



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Amanda Donner Maliki

**Frequência de HLADQ e IgA antitransglutaminase  
em crianças com artrite idiopática juvenil**

Rio de Janeiro

2018

Amanda Donner Maliki

**Frequência de HLADQ e IgA antitransglutaminase  
em crianças com artrite idiopática juvenil**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir

Coorientador: Prof. Dr. Flavio Roberto Sztajnbok

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M251 Maliki, Amanda Donner.  
Frequência de HLA-DQ e IgA antitransglutaminase em crianças com Artrite  
Idiopática Juvenil / Amanda Donner Maliki. – 2018.  
89 f.

Orientador: Fábio Chigres Kuschnir  
Coorientador: Flavio Roberto Sztajnbok

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de  
Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Articulações – Doenças - Teses. 2. Doenças reumáticas - Teses. 3. Artrite  
Juvenil. 4. Doença celíaca – Teses. I. Kuschnir, Fábio Chigres. II. Sztajnbok, Flávio  
Roberto. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências  
Médicas. IV. Título.

CDU 616-053.2:616.72

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira  
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta  
dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Amanda Donner Maliki

**Frequência de HLADQ e IgA antitransglutaminase em crianças com artrite idiopática  
juvenil**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade  
do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 3 de dezembro de 2018.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Flavio Roberto Sztajnbok  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>.Dra. Marise Elia de Marsillac  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Mara Morelo Rocha Félix  
Hospital Federal Servidores do Estado

Rio de Janeiro

2018

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho ao meu marido, que me completa e sempre me apoiou em todos os momentos, bons ou ruins, e me ajudou com tudo que precisei neste projeto. Minha filha Laura, uma menininha doce e brincalhona, é uma honra ser sua mãe. Obrigada por me fazer conhecer esse amor sem limites. Meu filho peludo, sempre me fazendo companhia. Um amor para sempre. Aos meus pais, que me apoiaram desde o início da jornada na medicina. À toda minha família e amigos pelo apoio desde sempre.

## AGRADECIMENTOS

São muitas pessoas a agradecer neste projeto, que quando iniciei há alguns anos atrás, não imaginava o quão extenso seria.

Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu orientador Dr. Fabio Kuschnir, uma pessoa que tive muito prazer em conhecer, que sempre me apoiou e me deu força para seguir em frente.

Ao Dr. Flavio Sztajn bok, meu professor e coorientador, que me deu apoio e a ideia do tema para iniciar este projeto há anos atrás. Obrigada por sempre ter estado ao meu lado, como professor e como amigo.

Ao Professor Cristóvão, agradeço por ter me ajudado desde o início, e principalmente na parte final do trabalho, por ter feito a estatística e ter me explicado calmamente esta parte em que apresento tanta dificuldade. Agradeço também por ter me ensinado a entender este mundo à parte que são os genes HLA.

Também não poderia deixar de agradecer a todo o pessoal do Laboratório HLA que me ajudou: os biólogos Gustavo e Fabrício, por todo o cuidado no armazenamento e processamento do material, além da preocupação para que tudo desse certo mesmo quando ausentes. À Adriana por ter me ajudado em todas as etapas, inclusive na realização da parte imunológica, e por ter sido sempre disponível às minhas dúvidas! À Vera da recepção, pela preocupação e boa vontade na recepção de todo o material.

À Flavia do Banco de Sangue, por ter acreditado na tese e ter cedido espaço em seu serviço para coleta de dados e amostras de controles. Ao Gabriel, pela simpatia e disponibilidade no auxílio aos alunos e na preocupação com armazenamento correto das amostras.

Aos alunos da graduação da UERJ Rayane, Fagner e Sara, por terem coletado os dados dos controles com tanto cuidado. Vocês foram essenciais para o andamento desta tese.

Aos enfermeiros que me ajudaram na coleta de sangue: Cristiane (IPPMG), Carlos (NESA) e Talita (HFL). Obrigada pela boa vontade e disponibilidade, sem vocês a coleta de dados teria demorado muito mais.

Ao chefe do laboratório do IPPMG, Eduardo Pernambuco, por ter permitido a coleta de sangue de crianças em seu serviço, fornecendo material e disponibilizando a enfermagem.

À Dra. Sheila Knupp, chefe do ambulatório de Reumatologia Pediátrica do IPPMG. Obrigada por ter disponibilizado seu serviço para o restante da minha coleta de dados. Sem

isto eu não teria conseguido terminar o projeto. Obrigada por me inspirar desde criança a seguir seus passos como profissional.

Aos meus professores de Reumatologia Pediátrica no IPPMG: Marta e Chris, pelos ensinamentos e constante apoio durante a residência.

À Dra Andrea Goldenzon, por ter fornecido pacientes do seu serviço para minha tese.

Obrigada a todos que me ajudaram nesta aventura!

Aqueles que se sentem satisfeitos sentam-se e nada fazem. Os insatisfeitos são os únicos benfeitores do mundo.

*Walter S. Landor*



## RESUMO

MALIKI, Amanda Donner. **Frequência de HLA-DQ e IgA antitransglutaminase em crianças com Artrite Idiopática Juvenil**. 2018. 89f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) compreende um grupo de doenças heterogêneas relacionadas geneticamente, cuja característica comum é a presença de artrite crônica, sendo comum sua associação com outras doenças autoimunes. Alguns estudos mostram a associação entre a AIJ e Doença celíaca (DC). O objetivo é avaliar a associação entre marcadores genéticos e imunológicos de DC em pacientes com AIJ. Foram analisadas crianças e adolescentes com diagnóstico de AIJ atendidas em dois hospitais universitários. Foi preenchida ficha clínica sobre sintomas sugestivos de DC e coletado sangue para pesquisa de HLA – DQ, IgA total e IgA antitransglutaminase. Como grupo controle utilizou-se adultos doadores de medula óssea. Foram avaliados 57 pacientes (mediana de idade=13; 50,9% do sexo feminino) e 71 controles (mediana de idade =27; 76,5% do sexo feminino). A IgA antitransglutaminase foi positiva em três controles e nenhum paciente [OR: 0,95; IC95% 0,91-1,00;  $p=0,25$ ]. Os sintomas típicos ou intestinais (vômito, dor abdominal e anorexia) e não típicos ou extraintestinais (astenia, anemia e dormência) foram significativamente mais frequentes entre os pacientes. A prevalência do HLA DQ2.5 e do HLA-DQ8 não diferiu entre os dois grupos de estudo [OR 1,07; IC 0,30-4,03 e OR 0,87; IC95%: 0,33-2,31 respectivamente], enquanto que o HLA-DQ2.2 foi mais prevalente entre os controles [OR 2,63; IC95% 1,00-7,50;  $p=0,024$ ]. Não houve diferença significativa na prevalência de IgAtTG e do HLA DQ2.5, de alto risco e HLA DQ8, de médio risco para DC, entre os dois grupos de estudo. Entretanto, o HLA-DQ2.2, de baixo risco para DC, foi mais prevalente entre os controles. Estudos com maior amostra são necessários para melhor avaliar a possível associação de AIJ e estes marcadores de DC em nosso meio.

Palavras chave: Artrite Juvenil. Doença Celíaca. Criança. Antígenos HLA. IgA. Transglutaminase.

