MARÍLIA LAGE ALENCAR

**Estudo da prevalência da doença celíaca em
doadores de sangue na cidade de São Paulo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Gastroenterologia Clínica
Orientador: Dr. Aytan Miranda Sipahi

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alencar, Marília Lage

Estudo da prevalência da doença celíaca em doadores de sangue na cidade de São Paulo / Marília Lage Alencar. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica.

Orientador: Aytan Miranda Sipahi.

Descritores: 1.Doença celíaca/diagnóstico 2.Doença celíaca/epidemiologia
3.Doença celíaca/patologia 4.Etnia e saúde 5.Testes sorológicos 6.Biópsia
7.Prevalência

USP/FM/SBD-062/07

DEDICATÓRIA

*Ao meu marido Filadelfo,
Companheiro nessa longa jornada,
Por todo amor, dedicação e apoio.
Por me ensinar a amar e me fazer feliz.*

*Aos meus pais, Marístela e Dírceu,
Por todo carinho, incentivo e amor incondicional.
Pelos castigos merecidos que me fizeram crescer e participação
direta em todas as minhas conquistas.*

*À minha irmã Mara,
Pelo companheirismo,
Por todo o amor e pelo nosso entendimento no olhar.*

*Para meu irmão Daniel e para Djenane,
Pela presença constante,
Por todo o apoio e amor,
E pelo maravilhoso presente: Dirceu Neto*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Aytan Miranda Sipahi, orientador desta tese, pela disponibilidade e apoio ao longo da pesquisa. Modelo de dedicação aos pacientes e incessante busca de conhecimentos. Amizade fortificada pela raiz nordestina em comum.

Às grandes amigas que conheci durante a pós-graduação, Carmen, Laura, Lêda, Débora, Mirian e Fabiana, por todos os momentos vividos juntos. Vocês me acompanharão pelo resto da minha vida, em especial, a Carmencita e a Lêda na inestimável ajuda para a concretização desse trabalho, além das longas conversas carregadas de ânimo e coragem.

Ao Dr. André Zonetti pela disponibilidade e sugestões valiosas.

Ao Dr. Adérson Damião pelos conselhos e incentivos manifestados.

Aos amigos da Pós-Graduação, em especial Fernando Schappo, Ricardo Tedeschi e Everson pela troca de experiências e saudável convivência.

A Kátia e Clarice, minha gratidão sincera pela ajuda na realização dessa pesquisa.

Ao Prof. Thales de Brito pelos encontros pontuais, cheios de ensinamento e entusiasmo.

A Fabiana, secretária da Pós-Graduação, sempre disponível quando precisei.

Aos médicos Claudio Hashimoto e Luiz Cláudio pela ajuda na realização das endoscopias digestivas.

Ao Prof. Dr. Flair Carrilho pelo empenho em revigorar a pós-graduação.

Aos meus tios que sempre me apoiaram e em especial às tias: Ruth, Bia e Fátima pelas visitas tão desejadas e confortantes em São Paulo;

Aos meus avós, Aracy e Walter, pelo amor e compreensão durante toda a minha vida;

A Socorro e Mazé pelo carinho constante.

Aos amigos Inayá e Ricardo, de quem muito tenho saudades, pelo apoio em todas as horas;

Aos amigos Catarina e Marcelo, sempre presentes e compartilhando momentos importantes. Catarina obrigada por me apresentar ao Professor Aytan.

À FAPESP pelo auxílio nessa pesquisa

Meu eterno agradecimento a todas as pessoas e instituições que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização dessa pesquisa, em especial aos funcionários da Fundação Pró-Sangue;

A Deus, grande artífice dessa conquista, fortaleza e amparo.

Normalização

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Conceito	2
1.2 Patogenia	3
1.3 Quadro clínico	4
1.4 Diagnóstico	7
1.5 Epidemiologia	11
2 OBJETIVOS	20
3. MÉTODOS	22
3.1 Aspectos éticos	23
3.2 Casuística	23
3.3 Desenho do estudo e análise estatística	24
3.3.1 Banco de dados	25
3.4 Testes sorológicos	26
3.4.1 Teste para anticorpo anti-transglutaminase	26
3.4.2 Teste para anticorpo anti-endomísio	28
3.5 Tipagem do HLA	30
3.6 Endoscopia digestiva alta	30
3.7 Exame histopatológico	31
4 RESULTADOS	33
4.1 Perfil dos doadores de sangue	34
4.1.1 Resultado de exames	38
4.2 Resultado da prevalência de DC nos doadores de sangue	45
4.3 Perfil dos pacientes com DC	46
5 DISCUSSÃO	49
6 CONCLUSÕES	60
7 ANEXOS	62
8 REFERÊNCIAS	67

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AAE	Anticorpo Anti-endomísio
CaCl	Cloreto de Cálcio
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
DC	Doença Celíaca
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DO	Densidade óptica
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
ELISA	“Enzyme Linked Immunosorbent Assay”
HLA	Antígeno leucocitário humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgA	Imunoglobulina A
IEL	Linfócitos intra-epitelial
NaCl	Cloreto de sódio
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
TMB	Tetrametilbenzidina
tTG	Anticorpo anti-transglutaminase tissular
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	“Iceberg” celíaco	12
Figura 2 -	AAE em corte de cordão umbilical humano	29
Figura 3 -	Cortes histológicos da mucosa duodenal de pacientes celíacos	42
Figura 4 -	Diagrama do resultado dos exames sorológicos e biópsias no rastreamento da Doença Celíaca ;.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Manifestações clínicas da Doença Celíaca	7
Tabela 2 -	Estudos comparativos da pesquisa do AAE IgA com a tTG IgA	9
Tabela 3 -	Prevalência da Doença Celíaca nos estudos em banco de sangue	14
Tabela 4 -	Prevalência da Doença Celíaca nos estudos com população sadia	17
Tabela 5 -	Classificação histológica de Marsh para o diagnóstico da Doença	31
Tabela 6 -	Comparação da composição da amostra de doadores de sangue segundo raça/cor, com a população do município e do estado de São Paulo - CENSO 2000	34
Tabela 7 -	Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos testes sorológicos na amostra ...	39
Tabela 8 -	Análise do desempenho do teste anti-transglutaminase isoladamente e em associação com anti-endomísio	39
Tabela 9 -	Análise do desempenho do teste anti-endomísio isoladamente e em associação com anti-transglutaminase	40
Tabela 10 -	Distribuição dos resultados de biópsias pela Classificação de Oberhuber, nos doadores com exames sorológicos positivos	41
Tabela 11 -	Distribuição dos resultados de exame histopatológico e HLA-DQ nos pacientes e nos suspeitos de Doença Celíaca	44
Tabela 12	Perfil dos doentes celíacos diagnosticados no estudo ...	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição quanto as regiões brasileiras de nascimento na amostra dos doadores de sangue da cidade de São Paulo, no período de setembro de 2003 a setembro de 2004	35
Gráfico 2 -	Doadores de sangue com suspeita ou diagnóstico de Doença Celíaca em familiares (período de setembro de 2003 a setembro de 2004)	36
Gráfico 3 -	Distribuição percentual da ascendência quanto à nacionalidade dos familiares na amostra estudada	36
Gráfico 4 -	Distribuição percentual da ascendência das três gerações dos doadores quanto à nacionalidade, no período de setembro de 2003 a setembro de 2004	37
Gráfico 5-	Distribuição quanto ao país de nascimento de familiares europeus na amostra dos doadores de sangue, no período de setembro de 2003 a setembro de 2004	37
Gráfico 6 -	Distribuição percentual da ascendência européia na população dos celíacos e na do banco de sangue na cidade de São Paulo, no período de setembro de 2003 a setembro de 2004	51
Gráfico 7 -	Porcentagem de ascendência européia nos pacientes celíacos de São Paulo, R. Preto e Curitiba	53

RESUMO

Alencar ML. *Prevalência da Doença Celíaca em doadores de sangue na cidade de São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 80p.

INTRODUÇÃO: A Doença Celíaca pode ser definida como uma intolerância permanente ao glúten e proteínas relacionadas, em indivíduos geneticamente susceptíveis, com lesão não específica, porém característica da mucosa do intestino delgado e que apresenta melhora clínica e histológica com a dieta específica. A recente disponibilidade de testes sorológicos que demonstram alta sensibilidade e especificidade permitiu perceber que a Doença Celíaca evidencia-se mais prevalente do que antes imaginado. A utilização do anticorpo antiendomísio IgA (AAE) e do anticorpo anti-transglutaminase tecidual IgA(tTG) viabilizou a realização de estudos de prevalência em doadores de sangue. O objetivo geral dessa pesquisa visa estimar a prevalência da Doença Celíaca em adultos na cidade de São Paulo, através da investigação de marcadores sorológicos em doadores voluntários em banco de sangue. São Paulo representa uma das maiores metrópoles do mundo e a maior cidade do Brasil, sendo um centro urbano com grande variabilidade étnica e um importante pólo de migração interna, aumentando ainda mais a miscigenação da sua população, o que constitui uma fonte de estudo importante para a previsão de prevalência da doença celíaca em nosso país. O objetivo específico propõe correlacionar essa prevalência com a raça/cor dos doadores de sangue, visto que mantidos os fatores genéticos e ambientais, a prevalência da doença celíaca parece ser a mesma, independentemente da região de residência. **METODOLOGIA:** Aplicação de questionário demográfico, investigação de sintomas e inquérito sobre ancestralidade, aplicados aos doadores, em um total de 4000 voluntários. Foi realizado em toda a amostra o teste sorológico anti-transglutaminase IgA, bem como o teste sorológico com anticorpos IgA anti-endomísio. Como o padrão ouro na análise da Doença Celíaca ainda é a biópsia do intestino delgado, o diagnóstico foi confirmado com a realização de endoscopia digestiva alta, com biópsia de duodeno e avaliação dos fragmentos com base nos critérios de Marsh modificado por Oberhuber. **RESULTADOS:** A idade média dos doadores foi de 31 anos, com 1817 do gênero feminino e 2183 masculino. Quanto à ancestralidade, 29% referiram ascendência européia. Dos 4000 testes, houve concordância dos exames em 11 casos, além de 10 com tTG positivo mas sem correlação com AAE e 3 casos apresentando AAE positivo isoladamente. No exame histopatológico, houve confirmação diagnóstica com achados de atrofia de vilos em 14 casos. **CONCLUSÃO:** Na cidade de São Paulo a prevalência da Doença Celíaca em doadores de sangue comprovada por biópsia é de no mínimo 1:286, semelhante aos de países europeus e Estados Unidos.

