosso estudo, através da triagem sorológica com dosagem do anticorpo TTG IgA nos pacientes pediátricos pertencentes a grupos considerados de risco, isto é, com BE ou DMI, foi de 7,6%, bem acima da observada no GC (1,7%) e da prevalência relatada na população em geral, em torno de 1% (ABADIE *et al.*, 2011). Estes dados estão em concordância com os registrados na literatura mundial, onde se constata uma maior prevalência de DC em pacientes que pertencem aos chamados grupos de risco, e que em muitas vezes evoluem de forma assintomática (FASANO *et al.*, 2003).

No final da década de 90, na Suécia, houve um aumento brusco de casos de DC em crianças, causando a famosa “epidemia sueca de DC”. Órgãos de saúde do governo sueco consideraram, de imediato, alterações na dieta dos lactentes, com a introdução mais precoce de cereais, além de mudanças no perfil de aleitamento materno, como causadores da epidemia. Importante estudo multicêntrico (PREVENT

CD), com apoio da União Europeia concluiu, nos anos seguintes, que não houve efeito protetor do aleitamento materno nem relação da introdução precoce ou tardia do glúten na dieta com aumento da ocorrência de casos de DC (VRIEZINGA SL, et al, 2014).

Discute-se atualmente, nos países desenvolvidos, a indicação e o benefício de programas de *screening* sorológico de rotina para diagnóstico de DC nestes grupos de pacientes, avaliando-se custos, frequência de exames e consequências sociais de uma dieta de exclusão de glúten, em indivíduos muitas vezes assintomáticos (LUDVIGSSON *et al.*, 2015).

Muitos autores têm recomendado a dosagem de anticorpos anti TTG IgA como teste de escolha para esta investigação, visto que esta enzima é considerada atualmente o principal autoantígeno envolvido na fisiopatologia desta importante doença autoimune do intestino delgado (WEBB *et al.*, 2015).

Programas de investigação sorológica para DC enfatizam o risco de complicações graves locais e sistêmicas, em casos de retardo diagnóstico, aumentando a morbimortalidade da doença de forma significativa (MEARIN *et al.*, 2005).

Mais recentemente, estudos prospectivos exploraram o valor preditivo positivo para DC, utilizando testes sorológicos concomitantes em pacientes que tiveram diagnóstico histopatológico confirmatório para DC, através de exame endoscópico com biópsia intestinal. Os autores concluíram que resultados positivos concomitantes em 2 ou mais testes específicos são altamente preditivos para doença celíaca atrófica, MARCH III (HOPPER *et al.*, 2007; SUGAI *et al.*, 2010).

O consenso elaborado pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) recentemente propôs uma tríplice estratégia de pesquisa sorológica para diagnóstico de DC em crianças, evitando assim a biópsia intestinal. Pacientes indicados a terem esta estratégia adotada deveriam ser sintomáticos, além de terem altos índices sorológicos de anticorpos anti TTG IgA (mais que 10x o valor superior da normalidade), além de serem também positivos para anticorpo antiendomísio IgA em amostra sanguínea diferente no mesmo paciente, e apresentarem o antígeno HLA-DQ2 (HUSBY *et al.*, 2012).

Similarmente, em 2013, a Associação Mundial de Gastroenterologia elaborou um *guideline* recomendando um algoritmo diagnóstico para DC sem incluir a realização de biópsia intestinal, para países com limitados recursos econômicos na área de saúde (BAI *et al.*, 2013).

O presente estudo fortemente referenda a utilidade do *screening* para DC em pacientes pediátricos assintomáticos e que pertencem aos grupos de risco de DMI e BE. 7,6% da população de risco avaliada apresentava DC assintomática, uma prevalência muito significativa, levando-se em conta que a prevalência de DC na população geral é estimada em torno de 1% (ABADIE *et al.*, 2011). É provável que a intervenção terapêutica (dieta isenta de glúten) neste subgrupo de pacientes identificados precocemente por *screening* rotineiro, possa evitar muitas das complicações inerentes à DC não tratada.