## ABSTRACT

MALIKI, Amanda Donner. **Frequency of HLADQ and IgA antitransglutaminase in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis**. 2018. 2018. 89f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) comprises a group of genetically related heterogeneous diseases whose common characteristic is the presence of chronic arthritis, and its association with other autoimmune diseases is common. Some studies show the association between JIA and celiac disease (CD). The aim is to evaluate the association between genetic and immunologic markers of CD in patients with JIA. We analyzed children and adolescents diagnosed with JIA seen in two university hospitals. Clinical data on symptoms suggestive of CD were collected and blood was collected for HLA - DQ, total IgA and anti - transglutaminase IgA. As a control group, adult bone marrow donors were used. Fifty seven patients (median age = 13, 50.9% female) and 71 controls (median age = 27, 76.5% female) were evaluated. Anti-transglutaminase IgA was positive in three controls and no patient [OR: 0.95; 95% IC 0.91-1.00; p = 0.25]. Typical or intestinal symptoms (vomiting, abdominal pain and anorexia) and non-typical or extraintestinal symptoms (asthenia, anemia and numbness) were significantly higher among patients. The prevalence of HLA DQ2.5 and HLA-DQ8 did not differ between the two study groups [OR 1.07; CI 0.30-4.03 and OR 0.87; CI 0.33-2.31 respectively], whereas HLA-DQ2.2 was more prevalent among controls [OR 2.63; CI 1.00-7.50; p = 0.024]. There was no significant difference in the prevalence of IgAtTG and HLA DQ2.5, high risk and HLA DQ8, of medium risk for CD, between the two study groups. However, HLA-DQ2.2, low risk for CD, was more prevalent in controls. Studies with greater sampling are necessary to better evaluate the association of JIA and these markers, since this increase may represent only the prevalence in the general population.

Keywords: Juvenile Arthritis. Celiac disease. Child. HLA antigens. IgA. Transglutaminase.

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Critérios para Classificação da AIJ: Durban, 1997 .....   | 27 |
| Tabela 2 - Características sócio-demográficas e clínicas da amostra – RJ 2015-2017 .....                         | 44 |
| Tabela 3 - Distribuição das características gerais da amostra de acordo com o subtipo de<br>AIJ- RJ 2015-17..... | 46 |
| Tabela 4 - Distribuição da frequência de sintomas gastrointestinais na amostra –<br>RJ 2015-2018.....            | 47 |
| Tabela 5 - Distribuição da frequência de sintomas extraintestinais na amostra –<br>RJ 2015-2018.....             | 48 |
| Tabela 6 - Frequência de HLA DQ2.2, DQ.2.5 e DQ8 na amostra – RJ 2015-2018 .....                                 | 49 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|          |   |
|----------|---|
| AGA      | Anticorpo anti gliadina   |
| AIJ      | Artrite Idiopática Juvenil  |
| AINE     | Anti-inflamatório Não Esteroidal  |
| ARE      | Artrite Relacionada a Entesite  |
| BSPGHAN  | <i>British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> |
| CTC      | Corticoide  |
| DC       | Doença celíaca  |
| EDA      | Endoscopia Digestiva Alta   |
| ELISA    | Enzimoimunoensaio   |
| EMA      | Anticorpo antiendomísio   |
| EUA      | Estados Unidos da América   |
| FAPERJ   | Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro                       |
| FAN      | Anticorpo Antinuclear   |
| FCM/UERJ | Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro       |
| FR       | Fator Reumatoide  |
| HLA      | Antígeno Leucocitário Humano  |
| HMJ      | Hospital Municipal Jesus  |
| HUPE     | Hospital Universitário Pedro Ernesto  |
| IgA tTG  | IgA antitransglutaminase tecidual   |
| IELs     | Linfócitos intraepiteliais  |
| IL       | Interleucina  |
| ILAR     | <i>International League of Associations for Rheumatology</i>                    |
| INF      | Interferon  |
| INFLIXI  | Infliximabe   |
| IPPMG    | Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira                         |
| MMCD     | Medicamento Modificador de Curso de Doença                                      |
| MTX      | Metotrexato   |
| NESA     | Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente                                       |
| PCC      | Policlínica Piquet Carneiro   |
| REDOME   | Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea                                   |
| SIST     | Sistêmico   |

|           |  |
|-----------|--|
| SUS       | Sistema Único de Saúde                   |
| T. Fisher | Teste de Fisher                          |
| Th1       | Linfócito T helper do tipo 1             |
| Th2       | Linfócito T helper do tipo 2             |
| TNF       | Fator de Necrose Tumoral                 |
| UERJ      | Universidade do Estado do Rio de Janeiro |
| UFRJ      | Universidade Federal do Rio de Janeiro   |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | 15 |
| <b>1. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....  | 16 |
| 1.1. Doença Celíaca.....   | 16 |
| 1.1.1. <u>Definição</u> .....  | 16 |
| 1.1.2. <u>Epidemiologia</u> .....  | 17 |
| 1.1.3. <u>Manifestações clínicas</u> .....   | 19 |
| 1.1.4. <u>Marcadores genéticos</u> .....   | 20 |
| 1.1.5. <u>Marcadores imunológicos</u> .....  | 22 |
| 1.1.6. <u>Diagnóstico</u> .....  | 23 |
| 1.1.7. <u>Tratamento</u> .....   | 24 |
| 1.2. <b>Artrite idiopática juvenil</b> .....   | 25 |
| 1.3. <b>Estudos sobre a associação entre doença celíaca e artrite idiopática juvenil</b> ..... | 27 |
| <b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....  | 31 |
| <b>3. OBJETIVOS</b> .....  | 33 |
| 3.1. <b>Objetivo geral</b> .....   | 33 |
| 3.2. <b>Objetivos específicos</b> .....  | 33 |
| <b>4. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....  | 34 |
| 4.1. <b>Desenho do estudo</b> .....  | 34 |
| 4.2. <b>Contexto</b> .....   | 34 |
| 4.3. <b>População e amostra</b> .....  | 35 |
| 4.4. <b>Critérios de inclusão e exclusão</b> .....   | 35 |
| 4.5. <b>Análise laboratorial</b> .....   | 36 |
| 4.5.1. <u>HLADQB1 e DOA1</u> .....   | 36 |
| 4.5.2. <u>IgA antitransglutaminase e IgA total</u> .....                                       | 36 |
| 4.6. <b>Procedimentos</b> .....  | 37 |
| 4.7. <b>Coleta de HLA-DQ, IgA tTG e IgA total</b> .....  | 38 |
| 4.7.1. <u>Pacientes</u> .....  | 38 |
| 4.7.2. <u>Controles</u> .....  | 38 |
| 4.8. <b>Variáveis do estudo</b> .....  | 39 |
| 4.8.1. <u>Subtipos de AIJ</u> .....  | 39 |
| 4.9. <b>Sintomas de doença celíaca: gastrointestinais e extraintestinais</b> .....             | 39 |

|  |    |
|--|----|
| 4.10. Marcador imunológico de DC .....   | 39 |
| 4.11. Marcador genético de DC .....  | 40 |
| 4.12. História familiar para doença autoimune .....  | 40 |
| 4.13. Idade .....  | 40 |
| 4.14. Tempo de doença (AIJ) .....  | 40 |
| 4.15. Cor da pele .....  | 41 |
| 4.16. Análise e processamento dos dados .....  | 41 |
| 4.17. Aspectos Éticos .....  | 41 |
| 4.18. Orçamento .....  | 42 |
| 5. RESULTADOS .....  | 43 |
| 6. DISCUSSÃO .....   | 51 |
| CONCLUSÃO .....  | 56 |
| REFERÊNCIAS .....  | 58 |
| APÊNDICE A–Tabela de Frequência de Alelos HLA-DQ em AIJ e Controles.....                               | 64 |
| APÊNDICE B –Tabela de Frequência de sintomas gastrointestinais e alelos HLA-DQ –<br>RJ 2015-2018 ..... | 68 |
| APÊNDICE C - Tabela de Frequência de sintomas EXTRA INTESTINAIS e alelos HLA-DQ..                      | 71 |
| APÊNDICE D – Ficha Clínica: Doença Celíaca .....   | 74 |
| APÊNDICE E – Ficha Clínica de Controles .....  | 75 |
| APÊNDICE F – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....  | 76 |
| ANEXO A – Aprovação pelo CEP 2015 .....  | 80 |
| ANEXO B – Termo de Assentimento para Pacientes de 12 a 17 anos .....                                   | 83 |
| ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....   | 86 |
| ANEXO D – Ficha clínica de controles .....   | 89 |

## INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) não é considerada uma única doença e sim um grupo de doenças heterogêneas relacionadas geneticamente com fenótipos inflamatórios diferentes, afetando as articulações e outras estruturas, possivelmente ativadas por antígenos externos <sup>1</sup>. Esta denominação foi adotada a partir de 1997 pela *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR)<sup>2</sup>. Estas enfermidades têm como característica clínica comum a presença de artrite crônica com duração maior que seis semanas e que se inicia antes dos 16 anos <sup>3,4</sup>.