Descritores: 1.Doença celíaca/diagnóstico 2.Doença celíaca/epidemiologia 3.Doença celíaca/patologia 4.Etnia e saúde 5.Testes sorológicos 6.Biopsia 7.Prevalência

SUMMARY

Alencar ML. *Prevalence of Celiac Disease among blood donors in São Paulo city* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 80p.

BACKGROUND: Celiac disease is a permanent enteropathy caused by the ingestion of gluten and leads to an immunologically mediated inflammation of the small intestine mucosa. The prevalence of celiac disease varies among different nations and ethnic backgrounds, and its diversity is determined by genetic and environmental factors. More recently, several serological population screenings have shown that the prevalence of the disease is more common than previously imagined. Sao Paulo city is one of the biggest cities in the world, with a large population and with an important history of migratory flow from other countries, mainly European ones, and from other Brazilian cities, also with an important miscegenation. Since Sao Paulo city can be thought as a reflection of ethnic and social characters of the Brazilian population, we have decided to study the prevalence of celiac disease in Sao Paulo city. The aim of the present study was to assess the prevalence of unrecognized adult celiac disease in Sao Paulo and correlate it with further information about ancestry of the population studied. **METHODS:** We have measured the prevalence of celiac disease by means of a survey of serum markers (IgA transglutaminase antibody-guinea pig and IgA endomysium antibody-human umbilical cord) in 4,000 volunteer's donors in the central Blood Bank in Sao Paulo, "Pro-Sangue Foundation". The antibody-positive subjects were asked to undergo small-bowel biopsy. **RESULTS:** There were 1817 female and 2183 male with mean age of 31 years. In the ancestry evaluation of the 4,000 volunteers, we had 68% subjects with Brazilian origin and the remaining from other countries, mainly Italy, Portugal, Spain, and Germany. Of the 4,000 subjects, twenty-four subjects had positive tests, with results of the two antibody tests concordant or not. Ten subjects were positive for IgA-class tissue transglutaminase only. Most donors diagnosed with celiac disease were asymptomatic and when symptomatic the most common symptoms were flatulence and constipation. So far, in 21 positive patients, duodenal biopsies were performed and in 14 patients the diagnosis of celiac disease was confirmed (Marsh criteria modified for Oberhuber). **CONCLUSION:** Among apparently healthy blood donors, the prevalence of celiac disease is at least 1: 286 donors, similar to that seen in the United States and Europe.

Descriptors: 1. Celiac disease/ diagnosis 2. Celiac disease/ epidemiology 3. Celiac disease/ pathology 4. Ethnic Group and Health 5. Serologic Tests 6. Biopsy 7. Prevalence

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO

A Doença Celíaca (DC), ou enteropatia glúten-induzida, constitui-se em uma desordem que afeta primariamente o trato gastrintestinal em indivíduos geneticamente susceptíveis, sendo provocada pelo consumo de proteínas presentes no trigo, centeio e cevada¹⁻³. Caracteriza-se por lesão inflamatória crônica da mucosa do intestino delgado, acarretando o aumento dos linfócitos intra-epiteliais, hiperplasia de criptas e atrofia das vilosidades⁴. A melhora clínica e histológica incide nos pacientes submetidos à dieta sem glúten^{1,5} mas, quando reintroduzida, desencadeia recorrência da doença^{6,7}.

Na atualidade, é considerada como doença crônica auto-imune sistêmica, quando se supunha que a enfermidade acometia exclusivamente o trato digestivo³. Assim sendo, pessoas geneticamente susceptíveis podem desenvolver alterações no intestino, pele, fígado, articulação, entre outros órgãos³.

1.2 PATOGENIA

Atualmente, a DC se evidencia como uma doença imuno-mediada e na sua patogênese há interação de fatores ambientais, genéticos e imunológicos⁸.

Dentre os principais fatores desencadeadores da doença, são destaques: as proteínas presentes nos grãos do trigo, o centeio e a cevada, denominadas comumente como glúten⁴. Entretanto, utiliza-se o termo glúten cientificamente para expressar apenas as proteínas ativadoras do trigo, enquanto as bordeínas e secalinas as proteínas ativadoras da cevada e do centeio, respectivamente⁸. O glúten contém duas frações protéicas principais - gliadinas e gluteninas - ambas ativadoras da doença⁴.

Tanto as gliadinas e gluteninas quanto as bordeínas e secalinas contêm alto teor de glutamina e prolina. Deve-se ao elevado conteúdo de prolina a determinação da relativa resistência à digestão proteolítica, gerando peptídeos grandes, com alto conteúdo de prolina e glutamina no intestino delgado, envolvidos no mecanismo imunológico da doença^{4, 8}.

Outro fator bem estabelecido na patogênese da DC diz respeito à predisposição genética, demonstrada por concordância de 75% da doença entre gêmeos monozigóticos, com risco atribuído ao antígeno leucocitário humano (HLA) classe II, HLA-DQ2 e HLA-DQ8, encontrado presente em cerca de 90-95% dos celíacos⁸⁻¹⁰.

Desse modo, os peptídeos com alto conteúdo de prolina e glutamina interagem com as moléculas do HLA classe II, ativando uma resposta imune anormal da mucosa^{4,8}.

Em 1997, foi demonstrada ser a enzima transglutaminase tecidual um dos alvos da resposta imunológica da DC¹¹. A atividade de deaminação dessa enzima gera carga negativa na prolina que se liga à molécula HLA-DQ2/HLA-DQ8, sendo esse complexo reconhecido pelas células T *helper* que ativam mais linfócitos, com produção de citocinas - interferon gama, fator de necrose tumoral e interleucinas - acarretando além da lesão tissular a ativação de células plasmáticas que produzem anticorpos contra a gliadina, transglutaminase tissular e endomísio^{8,12,13}. Vale ressaltar que os genes não-HLA encontram-se também envolvidos na susceptibilidade da doença^{8,14}.

1.3 QUADRO CLÍNICO

O acometimento da mucosa do intestino delgado se caracteriza por comprometimento proximal, tendendo a poupar o íleo mais distal. Como o intestino delgado demonstra considerável reserva funcional, a manifestação da doença é bastante variável¹.

A manifestação clínica da DC revela heterogeneidade quanto à natureza e intensidade dos sintomas clínicos no paciente adulto, podendo se

apresentar desde formas oligo ou assintomática até quadros graves de desnutrição^{1,7,12}. Nesse contexto, o quadro clínico depende da idade, sensibilidade ao glúten e sua quantidade ingerida na dieta, além de fatores ainda desconhecidos¹.

A forma clássica da doença se mostra evidenciada por esteatorréia, distensão abdominal, edema e importante letargia. Entretanto, atualmente, sabe-se que a diarreia ocorre em menos de 50% dos casos¹ e a esteatorréia, menos comum (40%), sinaliza uma doença mais grave⁵.

Com o melhor entendimento da doença, constatou-se que a enteropatia glúten-induzida pode ter início na infância ou na fase adulta e, muitas vezes, com manifestações atípicas, incluindo sintomas extra-intestinais ou mesmo ausência de sintoma^{3, 15-17}.

Pode-se dividir o espectro da DC em três sub-grupos:

A) **Doença ativa:** biópsia com alterações típicas da DC.

- Forma Clássica: sintomas e seqüelas de malabsorção gastrointestinal;
- Com sintomas atípicos: torna-se cada vez mais freqüente, caracterizando-se por pouco ou nenhum sintoma gastrointestinal e predominância de sintomas extra-intestinais;

B) **Doença silenciosa:** assintomáticos com teste sorológico positivo e exame histológico com alterações típicas da DC;

C) **Doença latente:** precedido o diagnóstico da doença com indivíduos assintomáticos e com teste sorológico positivo, mas sem alterações na biópsia.

No atual modelo da história natural da DC, sabe-se que, em certos períodos, a enfermidade pode não ser associada com sinal ou sintoma típico. Entretanto, com o decorrer dos anos, há possibilidade de progredir da fase latente para a fase silenciosa ou ativa e vice-versa³.

As manifestações extra-intestinais, doenças associadas e complicações relacionadas com a DC são variadas, acometendo possivelmente diversos sistemas (tabela 1)^{12,18-21}:

Tabela 1 – Manifestações clínicas da Doença Celíaca

CARACTERÍSTICAS	CONDIÇÕES ASSOCIADAS
<p><i>Mais comuns</i></p> <p>Anemia ferropriva</p> <p>Diarréia</p> <p><i>Menos comuns</i></p> <p>Gerais</p> <p>Baixa estatura</p> <p>Puberdade atrasada</p> <p>Gastrointestinais</p> <p>Estomatite aftosa recorrente</p> <p>Dor abdominal recorrente</p> <p>Esteatorréia</p> <p>Distensão abdominal</p> <p>Extra-intestinal</p> <p>Osteopenia e osteoporose</p> <p>Hipoplasia dentária</p> <p>Hipertransaminasemia</p> <p>Artralgia ou artropatia</p> <p>Polineuropatia</p> <p>Ataxia</p> <p>Epilepsia</p> <p>Infertilidade</p> <p>Aborto recorrente</p> <p>Depressão ou ansiedade</p> <p>Alopecia</p>	<p>Dermatite herpetiforme</p> <p>Deficiência de IgA</p> <p>Diabetes tipo 1</p> <p>Doença tireoidiana autoimune</p> <p>Artrite reumatóide</p> <p>Síndrome de Down</p> <p>Nefropatia por IgA</p> <p>Síndrome de Sjögren</p> <p>Cirrose biliar primária</p> <p>Hepatite autoimune</p> <p>Síndrome de Turner</p>
	COMPLICAÇÕES
	<p>Sprue refratário</p> <p>Enteropatia associada com linfoma de células T</p> <p>Jejunoileíte ulcerativa</p>

1.4 DIAGNÓSTICO

Diante da grande variação na apresentação clínica da DC e de sua associação com outras enfermidades, os testes sorológicos demonstraram importantes marcadores da doença, como também instrumental utilizado para estudos de rastreamento populacional ^{2,7}.