CONCLUSÕES

A prevalência de DC na população pediátrica com BE ou DM1 foi 4,5 vezes maior que na população geral. Este achado sugere que o *screening* para DC deva ser implementado rotineiramente em pacientes pediátricos com DMI ou BE, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais ou sistêmicos. Os achados de nosso estudo são importantes para a prática clínica, porque, com o diagnóstico e tratamento precoces (dieta de exclusão do glúten), podemos evitar ou reduzir as complicações crônicas e graves associadas à DC na vida adulta, como osteoporose, déficit de crescimento estatural, as consequências relacionadas à má absorção de nutrientes e até mesmo neoplasias intestinais malignas, como o linfoma.

REFERÊNCIAS

1. ABADIE V, SOLLID LM et al. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. **Annual Review of Immunology**, 2011; 29:493-525.
2. BAI JC, FRIED M, et al. World Gastroenterology Organization global guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47:121-126
3. CATASSI C, KRYSZAK D, BHATTI B, et al. Celiac disease in the year 2000: exploring the iceberg. **The Lancet**, 1994; 343:200-203.
4. CHOUNG RS, LARSON SA, KHALEGUI S. et al. Prevalence and morbidity of undiagnosed celiac disease from a community-based study. **Gastroenterology**, 2017; 152:830-839.
5. DIETERICH W, EHNIS T, BAUER M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. **Nature Medicine**, 1997; 3:797-801.
6. FASANO A. et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. **Archives of Internal Medicine**, 2003; 163:286-292.
7. HOPPER AD., CROSS SS., HURLSTONE DP., et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. **British Medical Journal**, 2007; 334:729.
8. HUSBY S., KOLETZSKO S., KORPONAY-SZABO IR. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, 2012; 54:136-160.
9. KORPONAY-SZABO IR, SZABADOS K, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. **British Medical Journal**, 2007; 335:1244-1247
10. LIU E., DONG F., BARON AE. et al. High incidence of celiac disease in a long term study of adolescents with susceptibility genotypes. **Gastroenterology**, 2017; 152:1329-1336.
11. LEFFLER DA, SCHUPPAN D. Update on serologic testing in celiac disease. **American Journal of Gastroenterology**, 2010; 105:2520-2524.
12. LUDVIGSSON JF et al. Screening for celiac disease in the general population and in high risk groups. **United European Gastroenterology Journal**, 2015; 3:106-120.
13. LUDVIGSSON JF, LEFFLER DA, BAI JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. **Gut**, 2013; 62:43-52.
14. MARSH MN. Gluten major histocompatibility complex, and the small intestine. **Gastroenterology**, 1992; 102: 330-54.
15. MEARIN ML., IVARSSON A, DICKEY W., Coeliac disease: is it time for mass screening? **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, 2005; 19:441-452.
16. NEWNHAM ED. Coeliac disease in the 21st century: paradigm shifts in the modern age. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 2017; 32:82-85.
17. RUBIO-TAPIA A, LUDVIGSSON JF, BRANTNER TL et al. The prevalence of celiac disease in the United States. **American Journal of Gastroenterology**, 2012; 107:1538-44.
18. SUGAI E., MORENO ML., HWANG HJ. et al. Celiac disease serology in patients with pretest probabilities: is biopsy avoidable? **World Journal of Gastroenterology**, 2010; 16:3144-3152.
19. WEBB C. et al. Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, 2015; 60:787-791.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Algumas das limitações do presente estudo estão relacionadas ao seu desenho clínico. A população amostral ficou limitada a uma faixa etária específica envolvendo crianças e adolescentes (2 a 16 anos), pertencentes a determinados grupos de risco (diabetes ou baixa estatura), e que tiveram ainda critérios de exclusão como ausência de sintomas gastrointestinais crônicos, presença de outra doença crônica associada que não o diabetes mellitus, anemia ou desnutrição. Como consequência, na análise estatística, a variável “n” reduzida levou a um intervalo de confiança amplo. Outra limitação de nosso estudo foi a diferença encontrada entre a população amostral entrevistada e o percentual real de indivíduos que participaram efetivamente da pesquisa (56%). Trata-se de estudo realizado com crianças, envolvendo método doloroso de coleta amostral (punção venosa), o que dificultou a adesão maior ao estudo.