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia crônica inflamatória imunomediada que ocorre no intestino delgado, devido a intolerância permanente à ingestão de glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis <sup>5-10</sup>. O glúten é uma proteína encontrada no trigo e outros grãos (por exemplo; cevada, centeio, aveia). É uma doença que pode ser encontrada em crianças e adultos. <sup>11</sup>

Estudos sugerem que crianças com AIJ têm aumento de prevalência de DC <sup>5</sup>. Os pacientes com AIJ podem desenvolver sintomas gastrointestinais ou déficit de crescimento devido à doença ou como complicação do seu tratamento, entretanto a DC pode ser a causa primária destas alterações <sup>5,6,12-14</sup>. A maioria dos pacientes com DC apresenta sintomas atípicos e permanece sem diagnóstico, o que justificaria a triagem sorológica para esta enfermidade em pacientes com doenças autoimunes<sup>5</sup>. Alguns estudos mostram a associação entre a AIJ e DC, entretanto existem controvérsias se a prevalência de DC é mais elevada nestes pacientes. Um estudo realizado por George *et al* na Holanda encontrou 0,4 a 2% de prevalência de DC em crianças com idade média de 9 anos com AIJ, resultado compatível com a prevalência na população geral <sup>15</sup>. Na Itália, Stagi *et al* encontraram 10 casos de DC (6,6%) em 151 pacientes com AIJ entre 2 e 16 anos, percentual bem maior do que o da população local <sup>6,16</sup>.

O objetivo principal deste estudo é avaliar a frequência do antígeno HLA-DQ e da IgA antitransglutaminase (IgA tTG), que são marcadores genéticos e imunológicos para DC, respectivamente, em crianças com AIJ com ou sem sintomas intestinais e extraintestinais. A nossa hipótese é que haja um subdiagnóstico desta doença em pacientes com AIJ, seja por formas atípicas, formas silenciosas, ou por manifestações intestinais que poderiam ser confundidas com complicações do próprio tratamento da AIJ.



## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1. Doença Celíaca

#### 1.1.1. Definição

A DC é uma afecção inflamatória imunomediada do intestino delgado, associada à uma intolerância permanente ao glúten, proteína presente no trigo, aveia, centeio e cevada, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos.<sup>6,9,10,17,18</sup>

O complexo de histocompatibilidade maior (MHC) é um conjunto de genes encontrado em todos os vertebrados e tem funções relacionadas principalmente à imunidade em alguns deles. A versão humana do MHC é o antígeno leucocitário humano (HLA). Os antígenos HLA são divididos em três grupos: classe I, classe II e classe III de acordo com suas estruturas e funções. Em relação à doença celíaca, a susceptibilidade genética é determinada pelos genes MHC classe II HLA DQA e DQB.<sup>11</sup>

Na DC, o HLA –DQ2.5 (DQA1\*05 e B1\*02) e DQ8 (A1\*03 e B1\*03:02) apresentam-se na frequência de 90% e 5-10% respectivamente,<sup>17</sup> e a doença é perpetuada na presença de exposição continuada ao glúten.<sup>10</sup> Os marcadores genéticos são necessários, mas não indispensáveis para diagnóstico, pois 5-10% dos pacientes com DC são DQ2 ou DQ8 negativos. Isto pode ser justificado pela associação a outros genótipos ainda não bem estabelecidos, provavelmente correspondentes ao complexo HLA classe I, incluindo MICA, MICB e outros.<sup>17</sup> O HLA-DQ2 e/ou DQ8 tem baixa especificidade para DC (em torno de 54%) e seu valor preditivo positivo é baixo. No entanto, a susceptibilidade desses genes quando presentes é alta para DC (média 96,2%), enquanto a possibilidade da doença em pacientes negativos para os dois alelos é extremamente baixa.<sup>11</sup>

Os achados anatomopatológicos típicos caracterizam-se por mucosa intestinal plana, hiperplasia de criptas com vilosidades atrofiadas ou ausentes e aumento de linfócitos intraepiteliais, com resolução completa após exclusão do glúten da dieta.<sup>10,19</sup> Afeta principalmente as porções proximais do intestino delgado<sup>19</sup>, com inflamação crônica da mucosa e submucosa destes locais e manifestações clínicas variadas.<sup>17</sup> Pode iniciar-se em qualquer idade, tanto na infância quanto na adolescência, e é relativamente comum sua apresentação em adultos.<sup>17</sup>

É uma das causas mais comuns de má-absorção intestinal, com prevalência média na população geral de 1 para 99 a 250 indivíduos (0,4 a 1 %). O aumento do número de testes sorológicos de triagem pelos médicos levou a um maior número de pacientes encaminhados para avaliação e consequente diagnóstico. Apesar disso, o diagnóstico definitivo é baseado em critérios histológicos.<sup>20</sup>

### 1.1.2. Epidemiologia

A prevalência da DC é de 1/120 e 1/300 na população geral, europeia e norte-americana.<sup>19</sup>

Em relação ao sexo, a prevalência é maior em mulheres, sendo a proporção de 2-4:1 em relação a homens.<sup>21</sup>

Nas últimas três décadas, diversos estudos epidemiológicos foram realizados na Europa para determinar a frequência de DC, com o surgimento de resultados divergentes. Em 1950, estudo realizado por Davidson *et al* mostrou prevalência de 1/8000 na Inglaterra e País de Gales e de 1/4000 na Escócia. O diagnóstico baseou-se apenas na presença de sintomas típicos e foi confirmado por testes não específicos.<sup>10,22</sup> Em 1960, com o desenvolvimento de testes mais específicos e a disponibilidade da biópsia através da endoscopia digestiva alta (EDA), houve um pico maior de incidência, de 1/450 a 1/500 em estudos realizados na Irlanda, Escócia e Suíça na década seguinte.<sup>20,23,24</sup> Com o desenvolvimento de testes sorológicos ainda mais sensíveis e específicos, recentemente tornou-se possível diagnosticar um grande número de pacientes. Estudos de triagem mostram que a DC é uma das doenças genéticas mais comuns, com prevalência de 1 para cada 130-300 indivíduos na população europeia.<sup>10, 25,26</sup>

Nos Estados Unidos, estudos realizados entre 1965 e 1995 mostraram prevalência de 1:10.000, acreditando-se que a doença era menos prevalente que na Europa. Estes estudos consideraram apenas sintomas típicos e, portanto, a prevalência foi provavelmente subestimada. Estudos recentes consideraram também sintomas atípicos, mostrando então que a prevalência na população americana era maior, semelhante à europeia.<sup>10</sup>

Em Brasília, no ano de 2000, Gandolfi *et al*<sup>27</sup> avaliaram 2045 doadores de sangue através de dosagem de IgG anti-gliadina, IgA anti-gliadina e IgA anti-endomísio (IgA anti-EMA). A positividade para qualquer um destes exames levou à indicação de biópsia duodenal. A prevalência de DC através da confirmação histológica foi de 1:681, sendo este o primeiro

estudo realizado no Brasil e mostrando como a doença não era rara, ao contrário do que era sugerido na época.