Os trabalhos iniciais de rastreamento de DC utilizaram o anticorpo antigliadina (AGA) IgA como marcador sorológico. No entanto, a sensibilidade e a especificidade do AGA além de variáveis são geralmente menores do que as encontradas com o auto-anticorpo anti-endomísio IgA (AAE) e o anticorpo anti-transglutaminase tecidual IgA (tTG), atualmente exames sorológicos mais difundidos para avaliação da doença celíaca^{16,22,23}.

Para o AAE, a maioria dos estudos confirma uma sensibilidade que excede os 93% e especificidade em torno de 100%. Contudo, configura-se um teste de imunofluorescência mais trabalhoso e de custos elevados. A subjetividade da leitura da reação de imunofluorescência²³ se constitui problema notório dessa técnica por depender diretamente da experiência do responsável.

O tTG tem a vantagem ser um teste de imunoensaio, podendo ser realizado em grande escala, não estando sujeito à variação interpessoal e de fácil execução^{22,23}. Os títulos de tTG demonstram boa correlação com títulos de AAE, com sensibilidade variando entre 87-98% e especificidade de 91-100% (Tabela 2).

Estudos comparativos entre tTG usando proteína de cobaia e tTG utilizando proteína recombinante humana revelam que esta última apresenta melhor sensibilidade e especificidade e, por conseguinte, melhor correlação com o AAE²³.

Convém lembrar que pacientes celíacos possuem risco de 1.7 a 3,0% de apresentar deficiência de IgA associada²⁴. Desse modo, esse grupo particular de pacientes pode apresentar exame sorológico falso negativo.

Tabela 2- Estudos comparativos da pesquisa do AAE IgA com a tTG IgA

Autor	Ano	Celiacos	Controles	AAE IgA		tTG IgA	
				S	E	S	E
Sulkanen et al. ²⁵	1998	136	136	93	99	95	91 c
Stern ²⁶	2000	103	149	90	99	93	95 h
Baldas et al. ²⁷	2000	70	58	93	100	100	98 h
Sblattero et al. ²⁸	2000	65	170	93	100	98 89	99 h 98 c
Bonamico et al. ²⁹	2001	62	56	95	98	90 ELISA 100 RIA	100 100 h
Picarelli et al. ³⁰	2001	166	1233	100	100	100 h	
Salmaso et al. ³¹	2001	82	106	100	100	87 adultos 95 crianças	95 c 100
TOTAL		684	1908				

FONTE: reproduzido de Hill *et al*²³

NOTA: Comparação dos testes sorológicos

S=Sensibilidade; E=Especificidade

tTG-anti-transglutaminase tissular IgA; h=humana, c =cobaia,

AAE-anticorpo anti-endomísio IgA; RIA=radioimuno-ensaio

Apesar da presença de anticorpos contra gliadina, endomísio e transglutaminase tecidual, bem como da tipagem do HLA-DQ2/HLA-DQ8 fortalecerem o diagnóstico de DC, a biópsia da mucosa do intestino

delgado³² ainda representa o padrão ouro no diagnóstico da enteropatia glúten-induzida.

Tradicionalmente, o achado de atrofia de delgado se faz necessário como critério diagnóstico definitivo para a confirmação da doença⁴.

Quanto aos achados histopatológicos, o aumento dos linfócitos intra-epiteliais se apresenta como primeira alteração da lesão glúten-induzida na mucosa do intestino delgado³³. Contudo, esse achado não se constitui específico de DC. A hiperplasia de criptas pode ser uma das primeiras alterações de arquitetura que ocorre na doença e a presença de atrofia significa lesão mais avançada³⁴.

Cerca de 90-95%% dos pacientes celíacos apresentam o heterodímero HLA-DQ2 composto pelos genes DQA1*05 e DQB1*02, tanto locado em posição *cis* juntamente com DRB1*03, quanto em posição *trans* com DRB1*05/07. Os pacientes restantes geralmente apresentam o haplotipo HLADQ-8 (alelos DQA1*0301 e DQB1*0302). Desse modo, pacientes negativos para HLA DQ2/DQ8 são improváveis de apresentarem a DC³⁵⁻³⁷. Na prática clínica, a tipagem do HLA se apresenta relevante na avaliação diagnóstica de casos duvidosos e na estimativa de risco de familiares de doentes^{35, 38}.

A presença do HLA-DQ2 ou DQ8 se faz necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento da DC. Estudos europeus evidenciam prevalência de HLADQ2/DQ8 em torno de 40-45% na população em geral^{35,39}.

1.5 EPIDEMIOLOGIA

As características epidemiológicas da DC têm apresentando inúmeras e consideráveis mudanças nas últimas décadas, a partir de estudos populacionais mais amplos, quando deixaram de ser limitados a pacientes com suspeita clínica da doença^{40,41}. Desde então, a prevalência da DC vem sendo objeto de estudo por pesquisadores nos diferentes continentes.

Estimativas fundamentadas em estudos soro-epidemiológicos sugerem que para cada paciente confirmado como celíaco, a partir dos achados clínicos, existem de três a sete pacientes oligo ou assintomáticos sem diagnóstico³. A razão de casos não diagnosticados para diagnosticados depende de vários fatores: nível de atenção e conhecimento da ampla gama de manifestações clínicas da DC, acesso aos métodos diagnósticos e conhecimento dos fatores que influenciam na etiopatogenia da doença⁷.

Em 1991, Logan introduziu a idéia do “iceberg” celíaco (figura 1). A analogia tem como intuito elucidar a epidemiologia da doença, enfatizando a possibilidade da alta incidência de enfermidade latente ou silenciosa (porção submersa), em contraste com a minoria de pacientes com a forma clínica reconhecida, que constituiriam a “ponta do iceberg”⁴².

Figura 1 - Representação esquemática do “Iceberg” Celíaco (adaptado¹⁵)

A prevalência da doença pode ser entendida como a área total do “iceberg celíaco”. A dimensão também depende da inclusão ou não dos indivíduos com DC latente⁴³(figura1).

Ressalta-se que prevalência da DC baseada em casos sintomáticos varia na literatura de 0,05% a 0,27%³⁶.

Nos EUA, a doença era considerada rara, com prevalência estimada de 1:10.000, considerando apenas pacientes com sintomas típicos, não levando em consideração a manifestação clínica variada da DC⁷. Estudos

epidemiológicos recentes, entretanto, utilizando ferramentas de rastreamento mais eficazes, principalmente marcadores sorológicos, comprovaram a prevalência em doadores de sangue de 1:125⁴⁴.

Na Europa, os estudos populacionais mais recentes têm evidenciado uma alta prevalência da doença, inclusive com achados de até 1:99⁴⁵, sendo, por conseguinte, considerada hoje uma das doenças genéticas mais comuns nesse continente e nos Estados Unidos^{3,46}.

Certamente, o desenvolvimento de marcadores sorológicos com melhores sensibilidades e especificidades, representou um importante avanço para o entendimento da real prevalência da doença, permitindo que pesquisas realizadas na população em geral e em grupos de risco, confirmassem o sub-diagnóstico^{5,17}.

Alguns dos estudos populacionais que avaliaram a prevalência da DC foram realizados em bancos de sangue, com sujeitos não selecionados e aparentemente saudáveis. Diversos países evidenciaram uma alta prevalência da doença em doadores: Israel 1:157; Irã 1:166; Tunísia 1:355; Estados Unidos 1:125; Dinamarca 1:394 e Suécia 1:373 (Tabela 3)^{44,47-50}.

Tabela 3 - Prevalência da Doença Celíaca nos estudos em banco de sangue

AUTOR	LOCAL	PREVALÊNCIA
Shahbazkhani <i>et al.</i> , ⁴⁸	Irã	1:166
ManKai <i>et al.</i> , ⁴⁹	Tunisia	1:355
Neri <i>et al.</i> , ⁴⁴	EUA	1:125
Shamir <i>et al.</i> , ⁴⁷	Israel	1:157
Weile <i>et al.</i> , ⁵⁰	Dinamarca	1:394
Weile <i>et al.</i> , ⁵⁰	Suécia	1:373
Gandolfi <i>et al.</i> , ⁵¹	Brasília/Brasil	1:681
Pereira <i>et al.</i> , ⁵²	Curitiba/Brasil	1:417
Melo <i>et al.</i> , ⁵³	R. Preto/Brasil	1:273

Nesse sentido, as pesquisas de rastreamento populacional confirmam que a enteropatia glúten-induzida representa um problema de saúde global, com elevada prevalência em diferentes países.

No Brasil, o primeiro estudo populacional utilizando marcadores sorológicos foi realizado com doadores de sangue em Brasília⁵¹(tabela 1). Utilizou-se a AGA com exame inicial, que demonstra sensibilidade e especificidade de 52-100% e 71-100%, respectivamente, com resultado de prevalência de 1:681. Uma outra pesquisa, em Brasília, foi realizada em pacientes adultos e crianças do Hospital Universitário, utilizou o teste AAE IgA como exame de rastreamento inicial. Foi constatada a prevalência de 3.6 por 1000 (aproximadamente 1: 278).

A diferença de resultado na mesma cidade pode ser atribuída à diferença metodológica e populacional entre os dois estudos. A prevalência da DC na primeira pesquisa foi possivelmente subestimada, mediante uso da AGA, considerado hoje um teste não apropriado para o propósito de rastreamento populacional como marcador sorológico. Contudo, o perfil da distribuição étnica em Brasília não sugere prevalência tão elevada quanto a encontrada no segundo estudo, realizado na comunidade usuária do serviço hospitalar. Provavelmente a prevalência foi elevada por não ser a população alvo ampla e sadia.

Na cidade de Curitiba, nosso grupo realizou um rastreamento populacional, em doadores de sangue, constatando uma prevalência de DC de 1:417 doadores⁵⁴. Tal fato não foi o esperado devido à preponderante ascendência européia na sua população e menor migração interna, sugerindo então, subestimação da DC nessa cidade; provavelmente pelo uso de um único teste sorológico como exame de rastreamento inicial, principalmente quando utilizado o teste tTG de cobaia, que apresenta menor sensibilidade se comparado com a humana e com o AAE^{23, 55}.

Em Ribeirão Preto, foi realizada uma pesquisa sobre a prevalência, utilizando dois testes sorológicos (tTG de cobaia e AAE), com achado de prevalência semelhante a dos países europeus: 1:273⁵³. No entanto, pacientes sem atrofia de vilosidades na biópsia duodenal foram categorizados como celíacos. Contudo, se apenas os doadores com atrofia de vilos fossem considerados celíacos, a prevalência seria de 1:600.