Por outro lado, uma importante força de nosso estudo refere-se ao pioneirismo da pesquisa. Trata-se de estudo original, buscando a prevalência da DC em nosso meio, através de teste sorológico de triagem, em pacientes pediátricos assintomáticos para esta doença, mas pertencentes a grupos de risco importantes (BE ou DM1). Estudos de prevalência de DC envolvendo crianças são escassos na literatura nacional. O método de dosagem enzimática escolhido foi importante, pois a enzima transglutaminase tecidual é considerada por muitos autores o principal autoantígeno na DC, aumentando a chance de valor preditivo positivo do teste. Todos os exames sorológicos foram realizados em um mesmo laboratório, com pessoal e equipamento especializados. Todos os pacientes soropositivos tiveram confirmação endoscópica de DC, através da biópsia intestinal, no mesmo serviço especializado e com profissionais qualificados para a realização de endoscopia digestiva. Além disso, outro fator importante foi trabalharmos com grupo controle, o que possibilitou na análise estatística cálculo da razão de chance (ou *odds ratio*), tanto para o grupo DM1 como o de BE, levando à conclusão de que a prevalência de DC em grupos de risco neste estudo, em relação ao grupo controle, foi significativamente maior que na população em geral (cerca de 4 vezes e meia mais prevalente), o que está de acordo com dados da literatura mundial.

Vimos que, ao longo do século XX, houve grandes avanços nos estudos sobre a DC. E como estão as pesquisas sobre a DC no século XXI? Quais as mudanças de paradigma vêm ocorrendo na idade contemporânea com relação à compreensão e manejo desta doença? Está claro, no século atual, que a epidemiologia da DC tem mudado drasticamente. Deixou de ser condição puramente de desnutrição e mal absorção, para acometer tanto os pacientes com

baixo peso quanto os com sobrepeso. Sua prevalência está aumentando progressivamente em indivíduos assintomáticos, dificultando em muitas ocasiões um diagnóstico e tratamento precoces.

Programas de investigação sorológica para DC enfatizam o risco de complicações graves locais e sistêmicas em casos de retardo diagnóstico, aumentando a morbimortalidade da doença de forma significativa. Em especial, nas crianças, atrasos no diagnóstico de DC podem causar danos futuros importantes, como osteoporose, fraturas ósseas frequentes, atrasos na puberdade, aparecimento de outras doenças autoimunes associadas (distúrbios tireoidianos), e mesmo doenças linfoproliferativas (intestinais). Novos estudos devem ser encorajados na faixa etária pediátrica, evitando-se assim, em muitos casos, as graves consequências crônicas desta grave enfermidade passível de ser obtida com a retirada do glúten na dieta.

8 CONCLUSÃO

A prevalência de DC na população pediátrica com BE ou DM1 foi 4,5 vezes maior que no grupo controle. Este achado sugere que o *screening* para DC deva ser implementado rotineiramente em pacientes pediátricos com DM1 ou BE, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais ou sistêmicos.