Em Curitiba, Pereira *et al*<sup>28</sup> entre janeiro e dezembro de 2001 estudaram 2086 doadores de sangue através da dosagem de IgA tTG. Os indivíduos com este exame positivo foram submetidos à dosagem de IgA antiendomísio (IgA anti-EMA). Seis indivíduos tiveram positividade para os dois exames, sendo 4 homens e 2 mulheres, e 5 foram submetidos à biópsia de duodeno (1 declinou). Destes 5, 3 apresentaram alterações Marsh IIIb e 2 Marsh II (escala de alterações histológicas na DC). Todos apresentavam sintomas gastrointestinais e 1 tinha história familiar de DC. A prevalência encontrada neste estudo foi de 1:417, em conformidade com estudos europeus.

Em São Paulo, Oliveira <sup>29</sup> avaliou 3.000 doadores de sangue com dosagem de IgAtTG (positiva em 45/3000 ou 1,5%). No grupo de IgA tTG positiva, 21 (46,6%) concordaram em realizar biópsia de duodeno, e atrofia vilositária foi confirmada em 66,7% (14/21), e havia associação com sintomas gastrointestinais. A prevalência de DC neste estudo foi de 1/214.<sup>19</sup>

Também em São Paulo, Alencar *et al*<sup>30</sup> avaliaram 4.000 doadores de sangue de ambos os sexos entre setembro de 2003 e agosto de 2004, através da dosagem de IgAtTG, IgA anti-EMA e HLADQ. A concordância entre os testes sorológicos foi encontrada em 11 casos, 10 eram apenas IgA tTG positivos e 3 apenas anti-EMA. Dos 24 doadores com testes positivos, 21 concordaram com a realização da biópsia duodenal, sendo que apenas 29% apresentavam alterações compatíveis com DC. A tipificação do HLA foi realizada nos 21 pacientes com positividade para algum dos anticorpos, e 14 apresentavam HLA DQ2 e/ou DQ8. A maioria dos pacientes diagnosticados tinham sintomas gastrointestinais. A prevalência encontrada foi de 1/286, em semelhança a estudos europeus, o que ocorre provavelmente devido a importante ancestralidade europeia nesta região.<sup>19,30</sup>

Em Ribeirão Preto, Melo *et al*<sup>31</sup> avaliaram 3.000 doadores de sangue através da dosagem de IgA tTG e os positivos foram testados para IgA EMA. Foram encontrados 24 indivíduos com IgA tTG aumentados e destes, 15 foram positivos e 9 negativos para IgA- EMA. Todos tinham alteração histológica para DC e a prevalência encontrada neste estudo foi de 1:275.

Na América do Sul, principalmente na Argentina, Gomez *et al*, entre 1998 e 2000 encontraram em adultos que realizam exames pré-nupcial, prevalência de 0,59%, em concordância com a população mundial.<sup>29</sup>

Até 20 anos atrás, a DC era uma doença rara, mas atualmente sabe-se que ela é universalmente distribuída, envolvendo todas as etnias, com prevalência de 1-2% na população geral, sendo ainda subdiagnosticada mundialmente.<sup>17</sup>

### 1.1.3. Manifestações clínicas

A DC tem uma ampla variedade de apresentações, sendo subdividida em forma clássica (ou típica), atípica e silenciosa. A forma típica ocorre mais comumente em fases iniciais da vida e é caracterizada por diarreia e síndrome disabsortiva. Esta forma está proporcionalmente em queda devido à introdução de marcadores sorológicos, o que leva ao diagnóstico precoce. 32-34

A forma clássica da DC manifesta-se por sintomas gastrointestinais que se iniciam entre 6 e 24 meses de vida, após introdução do glúten na dieta. Os sintomas típicos são diarreia crônica, anorexia, baixo ganho de peso ou perda ponderal, distensão, dor abdominal e vômitos. <sup>7,17,35</sup> Em raros casos, apresenta-se como crise celíaca, na qual ocorre diarreia explosiva, distensão abdominal importante, letargia, desidratação, hipotensão e grave hipocalemia. A variedade do início de idade de apresentação pode corresponder a quantidade de glúten introduzido na dieta. <sup>7</sup>

Alguns dos sintomas atípicos ou extraintestinais são: dermatite herpetiforme, defeitos no esmalte dentário na segunda dentição, osteopenia e osteoporose, baixa estatura (8-10%), menarca atrasada, anemia ferropriva resistente a reposição de ferro, hipertransaminemia idiopática (9%) e artrite crônica. <sup>7,32</sup> Outras manifestações menos comuns são: neuropatia periférica, ataxia cerebelar, crises convulsivas e cefaleia, alopecia areata, urticária, dermatite atópica, psoríase, aftas recorrentes, língua geográfica, trombocitose, trombose venosa profunda, coagulopatia (pela má absorção de vitamina K), além de distúrbios psiquiátricos, como esquizofrenia e depressão. <sup>32</sup>

O acometimento músculo esquelético, caracterizado por artralgia, miopatia e artrite não erosiva pode ocorrer como sintoma extra intestinal na DC.<sup>36</sup> Bourne *et al*<sup>37</sup> relataram 6 casos de DC (idade entre 20 e 60 anos) confirmada por biópsia de duodeno, nos quais a artrite era a principal manifestação, e em 50% dos casos não havia sintomas gastrointestinais. Houve resolução da artrite em todos os casos em até 6 meses após a retirada do glúten da dieta. Outro estudo por Jericho *et al*<sup>38</sup> constatou a resolução dos sintomas extraintestinais em crianças com DC após dieta sem glúten, apresentando 75% de melhora quando presente artrite e 73% das artralgias.

Baseado na ausência de dados na literatura sobre realização de ultrassonografia (US) articular em crianças com DC, Iagnocco *et al*<sup>36</sup> compararam o acometimento articular em crianças com DC em dieta com e sem glúten através da realização deste exame, que comprovadamente mostra superioridade sobre o exame clínico e radiografia para diagnóstico

de artrite em crianças. <sup>39</sup>Neste estudo, participaram 74 crianças e adolescentes, sendo 38 no grupo com glúten e 34 no grupo sem glúten. O US mostrou pelo menos uma anormalidade em 23 (31,1%) pacientes com DC, sendo o derrame articular presente em 100% dos casos. Destes, 19 (50%) eram do grupo com glúten e 4 (11,1%) do grupo sem glúten. Os autores encontraram mais anormalidades articulares em crianças com dieta com glúten do que sem glúten, sendo o principal acometimento o derrame articular de joelho subclínico. Não foram encontradas erosões ou irregularidades ósseas, sugerindo que a artrite da DC é não erosiva. <sup>39</sup>

#### 1.1.4. Marcadores genéticos

A susceptibilidade para DC é determinada em parte por associação aos antígenos HLA classe II DQ2 e DQ8. Esses genes codificam glicoproteínas que se ligam a peptídeos, formando o complexo HLA – antígeno, que pode ser reconhecido por receptores T-CD4 presentes na mucosa intestinal. <sup>6</sup>O HLA DQ2 está presente em 90-95% dos pacientes, enquanto o restante está na maior parte dos casos associado ao HLA DQ8. Estes alelos encontram-se em até 40% da população dos EUA, portanto tem alto valor preditivo negativo e baixo valor preditivo positivo. <sup>7,35</sup>