Ouros estudos efetuados no Brasil em grupos populacionais específicos, em diferentes centros urbanos, evidenciando também alta prevalência da doença.

Na cidade do Recife, pesquisa de rastreamento com teste sorológico (confirmação com HLA e biópsia) realizada entre crianças e adolescentes de baixa-renda, acompanhadas em serviço de saúde geral (exceto gastroenterologia) e ginecologia, confirmam a prevalência de 1:52 casos⁵⁶. A alta prevalência provavelmente ocorre pelo viés da população não sadia do estudo.

Em Curitiba, a prevalência da enteropatía glúten-induzida entre crianças e adolescentes com diabetes tipo I, utilizando o AAE como exame sorológico, foi de 4,8%, confirmando que a prevalência da DC entre crianças e adolescentes com DM tipo I excede a prevalência da população em geral⁵⁷. Trabalhos realizados nos Estados Unidos e na Itália, em crianças e adultos com DM tipo I, evidenciaram prevalência de 7% e 4,5%, respectivamente^{58, 59}.

Demonstra-se assim, que os valores de prevalência da DC variam de acordo com a população estudada e o método de diagnóstico empregado, dentre outros (Tabela 4).

Tabela 4 - Prevalência da Doença Celíaca nos estudos com população sadia

LOCAL	ANO citaçãc	AMOSTRA	N	TESTE SOROLÓGICO	BIÓPSIA	HLA DQ2/DQ8	CASOS	PREVALÊNCIA
México ⁶⁰	2006	banco de sangue	1009	tTG IgA humana	-	-	37/1009	1:37
Curitiba ⁵⁴	2006	banco de sangue	2086	tTG IgA cobaia AAE nos casos +	5/6	-	5/2086	1:417
Ribeirão Preto ⁵³	2006	banco de sangue	3000	tTG IgA humana AAE nos casos +	11/15	-	13/3000 ¹	1:273
Inglaterra ⁶¹	2003	ambulatório	7527	AAE IgA	-	-	87/7440	1:86
Estados Unidos ⁶²	2003	população geral	2845 (adulto) 1281 (criança)	AAE IgA	116/350	SIM	27/2845 (adulto) 4/1281 (criança)	1: 105 (adulto) 1: 320 (criança)
Israel ⁴⁷	2002	banco de sangue	1571	Anti-gliadina IgA, IgG tTG humana AAE Elisa kit	30/59	-	10/1527	1:157
Argentina ⁶³	2001	exame pré-nucpcial	2000	Anti-gliadina IgA AAE nos casos +	11/12	-	11/2000	1:181
Itália ⁶⁴	2001	população geral	3483	Anti-gliadina IgA, IgG AAE nos casos +	17/20	-	17/3483	1:205

¹ Foram considerados celíacos 6 pacientes sem atrofia de vilos

tTG IgA: anti-transglutaminase tissular IgA

AAE IgA: anticorpo anti-endomísio IgA

A influência do fator genético na DC pode ser comprovada, com bases epidemiológicas, pelo fato da doença ser mais comum em áreas onde a frequência dos antígenos HLA-DQ2 e DQ8 se apresenta elevada⁴⁵, como na Europa e nos EUA.³⁹

Considerando-se que uma significativa parcela de brasileiros possui ancestrais europeus, particularmente nas regiões Sul e Sudeste do país, infere-se que uma elevada prevalência da doença poderia ser antecipada na população dessas regiões. Reveste-se de fundamental importância mapear a prevalência da DC no Brasil e avaliar as diferenças regionais da população.

A cidade de São Paulo, uma das maiores metrópoles mundiais e a mais importante do Brasil, revela-se um centro urbano com imensa variabilidade étnica, devido a uma forte imigração européia. No decorrer do período de 1885-1961, a estimativa de imigrantes que adentraram no estado foi de 2.873.320 habitantes, constituindo-se basicamente de italianos (1.024.076), portugueses (569.175) e espanhóis (462.237)⁶⁵.

A relevante imigração européia também influenciou sobremaneira os costumes locais, refletindo nos hábitos alimentares. A quantidade de glúten ingerido nessa cidade se configura mais elevada que nas regiões norte e nordeste do país.⁵⁴. Portanto, diante da interação desses fatores - ambientais e genéticos – possivelmente seja ampliada a prevalência da DC na cidade de São Paulo.

A capital paulista representa, além disso, um significativo pólo de migração interna, aumentando consideravelmente a miscigenação da sua população, e representando, elevada misturas de raças ocorrentes no país.

2 OBJETIVOS

- Determinar a prevalência da DC na população adulta da cidade de São Paulo, através de rastreamento sorológico em banco de sangue com os testes anti-endomísio IgA e anti-transglutaminase IgA, confirmando o resultado com a biópsia do intestino delgado;
- Correlacionar a ancestralidade entre o no grupo de doadores de sangue e pacientes diagnosticados como celíacos;
- Comparar a associação dos testes sorológicos para rastreamento populacional com a utilização dos testes anti-endomísio IgA e anti-transglutaminase IgA isoladamente.

3 MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo, em concordância com as diretrizes éticas internacionais para pesquisas envolvendo seres humanos, foi devidamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq 276/03) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, além do Comitê de Ética da Fundação Pró-Sangue.

3.2 CASUÍSTICA

Foram estudadas 4000 amostras de soros de doadores da Fundação Pró-Sangue, no período de setembro de 2003 a setembro de 2004, com idade dos doadores variando de 18 a 65 anos. Para inclusão no estudo, fez-se necessário ter residência fixa de no mínimo dois anos na cidade de São Paulo.

Após consentimento escrito, os doadores responderam a questionário específico. As amostras de soro foram centrifugadas e estocadas a -20°C , até realização dos testes sorológicos.

3.3 DESENHO DO ESTUDO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo de corte transversal avaliou a positividade dos testes sorológicos anti-transglutaminase tecidual de cobaia IgA e anti-endomísio IgA em 4000 soros obtidos no banco de sangue da Fundação Pró-Sangue, no período de um ano.

Os doadores com exames sorológicos positivos foram convocados para realizar biópsia duodenal e tipagem de HLA-DQ2 e DQ8, para confirmação diagnóstica.

Para análise das variáveis nominais e testes das proporções do grupo de doadores e do grupo dos celíacos foi utilizado o Qui-quadrado ou teste exato de Fischer, como nível de significância o valor de $p < 0,05$. Para as variáveis contínuas, o teste t de Student ($p < 0,05$).

A sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos foram calculadas, levando-se em conta a rotina da prática clínica, que considera pacientes com testes sorológicos negativos como não doentes. Nesse estudo de rastreamento populacional o número de indivíduos não doentes é

consideravelmente maior que os doentes, impossibilitando a realização de exames invasivos, tanto por motivos éticos como logísticos, nos doadores com exames sorológicos negativos^{66,67}. Em decorrência, não estão incluídos na nossa amostra o grupo de verdadeiros negativos, baseados no padrão ouro do diagnóstico da DC- a biópsia duodenal.

Para os cálculos estatísticos foi utilizado o programa GraphPad, versão 3.06.

3.3.1 Banco de Dados

Todos os doadores voluntários preencheram questionários pré-estabelecidos com dados demográficos, avaliação de sintomas, ancestralidade (local de nascimento da 1º, 2º e 3º geração) (anexo A).

Os sintomas digestivos relacionados com a DC foram simplificados e abordados - dor e distensão abdominal, diarreia e constipação – e, somente a anemia como sinal sistêmico da doença foi mantido.

Posteriormente, os sujeitos com exames positivos responderam questionário de sintomas mais amplos e específicos (anexo B).

Os quatro mil questionários foram incluídos em banco de dados do programa EpiData, versão 2.1 e analisados no programa ANALYSIS do Epi Info, versão 6.04.

3.4 TESTES SOROLÓGICOS

Os testes sorológicos foram realizados no Laboratório de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM 07) e em todas as amostras foram feitos testes anti-transglutaminase tecidual de cobaia IgA (tTg) pela técnica ELISA e teste anti-endomísio IgA (AAE) pela técnica de imunofluorescência, usando-se cordão umbilical humano como substrato.

Aos indivíduos, com resultado positivo em pelo menos um dos dois exames, foram solicitados a realizar exame de endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal, para confirmação diagnóstica.

3.4.1 Teste para anticorpo anti-transglutaminase tecidual

(Técnica realizada de acordo com método utilizado por Dieterich *et al*)¹¹

Os orifícios das microplacas (96 orifícios; Corning, NY 14831) foram cobertas com 1µg de tTG de fígado de cobaia (Sigma, T 5398, EUA) em 100µl de Tris – HCl a 50mmol/L; NaCl a 150mmol/L e CaCl₂ a 5mmol/L, pH 7.5, por 2 horas a 37 °C e extensivamente lavados em lavadora de microplacas (“Biorad Immunowash”) com Tris-HCl a 50mmol/L, NaCl a 150mmol/L, EDTA a 10 mmol/L e Tween 20 a 0,1%, pH 7.4, e as placas

incubadas em tampão de lavagem (100 μ l/orifício) por toda a noite a 4°C. Foi realizada a aspiração das placas, os soros foram diluídos (1/100) no tampão de lavagem e adicionados aos respectivos orifícios (100 μ l/orifício), incubados por uma hora à temperatura ambiente. Após lavagem das placas (3 vezes), os orifícios foram incubados com anticorpo anti-IgA conjugado com peroxidase (Sigma, A 0295, EUA) diluído (1/5000) no tampão para lavagem (100 μ L/orifício), por uma hora à temperatura ambiente. Os anticorpos não ligados foram removidos através de extensiva lavagem e a coloração promovida pela adição de 100 μ L/orifício do substrato Tetrametilbenzidina (TMB). Mantida as placas protegidas de luz por aproximadamente 10 minutos, na sequência foram bloqueadas com 50 μ L/orifício de H₂SO₄ a 1N. As absorbâncias foram realizadas com leitor de Elisa (Molecular Devices Versa Max Tunable Microplate Reader) a 450nm.

Após a subtração do branco com densidade óptica (DO), normalmente < 0,100, os valores da DO foram multiplicados pela diluição do soro para obtenção dos títulos de ELISA. Utilizou-se para o cálculo do ponto de corte um banco de pacientes do laboratório, sendo 44 celíacos e 39 não celíacos.

A partir da média da DO dos pacientes não celíacos, acrescida de 2 desvios-padrão, foi estabelecido o ponto de corte de 0,488 para os doadores.