REFERÊNCIAS

- AMARRI, S. et al. Antibodies to deamidated gliadina peptides: an accurate predictor of coeliac disease in infancy. *Journal of Clinical Immunology*, v. 33, p. 1027-1030, 2013.
- BAI, J. C.; FRIED, M. et al. World Gastroenterology Organization global guidelines for the diagnosis of celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 47, p. 121-126, 2013.
- BARERA, G.; BONFANTI, R. et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. ***Pediatrics***, v. 109 (5), p. 883-8, 2002.
- CATASSI, C.; KRYSZAK, D.; BHATTI, B. et al. Celiac disease in the year 2000: exploring the iceberg. ***The Lancet***, v. 343, p. 200-203, 1994.
- CHOUNG, R. S.; LARSON, S. A.; KHALEGUI, S. et al. Prevalence and morbidity of undiagnosed celiac disease from a community-based study. ***Gastroenterology***, v. 152, p. 830-839, 2017.
- DIETERICH, W.; EHNIS, T.; BAUER, M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. ***Nature Medicine***, v. 3, p. 797-801, 1997.
- DOWD, B.; WALKER-SMITH, J. Samuel Gee, Arataeus and The Coeliac Affection. ***British Medical Journal***, v. 2, p. 45-47, 1974.
- FASANO, A.; SCHWARTZ, R. et al. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. ***Jama Pediatrics***, v. 136, p. 86-90, 2000.
- GEE, S. J. ***St. Bartholomew's Hospital Reports***, v. 24, p. 17, 1888.
- GREEN, P. H; CELLIER, C.; Celiac Disease. ***New England Journal of Medicine***, v. 357, p. 1731-1743, 2007.
- HOPPER, A. D.; CROSS, S. S.; HURLSTONE, D. P. et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. ***British Medical Journal***, v. 334, p. 729, 2007.
- HUSBY, S.; KOLETZSKO, S.; KORPONAY-SZABO, I. R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. ***Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition***, v. 54, p. 136-160, 2012.
- KORPONAY-SZABO, I. R.; SZABADOS, K. et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. ***British Medical Journal***, n. 335, p. 1244-1247, 2007.
- LEFFLER, D. A.; SCHUPPAN, D. Update on serologic testing in celiac disease. ***American Journal of Gastroenterology***, v. 105, p. 2520-2524, 2010.
- LIU, E.; DONG, F.; BARON A. E. et al. High incidence of celiac disease in a long term study of adolescents with susceptibility genotypes. ***Gastroenterology***, v. 152, p. 1329-1336, 2017.

LUDVIGSSON, J. F.; LEFFLER, D. A.; BAI, J. C. et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. **Gut**, v. 62, p. 43-52, 2013.

MAKI, M., MUSTALATI, K. et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. **New England Journal of Medicine**, v. 348, p. 2517-24, 2003.

MARSH, M. N. Gluten major histocompatibility complex, and the small intestine. **Gastroenterology**, v. 102, p. 330-54, 1992.

MEARIN, M. L.; IVARSSON, A.; DICKEY, W. Coeliac disease: is it time for mass screening? **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 19, p. 441-452, 2005.

NEWNHAM, E. D. Coeliac disease in the 21st century: paradigm shifts in the modern age. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 32, p. 82-85, 2017.

ROGOL, A. D.; HAYDEN, G. F. et al. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 164 (5), p. s1-s14, 2014.

RUBIO-TAPIA, A.; LUDVIGSSON, J. F.; BRANTNER, T. L. et al. The prevalence of celiac disease in the United States. **American Journal of Gastroenterology**, v. 107, p. 1538-44, 2012.

SUGAI, E.; MORENO, M. L.; HWANG, H. J. et al. Celiac disease serology in patients with pretest probabilities: is biopsy avoidable? **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, p. 3144-3152, 2010.

VRIEZINGA SL, AURICCHIO R, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. **New England Journal of Medicine**, 2014; 371:1304-1315

WEBB, C. et al. Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 60, p. 787-791, 2015.

ZANINI, C. A. et al. Prevalência de doença celíaca em crianças pertencentes a grupos de risco com baixa estatura ou com diabetes mellitus. Campinas: **Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health**, vol. 10 (4), p. 1767-1772, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/REAS253_2018>. Acesso em: 03 abr. 2018.