A maioria dos pacientes com DC (~90%) tem o genótipo HLA-DQ2.5 codificado pelos alelos A1\*05 e B1\*02, que podem ser herdados pelo mesmo (*cis*) ou diferente (*trans*) cromossomo. Em homozigose, conferem o mais alto risco para DC, e em heterozigose, conferem alto risco. Daqueles que não são DQ2.5, aproximadamente metade possui HLA-DQ8, codificado pelos alelos B1\*03:02 e A1\*03, conferindo risco moderado. A outra parte possui o genótipo HLA-DQ2.2, codificado pelos alelos B1\*02:02 (sem DQA1\*05), em desequilíbrio de ligação com DQA1\*02:01, com risco baixo para DC. O DQA1\*05 (sem DQB1\*02) também confere baixo risco. <sup>40</sup>

Aproximadamente 40% da população ocidental expressa pelo menos um dos genes HLA de susceptibilidade para DC, mas a frequência é dependente da população. No estudo australiano conduzido por Tye-Dinet *al*, 25% da população expressou HLA-DQ2.5 e 31% HLA-DQ8 ou DQ2.2. Devido a alta prevalência dos alelos HLA para DC, o valor preditivo positivo do teste é limitado. <sup>40</sup>

A homozigose para HLA-DQ2.5 que confere o maior risco para desenvolvimento de DC, estando nestes casos relacionados a um fenótipo mais grave, com resposta mais lenta à retirada do glúten da dieta. <sup>40</sup>

Em resumo, o risco para DC segue a seguinte ordem: DQ2.5 em homozigose (maior); DQ2.5 em heterozigose ou DQ2.5/DQ8; DQ8; DQ2.2 e DQA1\*05 (menor).<sup>40</sup>

Há numerosos estudos na literatura focados na incidência de HLA-DQ em pacientes com DC.<sup>11</sup> Na Europa, Karell *et al*<sup>41</sup> realizaram um estudo na França, Itália, Finlândia, Noruega e Inglaterra e encontraram incidências entre 87% e 93,7% para o HLA-DQ2, entre 5% e 8% para HLA-DQ8 e entre 89,4% e 96,7% para HLA-DQ2 e /ou DQ8.<sup>41</sup> Vidales *et al*<sup>42</sup> realizaram um estudo na Espanha em que encontraram incidência de 93,4% para o HLA-DQ2; 2,4% para DQ8, e 95,6% para DQ2 e/ou DQ8. Na Itália, Piccini *et al*<sup>45</sup> encontraram incidências de 64% para DQ2, 16,8% para DQ8 e 77,5% para DQ2 e/ou DQ8. No estudo de Basturket *et al*<sup>11</sup>, realizado na Turquia, a incidência de DQ2 foi de 67% e de DQ2 e /ou DQ8 foi de 76%, estando em conformidade com resultados anteriores encontrados na literatura. Já a incidência de DQ8 neste estudo foi de 25%, bem mais alta do que os resultados geralmente encontrados em outros países, mas em conformidade com o estudo de Catassiet *et al*<sup>43</sup> em 2009, que encontrou incidência de DQ8 de 22% em turcos, 25,3% em nativo americanos, 28,3% em mexicanos e 30% em um grupo indígena da África do Sul. Esses resultados mostram que a incidência de HLA-DQ8 varia de acordo com as diferentes regiões geográficas.<sup>11</sup> Alguns estudos de países ocidentais mostram pacientes com DC e HLA-DQ2 e DQ8 negativos entre 0-10%. Diferentemente disso, no Chile, Pérez-Bravo *et al* encontraram percentuais bem maiores, sendo 62,9% dos pacientes HLA DQ2 e DQ8 negativos.<sup>44</sup> Dessa forma pode ser que outros genes que não HLA-DQ ou não HLA podem também estar relacionados à DC.<sup>11</sup>

No sudeste do Brasil, Kotze *et al*<sup>45</sup> investigaram alelos HLA-DQ2 e DQ8 em 101 pacientes com DC (83 mulheres e 18 homens), todos com ascendência europeia e confirmação da doença através de EMA e biópsia duodenal. A presença de HLA-DQ2 foi observada em 80 (79,2%) e HLA-DQ8 em 26 (25,7%). Os dois alelos foram encontrados concomitantemente em 14 (13,9%), HLA-DQ2 em 66 (65,3%) e HLA-DQ8 em 12 (11,9%), enquanto que nove (8,9%) não tinham HLA-DQ2 e/ou DQ8, o que mostra que mesmo numa população de ascendência europeia, devido a miscigenação, a ausência destes alelos não exclui DC.

No Paraná, Cecilio *et al*<sup>46</sup> avaliaram 74 pacientes com DC, 29 adultos saudáveis sem DC mas com história familiar em parentes de primeiro grau, e 80 adultos sem DC e sem história familiar. No primeiro grupo, 73 (98,6%) tiveram HLA-DQ presente, sendo 59 (79,7%) HLA DQ2, 6 (8,1%) com apenas HLA DQ8 e 8 (10,8%) com DQ2 e DQ8. No segundo grupo, 26 (89,7%) tiveram mutação no HLA-DQ, sendo 22 (76%) apenas com DQ2, 3 (10,3%) com DQ8 e 1 (3,4%) com DQ2 e DQ8. No terceiro grupo, 43 (53,7%) tinham

HLA-DQ, sendo 33 (41,2%) apenas com DQ2, 9 (11,3%) apenas com DQ8 e 1 (1,2%) com ambos. Este estudo mostra uma prevalência maior de HLA DQ2 e DQ8 em pacientes com DC e pessoas saudáveis com parentes de primeiro grau com DC sobre a população geral.

Em Brasília, Almeida *et al*<sup>47</sup> avaliaram, entre 2006 e 2014, 237 pacientes (164 mulheres e 73 homens) com DC confirmados por biópsia e sorologia e 237 controles (164 mulheres e 73 homens) saudáveis, com IgA-tTG e EMA negativos. Foi realizada tipificação de alelos HLA, e os seguintes resultados foram encontrados: HLA DQ2 e/ou DQ8 foram detectados em 224 celíacos (94,5%) e 84 (35,4%) controles, sendo que 8(3,4%) celíacos e 38 (16%) controles apresentaram HLA -DQ2.2 em homozigose ou heterozigose. O genótipo DQ2.5/DQ2.5 que confere um risco aumentado para DC foi encontrado em 15 (6,33%) celíacos e apenas 1 controle (0,42%); o genótipo DQ2.5/DQ2.2 foi encontrado em 60 (25,3%) celíacos e 6 controles (2,53%). O genótipo DQ2.5 quando não associado ao DQ8 foi encontrado em 178 (75,1%) pacientes e 38 (16%) controles. O DQ8 sozinho foi encontrado em 10 pacientes (4,2%) e 36 controles (15,2%). Neste estudo, o maior risco de DC estava associado ao genótipo DQ2.5/DQ2.5, DQ2.5/DQ2.2 e DQ2.5/DQ8.

No Recife, Castro-Antunes *et al*<sup>48</sup> entre agosto de 2007 e maio de 2008, investigaram a presença de HLA DQ2 e/ou DQ8 em 73 pacientes com DC (37 sexo masculino e 36 sexo feminino) e 126 familiares (68 sexo feminino e 58 sexo masculino) de primeiro grau de pacientes com DC, já tendo sido transformados em casos aqueles com IgA tTG e biópsia compatível com DC. O genótipo DQ2 ou DQ8 estava presente em 68 de 73 casos (93.1%), estando o DQ2 em 75,6% e DQ8 em 17.8%, e 99 dos 126 controles (78.6%). Neste estudo, a prevalência encontrada de DQ2 nos casos foi mais baixa que a europeia (90%) e DQ8 mais alta (5-10%).