3.4.2 Teste para anticorpo anti-endomísio

O teste de imunofluorescência para anticorpo anti-endomísio foi realizado em cortes (2 μm) congelados de cordão umbilical humano incubados com soros dos pacientes, com diluição inicial de 1:5 no tampão composto por PBS (solução salina tamponada com fosfato) e Tween 80 a 0,1%, pH 7.2, durante trinta minutos em câmara úmida a 37°C, lavando-se duas vezes em PBS de cinco minutos cada. Na seqüência, as lâminas foram incubadas com conjugado anti-IgA humano (Sigma Chemical Co; St Louis, EUA) marcada com fluoresceína, diluídos em 1:40 com tampão de diluição. A seguir, foram feitas duas lavagens com PBS e as lâminas incubadas novamente 30 minutos em câmara úmida a 37 °C. Consideraram-se positivos os soros com reatividade a partir de 1/10, com padrão de fluorescência ao longo da camada muscular das arteríolas do cordão umbilical, com reforço na membrana externa (Figura 2). A leitura para definir tanto a positividade, quanto à titulação do AAE (aumento de 400X) foi realizada em microscópio de Imunofluorescência da marca Zeiss.

Ilustração do AAE em corte de cordão umbilical humano

Figura 2 - A) AAE com padrão de fluorescência ao longo da camada muscular da arteríola do cordão umbilical humano. **B)** Detalhe do reforço do endomísio da fibra muscular

3.5 TIPAGEM DO HLA

A tipagem de HLA-DQ se efetuou em 21 doadores de sangue com exames sorológicos positivos e em amostra de 180 habitantes da cidade de São Paulo, utilizado como grupo controle, para análise da prevalência de HLA DQ2 e DQ8 na população da cidade. O método utilizado para a determinação do HLA foi realizado utilizando-se o kit SSO-HLA-A e HLA-B Dynal Biotech (820.01), a partir do DNA extraído através do kit de extração de DNA da Invitrogen (CS11000).

3.6 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

A endoscopia digestiva alta foi realizada com o aparelho Olympus, com coleta de dois fragmentos de bulbo duodenal e seis de segunda porção duodenal. O material obtido foi colocado em papel de filtro para melhor orientação e fixado em formalina 10%, para posterior processamento e coloração com hematoxilina e eosina.

3.7 EXAME HISTOPATOLÓGICO

Um patologista e um gastroenterologista realizaram avaliação histológica, baseada nos critérios de Marsh (Tabela 5), modificados por Oberhuber³⁴.

Tabela 5 - Classificação histológica de Marsh⁴ para o diagnóstico da Doença Celíaca

CLASSIFICAÇÃO	ACHADOS
Tipo 0 (pré infiltrativo)	Sem alterações inflamatórias Sem alteração na relação vilo/cripta
Tipo 1 (infiltrativo)	Aumento do número dos linfócitos intra-epiteliais (IEL)
Tipo 2 (hiperplástico)	Inflamação e hiperplasia de criptas, com alteração da relação vilo/cripta
Tipo 3 (destrutivo)	Inflamação grave, criptas hiperplásicas e atrofia de vilo

A modificação da classificação de Marsh realizada por Oberhuber, objetiva diagnosticar os diferentes graus de atrofia observada na lesão destrutiva (tipo 3), graduando como alteração discreta, subtotal ou total, considerando:

- *tipo 0* - com a arquitetura normal da mucosa, com menos de 40 linfócitos intra-epiteliais (IEL) por 100 enterócitos;
- *tipo 1* - com a arquitetura normal da mucosa na qual o epitélio viloso encontra-se marcadamente infiltrado por linfócitos, com mais de 40 IEL/100 enterócitos;
- *tipo 2* - com a arquitetura dos vilos preservada, mas com o aumento das criptas (hiperplasia) e mais de 40 IEL/100 enterócitos;
- *tipo 3* - com a presença de atrofia de vilosidades, sendo subdividido em 3 subtipos, dependendo do grau de atrofia vilositária:
 - *tipo 3a* - caracterizado por discreta atrofia dos vilos, com hipertrofia de criptas e mais de 40 IEL/100 enterócitos;
 - *tipo 3b* - com acentuada atrofia vilositária, hipertrofia de criptas e mais de 40 IEL/100 enterócitos;
 - *tipo 3c* - com atrofia total dos vilos, hipertrofia de criptas e mais de 40 IEL/100 enterócitos;
- *tipo 4* - com a atrofia total dos vilos com criptas normais e quantidade de IEL dentro da normalidade.

Os casos com preservação da relação vilo/cripta e ausência de atrofia vilositária, mas com aumento dos linfócitos intra-epiteliais vistos na hematoxilina e eosina foram corados para imuno-histoquímica e posterior contagem dos IEL³⁴.

4 RESULTADOS

4.1 PERFIL DOS DOADORES DE SANGUE

O rastreamento populacional no banco de sangue contou com a participação de 1817 mulheres e 2183 homens (54,6%), com idade variando entre 18 a 65 anos (idade média de 31 anos). Com relação ao quesito raça/cor, cerca de 75% dos participantes se auto denominavam brancos, baseado no critério do senso do IBGE⁶⁸ (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação da composição da amostra de doadores de sangue segundo raça/cor, com a população do município e do estado de São Paulo - CENSO 2000

RAÇA/COR	AMOSTRA		Município	Estado
	n	%	%	%
Branca	3011	75,3	67,5	70,7
Negra	186	4,7	5,0	4,3
Parda	737	18,5	25,1	22,7
Amarela	50	1,5	2,0	1,2
Indígena	0	0,0	0,1	1,1
TOTAL	3984	100,00	100	100

A maioria dos doadores são originários da região Sudeste, mais especificamente no estado de São Paulo (71,8%) - com 19 doadores (0,5%) - nascidos em outro país e 26 doadores (0,6%) sem informação do local de nascimento (gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição quanto as regiões brasileiras de nascimento na amostra dos doadores de sangue da cidade de São Paulo, no período de setembro de 2003 a setembro de 2004

A maior parte dos doadores de sangue não conhecia a doença celíaca. Poucos participantes referiam suspeita ou diagnóstico da doença na família (gráfico 2).

Gráfico 2 – Doadores de sangue com suspeita ou diagnóstico de Doença Celíaca em familiares (período de setembro de 2003 a setembro de 2004)

Quanto à nacionalidade dos familiares (gráfico 3), 97% apresentam mães e 95% pais que nasceram no Brasil. O segundo país com maior percentual foi Portugal, com 0,8% de mães e 1,3% de pais.

Gráfico 3 - Distribuição percentual da ascendência quanto à nacionalidade dos familiares na amostra estudada

Quando se leva em conta conjuntamente primeira, segunda e terceira gerações, a proveniência mais freqüente de nascimento dos familiares, não considerando o Brasil, foi a Europa (29,3%) (Gráfico 4) , principalmente Itália e Portugal (Gráfico 5), seguido pela Ásia (1,9%).

Gráfico 4 - Distribuição percentual da ascendência das três gerações dos doadores quanto à nacionalidade, no período de setembro de 2003 a setembro de 2004

Gráfico 5 - Distribuição quanto ao país de nascimento de familiares europeus na amostra dos doadores de sangue, no período de setembro de 2003 a setembro de 2004

Em relação aos sintomas 11,2% dos doadores de sangue apresentaram anemia no passado, 21,1% constipação e 29% flatulência. Quando se faz o cruzamento dos dados das queixas gastrointestinais e anemia com o sexo dos doadores, percebe-se que a distensão, dor abdominal e anemia são mais comuns no gênero feminino, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

4.1.1 Resultado de exames

Os 4000 soros foram examinados para os dois testes sorológicos, tTg e AAE. Houve concordância dos exames positivos em 11 casos, além de 10 com tTG positivo, mas sem correlação com AAE e três casos demonstrando AAE positivo, mas com tTG negativo.

No banco de pacientes celíacos e controles normais, o ponto de corte selecionado para a DO da tTG IgA (0,488) apresentou sensibilidade de 75% e especificidade de 95%. Para a análise de desempenho dos testes sorológicos na amostra dos doadores de sangue, os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para a tTG, AAE e para a associação de ambos na amostra (inferindo-se que todos os negativos em ambos os testes sorológicos são não portadores de doença celíaca) estão na Tabela 7. Quando aplicado o teste de McNemar para comparar os dois exames, não se detectou diferença

estatisticamente significativa entre a proporção de resultados positivos de ambos ($P > 0,05$).

Tabela 7 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos testes sorológicos na amostra

EXAME	S	E	VPP	VPN
tTG	78,5%	99,8% ¹	61,1%	99,9% ¹
AAE	71,4%	99,9% ¹	76,9%	99,9% ¹
AAE ou tTG +	100%	99,8% ¹	66,7%	100% ¹

¹Valores superestimados, considerado que todos os doadores com ambos os testes negativos são não doentes

A associação dos dois testes sorológicos proporcionou o diagnóstico de três casos a mais em comparação com a tTG isolado (Tabela 8), e 4 casos a mais em comparação com o AAE isolado (Tabela 9).

Tabela 8 - Análise do desempenho do teste anti-transglutaminase isoladamente e em associação com anti-endomísio

	Doença Celíaca +			Doença Celíaca -		
	tTG+	tTG-	Total	tTG+	tTG-	Total
AAE ou tTG+	11	3	14	7	0	7
AAE e tTG-	0	0 ¹	0	0	3979 ¹	3979 ¹
Total	11	3 ¹	14	3	3979 ¹	3986 ¹

¹Valores estimados de acordo com a prática clínica, na qual pacientes com testes sorológicos negativos são considerados não doentes.

Tabela 9 - Análise do desempenho do teste anti-endomísio isoladamente e em associação com anti-transglutaminase

	Doença Celíaca +			Doença Celíaca -		
	AAE+	AAE-	Total	AAE+	AAE-	Total
AAE ou tTG+	10	4	14	3	4	7
AAE e tTG-	0	0 ¹	0	0	3979 ¹	3979
Total	10	4 ¹	14	3	3983 ¹	3986

¹Valores estimados de acordo com a prática clínica, na qual pacientes com testes sorológicos negativos são considerados não doentes.