Coletivamente, os estudos brasileiros mostram que existe um maior risco de DC associado ao HLA-DQ2 e DQ8, com maior prevalência de DQ2, mas com prevalências diferentes de acordo com regiões diferentes no mesmo país, o que pode estar relacionado à miscigenação da população brasileira.

#### 1.1.5. Marcadores imunológicos

O anticorpo anti gliadina, previamente utilizado como exame de triagem, caiu em desuso devido a sua baixa sensibilidade e especificidade (em torno de 50%),<sup>7,17</sup> sendo falso positivo em várias doenças que acometem o TGI; como esofagite, gastrite, gastroenterite aguda, doença inflamatória intestinal e alergia a proteína do leite de vaca.<sup>6</sup>

Em 1997, Dieterich *et al* estabeleceram o anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA (IgA tTG) como autoantígeno para o anticorpo antiendomísio, que era preferido pela sua alta sensibilidade (> 90%) e especificidade (95%).<sup>7,17,49</sup> O IgA tTG tem alta sensibilidade e especificidade, semelhante ao anticorpo antiendomísio IgA, mas este último é realizado por técnica de imunofluorescência, utilizando o esôfago do macaco como substrato, sendo mais difícil, mais caro e examinador dependente, enquanto o IgA tTG é realizado por ELISA, método mais simples e de menor custo.<sup>9,10,35</sup> Estudos realizados por Dieterich *et al* e Sulkanem *et al* demonstraram boa correlação entre os resultados destes dois testes sorológicos, com sensibilidade de 95-98% e especificidade de 94-95%.<sup>9,50,51</sup>

O anti-tTG utilizava inicialmente como substrato proteínas do porquinho da índia, e posteriormente passou a ser realizado com proteína antitransglutaminase recombinante humana. Este teste é recomendado atualmente como triagem inicial para DC.<sup>7,10</sup>

Em paralelo à dosagem da IgA tTG, deve-se proceder à investigação de deficiência de IgA, que ocorre em 1,7 a 2,6% dos pacientes com DC, o que corresponde a 15% acima da prevalência média na população geral. Se houver deficiência de IgA, deve-se proceder a dosagem da fração IgG da anti-tTG, embora esta seja menos específica.<sup>17</sup>

Na maioria dos pacientes, a positividade para marcadores imunológicos, principalmente IgA tTG, é compatível com as lesões histológicas. Por exemplo, IgA tTG acima de 100 U/ml está correlacionada a lesões histológicas mais avançadas, como atrofia vilositária. Por outro lado, lesão mínima por linfócitos intraepiteliais, em geral, tem sorologia negativa. Portanto, a sorologia negativa pode não ser suficiente para afastar o diagnóstico de DC.<sup>35</sup>

O IgAtTG é o melhor exame sorológico para auxílio do diagnóstico de DC, pela facilidade no método, menor custo e maior especificidade e sensibilidade.

#### 1.1.6. Diagnóstico

De acordo com o *guideline* da BSPGHAN (*British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) de 2013 e UK para diagnóstico e manejo de DC em crianças, a abordagem diagnóstica deve ser realizada da seguinte forma: a triagem inicial deve ser com a dosagem de IgA total e IgA tTG, e se este último for positivo, deve-se proceder a biópsia de duodeno OU dosagem de EMA e HLA – DQ. Se houver deficiência de IgA, deve-se realizar IgG anti-tTG ou IgG anti – EMA para avaliar biópsia. Estes testes não são tão específicos quanto o IgAtTG e a biópsia pode ser necessária de qualquer forma.<sup>52</sup>



Em casos sintomáticos, se IgA tTG for negativa e IgA total for normal, a DC é improvável. Se IgA for reduzida, deve-se solicitar IgG tTG e biópsia duodenal. Se IgA tTG aumentada menos que 10 vezes o limite da normalidade, deve-se solicitar biópsia. Se acima de 10 vezes o limite, solicitar IgA – EMA (ou IgG tTG) e HLA – DQ. Se EMA + e DQ2 ou DQ8 positivos, o diagnóstico está confirmado e não é necessário realizar biópsia.

Em casos assintomáticos com condições associadas já conhecidas (Diabetes tipo 1, deficiência de IgA, Síndrome de Down, Síndrome de Williams, Síndrome de Turner, tireoidite autoimune, hipertransaminasemia idiopática, dermatite herpetiforme, parente de 1º grau com DC, irmão HLA + e gêmeo monozigótico), se o HLA estiver ausente, a DC é improvável e não há necessidade de biópsia. Se o HLA for presente e IgA tTG negativa, a DC é improvável (exceto se houver deficiência de IgA ou dieta isenta de glúten) e deve-se realizar novo teste em 3 anos. Se DQ2 ou DQ8 positivos e IgA tTG positiva menos que 3 vezes o valor normal, solicitar EMA. Se positivo, biópsia. Se DQ2 ou DQ8 positivos e IgA tTG positivo acima de 3 vezes o valor normal, realizar biópsia diretamente.<sup>52</sup>

O padrão ouro para diagnóstico de DC é a biópsia de duodeno, que é recomendada em casos de sorologia positiva ou sorologia negativa com forte suspeita clínica. Os achados encontrados são aumento de linfócitos intraepiteliais, hiperplasia criptal e atrofia vilositária total.<sup>11</sup>

Para interpretação da biópsia duodenal, são utilizados critérios de Marsh modificados:<sup>52,53</sup>

A lesão tipo Marsh 1, que corresponde ao aumento de linfócitos intraepiteliais (IELs) com arquitetura vilositária normal, não é específica de DC, mas o diagnóstico é reforçado se sorologia fortemente positiva, ou seja, acima de 10 vezes o valor de referência.<sup>35,52</sup>

A lesão tipo Marsh 2, que corresponde a hiperplasia de criptas com aumento de IELs, é compatível com DC se houver sorologias positivas ou se sorologias negativas, mas outros diagnósticos forem excluídos.<sup>35,52</sup>

A atrofia vilositária com hiperplasia de criptas e aumento de linfócitos intraepiteliais (IELs) acima de 30/100 de células epiteliais (Marsh 3) é característico de DC.<sup>52</sup>

#### 1.1.7. Tratamento

O tratamento da DC não é medicamentoso, e sim através da exclusão do glúten da dieta, o que só deve ser feito através da confirmação pela biópsia, pois sua exclusão leva a regressão parcial ou total das lesões na mucosa intestinal.<sup>7,8,10,52</sup>

Após 6 a 12 meses de dieta isenta em glúten, os níveis de IgA tTG devem cair. Se essa queda não ocorrer, deve-se suspeitar de não aderência ao tratamento.<sup>7,52</sup>

A exclusão de glúten da dieta deve ser total e por toda a vida, o que muitas vezes dificulta o tratamento por falta de adesão da criança e da família, seja por dificuldade de entendimento dos mesmos, ou por dificuldade em aderir à dieta fora do local de domicílio.<sup>7,8,10,52</sup>

O paciente deve ser sempre orientado a ler no rótulo de produtos e embalagens de alimentos se há presença de glúten, atualmente informação obrigatória pela Lei número 10.674/2003. Uma mínima quantidade desta proteína pode causar danos na mucosa intestinal. Alguns exemplos de alimentos que devem ser evitados são cereais, massa, bolos, biscoitos, molhos, dentre outros<sup>8</sup>

## 1.2. Artrite idiopática juvenil

A AIJ não é uma única doença, e sim um termo que engloba todas as formas de artrite que se iniciam antes dos 16 anos, com duração maior que 6 semanas e de causa desconhecida. Em 1997, com o objetivo de unificar a classificação entre Europa e EUA dos diferentes subtipos de AIJ, o ILAR propôs uma nova forma de classificação, utilizada mundialmente. O termo AIJ passou a ser usado ao invés de Artrite Reumatoide Juvenil (EUA) ou Artrite Crônica Juvenil (Europa).<sup>54-56</sup>

A AIJ é a doença crônica reumatológica mais comum da infância, sendo importante causa de morbidade a médio e longo prazo. Em países desenvolvidos, estudos mostraram prevalência entre 16 a 150 casos para cada 100.000 pessoas. Na Austrália, a prevalência estimada é de 400 para cada 100.000.<sup>56</sup> Não existem estudos epidemiológicos no Brasil.<sup>55</sup> O sexo feminino é mais acometido do que o masculino, exceto na forma sistêmica, onde não há diferença entre os sexos, e na Artrite Relacionada a Entesite (ARE), onde predomina o sexo masculino. A faixa etária de acometimento é variável de acordo com o subtipo.<sup>55</sup>

A doença é dividida em 7 subtipos: sistêmico, oligoarticular, poliarticular Fator Reumatoide (FR) positivo, poliarticular FR negativo, artrite psoriásica, artrite relacionada a entesite e forma indiferenciada.<sup>54-56</sup> (Quadro 1)

A forma sistêmica difere dos outros subtipos por não ter predominância de sexo ou faixa etária de acometimento. Corresponde a 10-20% dos casos<sup>55</sup> e o diagnóstico baseia-se em presença de artrite acompanhada ou precedida por febre por no mínimo 2 semanas (por pelo menos 3 dias seguidos) e mais 1 dos seguintes: 1) rash evanescente eritematoso não fixo,

principalmente durante a febre; 2) hepato e/ou esplenomegalia; 3) linfonodomegalia generalizada; 4) serosite (pericardite, pleurite, peritonite).<sup>55,56</sup> A artrite é em geral simétrica e poliarticular. O laboratório mostra leucocitose importante, anemia, e aumento de provas de atividade inflamatória (VHS e PCR).<sup>56</sup>

A forma oligoarticular é definida como artrite crônica em 4 ou menos articulações nos primeiros 6 meses de doença, e corresponde a 40-50% dos casos de AIJ.<sup>55,56</sup> A artrite é em geral assimétrica, de grandes articulações e início precoce (antes dos 6 anos), com predileção pelo sexo feminino, risco aumentado de positividade para FAN (Fator Antinuclear) e consequentemente de iridociclite. Critérios de exclusão são presença de psoríase ou história familiar em parente de primeiro grau, paciente parente de primeiro grau HLA B27 positivo, FR +, ou início em menino acima de 6 anos. A oligoartrite é classificada em persistente, se em 6 meses permanecer restrita a menos de 4 articulações; ou estendida, se neste período ultrapassar este número de articulações.<sup>56</sup>

A poliartrite FR positivo é definida como artrite crônica que acomete 5 ou mais articulações nos primeiros 6 meses de doença e presença de FR positivo em 2 ocasiões com pelo menos 3 meses de diferença.<sup>56</sup> É a forma de menor incidência, correspondendo a menos de 5% das AIJ, com pico bimodal, sendo o primeiro entre 3 e 4 anos e o segundo entre 12 e 16 anos, com predominância no sexo feminino.<sup>55</sup> A artrite é simétrica, em pequenas articulações das mãos e dos pés, e as grandes articulações podem estar acometidas, mas em geral, associadas às pequenas articulações.

A poliartrite FR negativo tem características semelhantes a forma oligoarticular, e ausência de FR.<sup>56</sup> Corresponde a 20% dos casos, tem predominância no sexo feminino e pode acometer qualquer faixa etária, inclusive antes de 1 ano de idade. Critérios de exclusão são os mesmos da oligoartrite.<sup>55</sup> A artrite é assimétrica, o FAN é frequentemente positivo e há risco aumentado de iridociclite.<sup>56</sup>

A artrite relacionada a entesite acomete meninos acima de 6 anos, sendo a maioria HLA B27 positivo, e é caracterizada por artrite associada a entesite.<sup>56</sup> Constitui 10% dos casos de AIJ.<sup>55</sup> É definida por artrite e entesite ou artrite ou entesite mais 2 dos seguintes: 1) história de dor em sacroilíacas e/ou dor inflamatória lombossacral; 2) HLA B27 +; 3) início de artrite em menino acima de 6 anos; 4) uveíte anterior aguda sintomática; 5) história de espondilite anquilosante, ARE, sacroileíte com doença intestinal inflamatória, Artrite Reativa ou uveíte anterior aguda em parente de primeiro grau.<sup>55</sup> A artrite geralmente é de membros inferiores, e o quadril pode ser envolvido precocemente. Em alguns pacientes, a artrite axial pode ser grave e afetar sacroilíaca e coluna vertebral, levando a espondilite anquilosante.<sup>56</sup>

A artrite psoriásica é uma forma pouco frequente, com idade de início média da artrite de 7 a 10 anos, e psoríase um pouco mais tarde, entre 9 e 13 anos. Há leve predomínio de acometimento do sexo feminino. É definida por artrite e psoríase ou artrite e pelo menos dois dos seguintes: 1) dactilite; 2) depressões puntiformes nas unhas; 3) psoríase em parente de primeiro grau. Os critérios para exclusão são artrite em paciente do sexo masculino, HLA B27 + iniciando após os seis anos; espondiloartropatias; FR+ em 2 ocasiões com intervalo de 3 meses; e AIJ sistêmica.<sup>55</sup>

Os pacientes que não se encaixam em nenhum dos seis subtipos anteriores, ou que preencheram critérios para mais de um subtipo, são classificados como tendo artrite indiferenciada.<sup>55</sup>

O tratamento e o prognóstico variam de acordo com o subtipo e curso da doença. A AIJ pode levar a redução da qualidade de vida, mas raramente é fatal. O tratamento evoluiu muito nas últimas décadas, e os medicamentos utilizados são os anti-inflamatórios, corticoides, drogas modificadoras da doença (MMCD) e biológicos.<sup>55</sup>

Tabela 1 - Critérios para Classificação da AIJ: Durban, 1997

|  |
|--|
| 1. Sistêmica                               |
| 2. Oligoartrite                            |
| 2.1. Persistente                           |
| 2.2 Estendida                              |
| 3. Poliartrite (Fator Reumatóide Negativo) |
| 4. Poliartrite (Fator Reumatóide Positivo) |
| 5. Artrite Psoriásica                      |
| 6. Artrite Relacionada a Entesite          |
| 7. Artrite Indiferenciada                  |
| 7.1. Não Preenche Nenhuma Categoria        |
| 7.2. Preenche mais de uma categoria        |

Fonte: Petty RE et al: Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 25: 1991-1994, 1998.

### 1.3. Estudos sobre a associação entre doença celíaca e artrite idiopática juvenil

A AIJ é uma das doenças reumatológicas mais comuns da infância, mas ainda não há consenso na literatura se a prevalência de DC é mais elevada nestes pacientes.<sup>6</sup>

George *et al* estimaram uma prevalência de 0,4 a 2% de DC em pacientes com AIJ <sup>6,15</sup> Outro estudo realizado por Lepore et al em 1996 avaliou 119 pacientes com AIJ, nos quais 4 apresentaram EMA positivo, e destes, 3 apresentaram atrofia vilositária na biópsia duodenal, confirmando o diagnóstico de DC, mostrando uma prevalência de 2,5% nesta amostra. <sup>6,16,57</sup> Stagi *et al* avaliaram 151 pacientes com AIJ na Itália entre os anos de 2002 e 2003, com dosagem de IgA e IgG AGA, EMA e IgA tTG, e encontraram 10 pacientes com sorologia positiva para algum destes autoanticorpos, com diagnóstico confirmado por biópsia de duodeno. A DC foi sete vezes mais prevalente nos pacientes com AIJ do que em controles, com prevalência de 6,6%. <sup>6,16</sup>, o que está em concordância com os estudos anteriores. Na Itália, Alpigiani MG et al <sup>58</sup> avaliaram, 108 crianças e adolescentes com AIJ, através da dosagem de IgA tTG e EMA. A prevalência de DC associada ao diagnóstico de AIJ, de acordo com as dosagens de IgAtTG e EMA, foi de respectivamente 0.9% e 2.8% ao final do estudo. Estes estudos estão em concordância sugerindo aumento de prevalência de DC em pacientes com AIJ.