Dos 24 doadores com exames positivos, 21 concordaram em realizar endoscopia digestiva alta com biópsia de duodeno, dos quais dez apresentaram ambos os testes positivos, três AAE+/tTG- e oito AAE-/tTG+. Dois dos suspeitos de DC que não realizaram a biópsia duodenal foram informados da importância de se confirmar o exame, mas se opuseram a realizar a EDA, bem como a colheita de sangue para tipagem de HLA. O outro doador não foi localizado por mudança de endereço.

A esofagogastroduodenoscopia se apresentou normal em nove casos (43%). Quanto à avaliação do duodeno, sete doadores apresentaram alteração, sendo três casos com aspecto em mosaico da mucosa (14%), dois com aspecto nodular, um caso de redução das pregas duodenais e um doador apresentando bulboduodenite erosiva leve.

Quanto à análise histopatológica, baseada nos critérios de Marsh modificados por Oberhuber³⁴, dois casos apresentaram como único achado

o aumento dos linfócitos intraepiteliais ($>40\text{IEL}/100$ enterócitos), sendo classificados como tipo 1 (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição dos resultados de biópsias pela Classificação de Oberhuber, nos doadores com exames sorológicos positivos

RESULTADO	Número
Tipo 0	5
Tipo 1	2
Tipo 2	0
Tipo 3a	6
Tipo 3b	3
Tipo 3c	5
TOTAL	21

Dos pacientes com atrofia vilositária, seis casos apresentavam atrofia discreta, classificados como tipo 3a (Figura 2); três com acentuada atrofia, categorizados como tipo 3b (Figura 2) e cinco casos com atrofia completa dos vilos e classificados como tipo 3c.

Cortes histológicos da mucosa duodenal de pacientes celíacos

Figura 3 - A) Mucosa duodenal evidenciando atrofia vilositária discreta (tipo 3a); **B)** Mucosa duodenal evidenciando atrofia vilositária moderada (tipo 3b)

Os sete sujeitos restantes apresentaram alterações discretas da mucosa, mas sem preencher os critérios histológicos para a confirmação de DC. Uma das pacientes classificadas como 3a apresentou atrofia discreta apenas na biópsia de bulbo, com aumento dos linfócitos intra-epiteliais e hiperplasia de criptas na biópsia de segunda porção duodenal.

A tipagem do HLA efetuou-se em 21 dos casos com exames positivos. Todos os pacientes celíacos com biópsia comprovando atrofia de vilos, apresentaram HLA-DQ2 ou DQ8, com dois desses pacientes apresentando homozigose para o HLA-DQB1*02 (DQ2) e um para HLA-DQB1*0302 (DQ8). O resultado da tipagem do HLA nos dois casos com lesão histológica tipo I não confirmou HLA DQ2/DQ8, bem como em quatro doadores com achados histológicos não específicos da DC (Tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição dos resultados de exame histopatológico e HLA-DQ nos pacientes e nos suspeitos de Doença Celíaca

PACIENTES/ SUSPEITOS	HISTOPATOLOGICO	DQ2/DQ8 +
ZVA	inespecífico	SIM
MCB		NÃO
JLS		NÃO
EPG		NÃO
PG		NÃO
RAF	Marsh 1	NÃO
LCG		NÃO
NGSR	Marsh 3a	SIM
AVGS		SIM
CTRS		SIM
MSR		SIM
JGFS		SIM
CM		SIM
RPPLP	Marsh 3b	SIM
BMT		SIM
FB		SIM
CNR	Marsh 3c	SIM
AG		SIM
VAS		SIM
TACP		SIM
EAG		SIM

Nota: 10 pacientes/suspeitos apresentavam HLA DQ2 e 5 DQ8

Encontra-se prevalência de HLA DQ2/DQ8 de 36% no grupo controle dos 180 habitantes da cidade de São Paulo, onde 65 indivíduos foram positivos para HLA DQ2/DQ8, sendo encontrado um caso positivo para DC, quando da realização dos marcadores sorológicos nesta amostragem, o que revela uma prevalência de 1,5% da doença entre portadores de HLA DQ2/DQ8.

4.2 RESULTADO DA PREVALÊNCIA DE DC NOS DOADORES DE SANGUE

No decorrer das investigações foram confirmados 14 pacientes com DC baseados nos exames sorológicos, HLA e no achado de atrofia na biópsia duodenal (Figura 4). A prevalência da DC na nossa casuística constituiu-se de 1:286 doadores ($3,5 \times 1000$; 95% IC=1,66-5,33).

Fluxograma da investigação dos doadores

Figura 4 - Diagrama do resultado dos exames sorológicos e biópsias no rastreamento da Doença Celíaca.

4.3 PERFIL DOS PACIENTES COM DC

A idade desse grupo de pacientes variou entre 18-51 anos, com idade média de 26 anos, sendo 64,3% mulheres (relação sexo masculino/feminino de 1:1,8).

Quando se avaliou o quadro clínico nenhum paciente demonstrou manifestação típica de malabsorção intestinal, sendo dois assintomáticos. Negaram ainda doença hepática e tireoidiana, baixa estatura, infertilidade, osteoporose e diabetes. A maioria dos pacientes apresentou quadro clínico leve (Tabela 12), com os sintomas gastrointestinais comuns: flatulência (78,5%), epigastralgia (28,6%), aftas orais (28,6%) e dor abdominal leve (21,4%). Dos sinais e sintomas extra-intestinais destacaram-se como os mais freqüentes: irritabilidade (36%), anemia (35,7%), fadiga (35,7%) e artralgia (35%). Ao comparar com a amostra de doadores, houve significância estatística para a maior prevalência de anemia ($p=0,01$) e flatulência ($p=0,01$) nos pacientes celíacos.

Ao analisar os pacientes com atrofia da mucosa mais acentuada (padrão 3c) em comparação com aqueles com menor grau de atrofia (padrão 3a ou 3b), não houve diferença estatística entre a positividade dos testes sorológicos, índice de massa corpórea (IMC) ou sintomas. No entanto, os pacientes com biópsia 3c eram mais jovens (média de idade de $22,2 \pm 1,0$) do que os 3a/3b ($33,7 \pm 10,6$), com $p=0,035$.

Quanto à ancestralidade, nove pacientes (64%) referiam ascendência européia, sendo os principais países Itália e Portugal (Tabela 13). Um paciente não sabia informar sobre ancestralidade.

Tabela 12 – Perfil dos doentes celíacos diagnosticados no estudo

IDADE (ANOS)	SEXO	ASCENDÊNCIA	tTG*	AAE*	HISTOLOGIA (Marsh)
24	F	Ignora	+	+	3b
43	F	Brasil	+	-	3a
41	M		+	-	3a
21	M		+	-	3c
22	F		+	+	3c
18	F	Espanha	-	+	3a
51	M	Portugal	+	-	3b
22	M		+	+	3c
28	F	Portugal e Itália	+	+	3a
41	F		-	+	3a
29	F		+	+	3a
24	M	Itália	+	+	3c
22	F		+	+	3b
29	F		-	+	3b

*AAE - anticorpo anti-endomísio

*tTG – anticorpo anti-transglutaminase

Quando comparado com o grupo de 4000 doadores, houve diferença estatística significativa quanto à ancestralidade europeia ($p=0,008$; $OR=4,40$; $IC95\% 1,48-13,1$).

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo, a prevalência da DC na casuística comprovada por biópsia se constituiu de 1:286 doadores (3,5 por 1000; 95% IC=1,66-5,33).

Essa prevalência ocorreu na cidade de São Paulo provavelmente, pela importante presença de grupos populacionais, principalmente europeus, que imigraram há várias décadas. Nessa pesquisa, o grupo dos pacientes celíacos apresentou porcentagem significativamente maior de ascendência européia, em comparação com a amostra dos 4000 doadores (OR 4,4; IC95% 1,48-13,12), com p significativo (0,008), fortalecendo essa hipótese (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição percentual da ascendência européia na população dos celíacos e no banco de sangue na cidade de São Paulo, no período de setembro de 2003 a setembro de 2004

Na Europa, cerca de 25% da população geral apresenta o heterodímero DQ2 e quando se acrescenta o DQ8, essa porcentagem é ainda elevada, aproximando-se de 45%^{39,69}. Como a população da cidade de São Paulo apresenta importante miscigenação com imigrantes europeus, é provável que a frequência dos alelos DQ também seja elevada no nosso meio. A tipagem do HLA-DQ realizada na amostra dos 180 habitantes de São Paulo encontrou uma prevalência de 36% de HLA DQ2/DQ8, próxima portanto dos países da Europa. Esse dado confirma a predisposição genética da DC na cidade, haja vista que cerca de 90-95% dos celíacos apresentam esses genes.

Os países mais freqüentes de nascimento dos familiares dos pacientes celíacos foram Itália e Portugal, com esses achados também ocorrendo nos familiares dos 4000 doadores de sangue. Nesses países a freqüência da DC é elevada - estudos na Itália evidenciaram prevalência de 1: 100⁷⁰ a 1:205⁶⁴ e em Portugal de 1:134⁷¹. Novamente, esses dados sugerem que a imigração de europeus para o Brasil, provenientes de países com alta prevalência, contribuiu para a alta freqüência dessa enfermidade na cidade de São Paulo.

Outros estudos de prevalência realizados no Brasil também sugerem essa contribuição. No estudo realizado em Curitiba⁵⁴, todos referiam ascendência européia, tendo sido encontrado uma prevalência de 1:417 (provavelmente subestimada pela utilização de teste sorológico de menor sensibilidade e especificidade). Em Ribeirão Preto⁵³, 54,5% dos celíacos tinham ascendência européia, com prevalência de 1:273. Assim, mantidos os fatores genéticos e os hábitos alimentares (glúten), a prevalência da doença celíaca parece ser semelhante, independentemente da região considerada (gráfico 7).

Gráfico 7 - Distribuição percentual da ascendência européia na população dos celíacos de São Paulo, Ribeirão Preto⁵³ e Curitiba⁵⁴

Os estudos de prevalência da DC frequentemente apresentam metodologias diferentes, quer em relação à população estudada, população geral ou grupo de risco, quer com relação aos métodos sorológicos empregados e definição dos critérios histológicos para diagnóstico da DC. Esse estudo utilizou alto rigor metodológico com emprego de dois métodos sorológicos no rastreamento inicial. Além disso, foi considerado celíaco apenas o doador/paciente com atrofia vilositária (padrão histológico tipo 3 de Marsh), e presença de HLA DQ2 ou DQ8, diferenciando de outros estudos da literatura que utilizaram apenas um marcador³² ou que consideraram padrões histológicos menos característicos³¹.

A pesquisa foi realizada em banco de sangue com o intuito de obter amostra representativa da população da cidade de São Paulo. Quando comparado o perfil da distribuição da raça/cor nos 4000 doadores de sangue

com o da população da cidade de São Paulo, observou-se que, proporcionalmente, há semelhança entre as duas populações (Tabela 7). Resultado semelhante ocorreu entre a clientela do banco de sangue e a população do estado de São Paulo, sugerindo a abrangência da amostra.

A amostra dos 4000 doadores representativa da cidade de São Paulo, não obstante, constitui um grupo selecionado do ponto de vista de morbidades. Tal ocorrência possibilita uma subestimação da prevalência da DC na população, principalmente pelo viés da exclusão de doadores com anemia (prevalência em torno de 3% de DC em pacientes com anemia) e diabetes tipo I (prevalência de 4% de DC em diabetes tipo I)^{20,72,73}.

Além disso, outros fatores contribuíram para a suspeição de uma maior prevalência da DC na nossa casuística. Ambos os testes sorológicos utilizam anticorpos da classe IgA, e sabidamente a deficiência de IgA é mais elevada na população celíaca (2,6%)²⁴, existindo a possibilidade de que nessa casuística tenha-se resultado sorológico falso negativo. Contudo, uma pesquisa realizada em doadores de sangue em São Paulo⁷⁴ demonstrou que a prevalência da deficiência de IgA seletiva foi de 1:965. Assim, com base nesses dados, torna-se improvável a presença de pacientes com déficit de IgA e DC não diagnosticada associada na casuística.

Por fim, em três doadores com exames sorológicos positivos não foi efetuada a biópsia duodenal, impossibilitando a confirmação do diagnóstico da DC. Caso estes doadores tivessem aceito o procedimento e fossem

diagnosticados como celíacos, a prevalência em nosso estudo poderia chegar a 1:235.

Na intenção de garantir melhor desempenho no diagnóstico da DC na população de banco de sangue, optou-se pelo emprego de dois exames sorológicos: os anticorpos anti-transglutaminase de cobaia IgA e anti-endomisio IgA, ambos considerados com boa sensibilidade e especificidade²³.

Vários estudos de prevalência da DC utilizam preferencialmente o teste tTG IgA para rastrear a doença, por ser de fácil execução, ser realizado em grande escala e não apresentar variação inter-pessoal, mostrando ainda suficiente concordância com o AAE, principalmente quando se utiliza a tTG recombinante humana^{22,23}.

Nessa pesquisa, se realizado somente o teste tTG, não se teria diagnosticado três pacientes com DC e, por outro lado, caso o teste escolhido fosse somente o AAE, quatro pacientes não teriam recebido o diagnóstico correto.

Logo, infere-se que a utilização de apenas um marcador sorológico em estudo de rastreamento populacional pode conduzir a uma prevalência subestimada da DC.

Resultado semelhante foi encontrado na pesquisa realizada em Israel⁴⁷ que recomenda ser o uso de apenas um exame sorológico, como teste de rastreamento em população definida saudável, insuficiente para

estabelecer a real prevalência da DC⁴⁷. A escolha do marcador sorológico é de extrema importância no sentido de reduzir ao máximo o número de falso-negativos e falso-positivos, especialmente quando a amostra estudada tem sua origem da população geral, e, portanto, dita saudável.

Tradicionalmente, o diagnóstico histológico definitivo da DC se fundamenta nos achados de alterações atróficas da mucosa do duodeno e jejuno, equivalentes a lesão tipo III de Marsh. Na nossa casuística foram constatados dois casos com achado tipo 1, com mais de 40 IEL/100 enterócitos, que não foram categorizados como celíacos, reforçando o rigor metodológico utilizado.

Em uma paciente (AAE+/tTG-) somente foi comprovado o diagnóstico de DC com achados de atrofia vilositária, graças às biópsias obtidas do bulbo duodenal, visto que o duodeno distal apresentava somente aumento dos linfócitos intra-epiteliais e hiperplasia de criptas, confirmando assim, a relevância da coleta de fragmento de mucosa bulbar para auxílio diagnóstico, como demonstram alguns relatos na literatura^{75,76}.

De modo geral, os sinais e sintomas inespecíficos foram os preponderantes no grupo de pacientes confirmados celíacos. Comparando a frequência de anemia, dor abdominal, diarreia, flatulência e constipação na amostra dos 4000 doadores com o de pacientes celíacos, certificou-se que esse grupo evidencia significativamente mais anemia ($p<0,013$) e flatulência ($p<0,001$) que a população controle, corroborando o predomínio do quadro clínico inespecífico da doença^{5,12}.

Os doadores confirmados celíacos no exame histopatológico apresentaram 28% de alteração do duodeno (quatro casos) na avaliação realizada durante a EDA. Todos os pacientes com modificação típica da mucosa duodenal, quer com padrão em mosaico, quer com redução das pregas duodenais, exibiram atrofia de vilos no exame histopatológico. Em geral, a sensibilidade desses achados varia de 50-94% entre os diversos estudos na literatura: a redução das pregas duodenais exibe maior sensibilidade em duas análises⁷⁷ e o padrão em mosaico em uma⁷⁸.

Nessa pesquisa os achados endoscópicos apresentaram baixa sensibilidade como diagnóstico de DC, entretanto, ótima especificidade. Logo, a biópsia deve ser realizada independentemente da presença ou não de alteração macroscópica duodenal na investigação da enteropatia glúten-induzida.

Todos os pacientes considerados celíacos com biópsia apresentando atrofia de vilos apresentaram HLA-DQ2 ou DQ8, confirmando que o componente genético é fortemente associado à DC. Portanto, a realização da tipagem do HLA-DQ nos dois casos com lesão histológica tipo 1, constituiu-se de suma importância para a definição diagnóstica, visto que o valor preditivo negativo desse teste é alto⁷⁹ e, por conseguinte, improvável esse diagnóstico. Tal resultado ocorreu nos cinco pacientes com exames sorológicos positivos, mas que apresentaram achados histológicos não característicos: somente um deles apresentou HLA DQ8. Desse modo, é improvável que esses sujeitos tenham o diagnóstico de DC. A paciente que

apresenta exame sorológico positivo, HLA DQ8+ e achado histológico inespecífico será acompanhada no ambulatório, diante a possibilidade de DC latente.

A importante migração européia constituída por caucasianos há várias décadas, justifica a prevalência de HLA DQ2/DQ8 na população da cidade de São Paulo (36%), próximo ao de países europeus (40-45%)^{39,69}, confirmando a predisposição genética para o desenvolvimento da DC.

O município São Paulo reuniu condições que justificam a alta prevalência da DC, provavelmente pela importante presença de grupos europeus que imigraram há várias décadas e pela alta da ingestão do trigo. Considerado o maior centro urbano do país, com importante foco de migração interna, que favoreceu a grande miscigenação da sua população, representa a unidade nacional mais cosmopolita do Brasil.

Os resultados do estudo sugerem que os principais fatores determinantes dessa prevalência foram uma população oriunda de países da Europa (percentual da população com HLA DQ2 e DQ8 próxima aos encontrados em países com alta prevalência da doença), associado provavelmente ao seu hábito alimentar (consumo de glúten).

A ampliação do conhecimento dos dados de prevalência da doença celíaca pressupõe novos estudos em centros urbanos e rurais nas variadas regiões do país, utilizando marcadores sorológicos em doadores de sangue e na comunidade.

Nessa perspectiva, o estudo da prevalência se constituiu de significativo valor por incluir o maior centro urbano do país, detentor de aproximadamente 6% da população brasileira. Ressalta-se ser uma representação próxima do perfil da população do Brasil.

6 CONCLUSÕES

- 1- Este estudo permitiu demonstrar que a prevalência da DC em doadores de sangue na cidade de São Paulo apresenta-se elevada (1:286; 3,5 por 1000; 95% IC=1,66-5,33), revelando semelhança com as dos países europeus e EUA;
- 2- A imigração de europeus para o Brasil, proveniente de países com alta prevalência de Doença Celíaca, provavelmente contribuiu para a frequência elevada da enfermidade na cidade de São Paulo;
- 3- A associação de dois testes sorológicos aumentou a sensibilidade no rastreamento da prevalência da doença na cidade de São Paulo

7 ANEXOS

ANEXO A – Questionário dos doadores de sangue

QUESTIONÁRIO PARA INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA CELÍACA

1. PRÉ-REQUISITOS

Local de Nascimento (estado): _____

Tempo de residência em São Paulo (capital): () > 2 ANOS

() < 2 ANOS (excluir)

Nº Triagem :000□□□□□□ DATA: __ __/__ __/2004

2. IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: __ __/__ __/19 __ __

3. DADOS PESSOAIS

PESO: _____ ALTURA: _____

SEXO: ☐ Feminino ☐ Masculino

COR: ☐ Branca ☐ Negra ☐ Amarela ☐ Parda ☐ Indígena

4. HISTÓRIA PATOLÓGICA

-DIAGNÓSTICO/SUSPEITA DE DOENÇA CELÍACA: ☐ SIM ☐ NÃO

-DIAGNÓSTICO / SUSPEITA CLÍNICA DE DOENÇA CELÍACA EM FAMILIARES:

☐ SIM QUEM ? _____ ☐ NÃO

5. DADOS FAMILIARES:

LOCAL DE NASCIMENTO

MAE: () BRASIL () OUTRO PAÍS _____ () IGNORA

AVÔ MATERNO: () BRASIL () OUTRO PAÍS _____ () IGNORA

AVÓ MATERNA: () BRASIL () OUTRO PAÍS _____ () IGNORA

BISAVÓS: () BRASIL () OUTRO PAÍS _____ () IGNORA

PAI: () BRASIL () OUTRO PAÍS _____ () IGNORA

AVÔ PATERNO: () BRASIL () OUTRO PAÍS _____ () IGNORA

AVÓ PATERNA: () BRASIL () OUTRO PAÍS _____ () IGNO

BISAVÓS: () BRASIL () OUTRO PAÍS _____ () IGNORA

6. QUESTIONÁRIO DOS SINTOMAS

- ANEMIA NO PASSADO () SIM () NÃO
- DOR ABDOMINAL () SIM () NÃO
- DIARREIA CRÔNICA () SIM () NÃO
- CONSTIPAÇÃO () SIM () NÃO
- GASES () SIM () NÃO

7. DIETA

PÃO/BISCOITO: () Todo dia () 1 a 4 vezes/semana

() 15/15 dias () 1vez/mês ou >

MASSAS () Todo dia () 1 a 4 vezes/semana

() 15/15 dias () 1vez/mês ou >

TORTAS/BOLO: () Todo dia () 1 a 4 vezes/semana

() 15/15 dias () 1vez/mês ou >

ANEXO B - Questionário Específico Doença Celíaca

Nome:

Data de nascimento:

Peso:

Altura:

Escolaridade:

☐ 1º grau incompleto ☐ 2º grau incompleto ☐ Superior ☐

1º grau completo ☐ 2º grau completo

Tabagismo;

☐ não ☐ no passado:

☐ atual: nº cigarro/dia _____

Parou faz : _____ anos

nº cigarro/dia _____

Cirurgias:

☐ Retirada adenóides: ☐ infância ☐ adolescência ☐ adulto

☐ Retirada do apêndice: ☐ infância ☐ adolescência ☐ adulto

☐ Retirada das amígdalas: ☐ infância ☐ adolescência ☐ adulto

Tem filhos ?

☐ não ☐ sim – Quantos: _____

Tem irmãos ?

☐ não ☐ sim – Quantos: _____

Algun familiar nasceu fora do Brasil:

☐ não

☐ sim – Quem/aonde: _____

Teve infância com saúde:

☐ sim

☐ não – Qual (is) problema (s) ? _____

Foi amamentado:

☐ sim – Por quantos meses ? _____ ☐ não

Você tem (ou teve) algum dessas condições:

☐ Infertilidade ☐ Alergia ao leite vaca ☐ Fraqueza/cansaço

☐ Aborto de repetição ☐ Baixa estatura ☐ Dor nas juntas

☐ Anemia ☐ Doença da tireóide ☐ Gases

☐ Diabetes ☐ Dor de barriga freqüente ☐ Dor de cabeça

☐ Osteoporose ☐ Irritabilidade ☐ Depressão

☐ Doença no fígado ☐ Aftas orais ☐ Queimação

☐ Diarréia, fezes amolecidas frequentemente (+ 3 vezes por dia)

☐ Prisão de ventre (+ de 3 dias sem evacuar)

8 REFERÊNCIAS

1. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S19-24.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S1-9.
3. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S47-51.
4. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1):330-54.
5. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: The diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Apr;17(8):987-95.
6. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2006 Feb;21(1):1-15.

-
7. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):636-51.
 8. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S10-8.
 9. van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Jun;19(3):323-39.
 10. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med*. 1989 Jan 1;169(1):345-50.
 11. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*. 1998 Dec;115(6):1317-21.
 12. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):180-8.
 13. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Jun;19(3):373-87.

-
14. Van Belzen MJ, Meijer JW, Sandkuijl LA, Bardoel AF, Mulder CJ, Pearson PL, et al. A major non-HLA locus in celiac disease maps to chromosome 19. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1032-41.
 15. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S68-73.
 16. Green PH, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Jun;19(3):389-400.
 17. Mulder CJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Jun;19(3):313-21.
 18. Lee SK, Green PH. Celiac sprue (the great modern-day imposter). *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Jan;18(1):101-7.
 19. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003 Aug 2;362(9381):383-91.
 20. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):464-83.
 21. Chin RL, Latov N. Peripheral Neuropathy and Celiac Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2005 Jan;7(1):43-8.

-
22. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S38-46.
 23. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S25-32.
 24. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut*. 1998 Mar;42(3):362-5.
 25. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*. 1998 Dec;115(6):1322-8.
 26. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Nov;31(5):513-9.
 27. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, Berti I, Fasano A, Sblattero D, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut*. 2000 Nov;47(5):628-31.

-
28. Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1253-7.
 29. Bonamico M, Tiberti C, Picarelli A, Mariani P, Rossi D, Cipolletta E, et al. Radioimmunoassay to detect antitransglutaminase autoantibodies is the most sensitive and specific screening method for celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1536-40.
 30. Picarelli A, di Tola M, Sabbatella L, Mastracchio A, Trecca A, Gabrielli F, et al. Identification of a new coeliac disease subgroup: antiendomysial and anti-transglutaminase antibodies of IgG class in the absence of selective IgA deficiency. *J Intern Med*. 2001 Feb;249(2):181-8.
 31. Salmaso C, Ocmant A, Pesce G, Altrinetti V, Montagna P, Descalzi D, et al. Comparison of ELISA for tissue transglutaminase autoantibodies with antiendomysium antibodies in pediatric and adult patients with celiac disease. *Allergy*. 2001 Jun;56(6):544-7.
 32. Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch*. 2003 Feb;442(2):124-8.
 33. Collin P, Wahab PJ, Murray JA. Intraepithelial lymphocytes and coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Jun;19(3):341-50.

-
34. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Oct;11(10):1185-94.
 35. Kapitany A, Toth L, Tumpek J, Csipo I, Sipos E, Woolley N, et al. Diagnostic significance of HLA-DQ typing in patients with previous coeliac disease diagnosis based on histology alone. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Nov 1;24(9):1395-402.
 36. van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006 Jul;55(7):1037-46.
 37. Karinen H, Karkkainen P, Pihlajamaki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, et al. Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Feb;41(2):191-9.
 38. Karinen H, Karkkainen P, Pihlajamaki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, et al. HLA genotyping is useful in the evaluation of the risk for coeliac disease in the 1st-degree relatives of patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Nov;41(11):1299-304.
 39. Liu E, Rewers M, Eisenbarth GS. Genetic testing: who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S33-7.

-
40. Schuppan D, Dennis MD, Kelly CP. Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. *Nutr Clin Care*. 2005 Apr-Jun;8(2):54-69.
 41. Hill ID, Horvath K, Fasano A. Epidemiology of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1995 Jan;90(1):163-4.
 42. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996 May;412:29-35.
 43. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut*. 1993 Feb;34(2):150-1.
 44. Neri E, Not T, Horvath K, Kryszak D, Drago S, Di Pierro MR, et al. Human tissue transglutaminase ELISA and an old study: a revision of the blood donor screening study for coeliac disease in the USA. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Feb;39(2):195-7.
 45. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2517-24.

-
46. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006 Jan;40(1):3-14.
 47. Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or R, et al. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol*. 2002 Oct;97(10):2589-94.
 48. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 May;15(5):475-8.
 49. Mankai A, Landolsi H, Chahed A, Gueddah L, Limem M, Ben Abdessalem M, et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol (Paris)*. 2006 Feb;54(1):10-3.
 50. Weile I, Grodzinsky E, Skogh T, Jordal R, Cavell B, Krasilnikoff PA. High prevalence rates of adult silent coeliac disease, as seen in Sweden, must be expected in Denmark. *Apmis*. 2001 Nov;109(11):745-50.
 51. 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 Mar;95(3):689-92.

-
52. M.A. P, C.L. O-A, I. N, Alencar ML, Sipahi AM. Prevalence of Celiac Disease in a urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol*. 2006;in press.
 53. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvao LC. Prevalence and Demographic Characteristics of Celiac Disease Among Blood Donors in Ribeirao Preto, State of Sao Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci*. 2006 Jun 7.
 54. Pereira MA, C.L O-A, I N, Alencar ML, Sipahi AM. Prevalence of Celiac Disease in a urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol*.in press.
 55. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):1-19.
 56. Trevisiol C, Brandt KG, Silva GA, Crovella S, Ventura A. High prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected hospital population in north-eastern Brasil (Recife, Pernambuco). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004 Aug;39(2):214-5.

-
57. Baptista ML, Koda YK, Mitsunori R, Nisihara, Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;41(5):621-4.
 58. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, Zinsmeister AR, Dierkhising RA, Lahr BD, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc*. 2005 Nov;80(11):1429-34.
 59. Cacciari E, Bianchi FB, Salardi S, Bazzoli F, De Franceschi L, Volta U. Late development of IgA antiendomysial antibodies and small intestinal mucosal atrophy after insulin dependent diabetes mellitus onset. *Arch Dis Child*. 1997 Nov;77(5):465.
 60. Remes-Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, Alonso-Ramos A, Velazquez A, Uscanga LF. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Sep;40(8):697-700.
 61. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003 Jul;52(7):960-5.
 62. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the

- United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 10;163(3):286-92.
63. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2700-4.
64. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci*. 2001 Jul;46(7):1500-5.
65. São Paulo (Estado). Secretaria da Agricultura. Departamento de Imigração e Colonização. Estatística dos trabalhos executados pelo Departamento de Imigração e colonização durante o ano de 1961. São Paulo, 1962 .p. 44. 1962.
66. Chock C, Irwig L, Berry G, Glasziou P. Comparing dichotomous screening tests when individuals negative on both tests are not verified. *J Clin Epidemiol*. 1997 Nov;50(11):1211-7.
67. Reza Akbari M, Mohammadkhani A, Fakheri H, Javad Zahedi M, Shahbazkhani B, Nouraie M, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Nov;18(11):1181-6.

-
68. 2000 IBdGeEIC. Censo populacional do Brasil. Place Published 2000.
 69. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Sep;3(9):843-51.
 70. Menardo G, Brizzolara R, Bonassi S, Marchetti A, Dante GL, Pistone C, et al. Population screening for coeliac disease in a low prevalence area in Italy. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Dec;41(12):1414-20.
 71. Antunes H, Abreu I, Nogueiras A, Sa C, Goncalves C, Cleto P, et al. [First prevalence of celiac disease in a Portuguese population]. *Acta Med Port*. 2006 Mar-Apr;19(2):115-20.
 72. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J*. 2004 Jan;97(1):30-4.
 73. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, Liddy C, Shanahan F, Feighery C. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 1997 Dec;92(12):2210-2.
 74. Carneiro-Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, de Araujo MN, Riberiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among

- Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1989 Jul-Aug;17(4):213-6.
75. Vogelsang H, Hanel S, Steiner B, Oberhuber G. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy*. 2001 Apr;33(4):336-40.
76. Brocchi E, Tomassetti P, Volta U, Piscitelli L, Bonora M, Campana D, et al. Adult coeliac disease diagnosed by endoscopic biopsies in the duodenal bulb. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;17(12):1413-5.
77. Maurino E, Bai JC. Endoscopic markers of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):760-1.
78. Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2126-8.
79. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):695-9.