Al-Mayouf *et al* <sup>12</sup> encontraram positividade em marcadores sorológicos para DC, incluindo antigliadina, antireticulina e antiendomísio em 42.8% dos pacientes com AIJ, sendo esta prevalência bem acima dos estudos anteriores.

Michelin *et al* <sup>59</sup> avaliaram 712 pacientes com AIJ na Universidade de São Paulo, e relataram o caso de 1 destes pacientes (0,14%) que teve diagnóstico de AIJ sistêmica e DC concomitantemente.

Por outro lado, Koehne VB *et al* realizaram estudo em 190 crianças e adultos com doenças reumatológicas em Minas Gerais com dosagem de IgA e IgG AGA, EMA, mas sua presença não comprovou DC nestes pacientes. <sup>6</sup> Recentemente no Irã, Moghtaderi *et al* <sup>60</sup> avaliaram 53 crianças com AIJ através da dosagem de IgA tTG. Apenas 1 criança (1.8%) teve este exame positivo e a biópsia duodenal foi normal, afastando o diagnóstico de DC.

Stoll ML *et al* dosaram IgA total e IgA tTG em 42 pacientes com AIJ no Texas, e apenas 1 apresentou IgA tTG positiva. A biópsia duodenal foi normal. <sup>13</sup> Apesar de controverso, alguns autores sugerem que o corticoide e outros imunossupressores, principalmente se em altas doses, podem reduzir a produção de autoanticorpos na DC. <sup>6</sup>

Alguns estudos sugerem que AIJ e outras doenças autoimunes podem ser mais prevalentes em pacientes com DC e parentes de primeiro grau, o que pode indicar uma mesma susceptibilidade genética. <sup>5,61</sup> Gheita TA *et al* estudaram 60 crianças com doenças reumatológicas no Cairo, sendo 42 com AIJ, e destas, 12 com o subtipo ARE. A dosagem de IgA tTG era presente em 53,3% pacientes com AIJ (principalmente a forma sistêmica), 50%

daqueles com o subtipo ARE e 20% em controles saudáveis. A presença do IgA tTG foi relacionada aos pacientes que tinham menor IMC, maior atividade de doença e linfocitose no hemograma. Houve diferença na positividade da sorologia em pacientes com AIJ e nos controles, com maior prevalência nos primeiros. A exata frequência da coexistência de DC e diferentes doenças reumatológicas ainda não é conhecida devido a apresentação atípica e prevalência subestimada da DC.<sup>5</sup> A associação de DC e Artrite psoriásica e ARE já foi relatada<sup>5,62</sup>.

A utilização de IgA tTG para triagem de DC em crianças com AIJ é uma possibilidade. A forma silenciosa da DC é frequente em crianças com doenças reumatológicas, e a atividade da AIJ parece estar mais associada a um maior risco de desenvolvimento de DC, principalmente se houver linfocitose no hemograma.<sup>5</sup>

Os linfócitos citotóxicos são ativados na mucosa intestinal de crianças com AIJ e sintomas gastrointestinais. Mais estudos são necessários para confirmar se essa ativação tem significado na patogênese da AIJ. Doses altas de imunossuppressores reduzem estes linfócitos na sinóvia e pode ser que um efeito similar ocorra no intestino.<sup>14</sup> Arvonen *et al* correlacionam a presença de IELs na AIJ com DC, através de evidências de ativação anormal destes na mucosa duodenal e ileal em crianças com AIJ. O significado clínico segue controverso, mas esta ativação não é explicada pelo tratamento ou pela longa duração da doença. Ocorre uma reação similar na DC, favorecendo a ideia de que fatores luminiais, possivelmente nutricionais, podem estar envolvidos na patogênese da ativação dos IELs nestes pacientes.<sup>14</sup> São necessários mais estudos para caracterizar ao certo quais fatores induzem a ativação citotóxica dos linfócitos na mucosa intestinal dos pacientes com AIJ, descobrindo assim sua patogênese.

No Brasil, Robazzi TC *et al* estudaram 53 pacientes com AIJ. Um paciente com a forma sistêmica da AIJ apresentou IgA tTG de 130 U/ml. A biópsia duodenal comprovou atrofia vilositária e hiperplasia de criptas. A prevalência de DC neste estudo foi de 1,9%, similar a outros estudos internacionais.<sup>63</sup>

Os mesmos autores demonstraram a confirmação de DC em 1 paciente com AIJ assintomático, através de biópsia duodenal e positividade para IgA t-TG (1.9%), prevalência esta similar a outros estudos que estudaram esta associação.<sup>63</sup>

Deve-se estar atento ao fato de que crianças com AIJ podem ter baixa estatura e dificuldade de crescimento, artrite, sintomas gastrointestinais e puberdade atrasada por diversos motivos, incluindo a própria doença, medicações utilizadas no tratamento (como corticoides, drogas modificadoras de doença e biológicos), ou por outra doença primária, como por exemplo, a DC. Como já foi dito anteriormente, ainda não há consenso na literatura

sobre a triagem de DC em crianças com AIJ, mas o estudo de Robazzi et al também leva a hipótese de que esta é uma proposta importante, pois a DC pode muitas vezes ser silenciosa.<sup>63</sup>

Skrabl-Baumgartner *et al*<sup>64</sup> realizaram na Áustria o primeiro estudo de genotipagem de HLA como exame de triagem para DC em crianças com AIJ. Foram avaliadas 95 crianças com AIJ e 110 controles (crianças submetidas a pequenas intervenções cirúrgicas) entre janeiro de 2007 e dezembro de 2014. Vinte e seis pacientes (27,4%) apresentavam genótipo de risco: 1 paciente homozigoto para DQ 2.5, 3 DQ8 positivo e 2 DQ2.2 positivo. Nenhum foi heterozigoto DQ2.5/DQ8. Todos os pacientes com anticorpos positivos para DC tinham o genótipo HLADQ2.5. Trinta e um dos 110 controles foram positivos para o genótipo de risco, sendo 2 homozigoto DQ2.5, 14 heterozigoto DQ2.5, 6 DQ8 positivo e 9 DQ2.2 positivo. Nenhum foi heterozigoto DQ2.5/DQ8. Pacientes com AIJ apresentaram o genótipo de maior risco DQ2.5 comparado a controles (80,8% vs 51,5%), enquanto o genótipo de menor risco DQ2.2 foi mais encontrado em controles comparado a pacientes (29% vs 7,7%). A prevalência de DC neste estudo foi de 4,2%, maior do que em controles e 14 vezes maior que a prevalência de 0.3% encontrada na população geral desta área geográfica.

## 2. JUSTIFICATIVA

Evidências atuais sugerem que a DC é muito mais comum do que se imaginava anteriormente <sup>65</sup>. Tem frequência estimada em 0,75% (1:133) na população dos Estados Unidos, similar à estimativa europeia <sup>61</sup>. É distribuída universalmente, acomete todas as etnias, sendo uma das doenças genéticas mais frequentes, com prevalência média na população mundial de 1-2% <sup>17</sup>. Estudos de triagem com testes sorológicos sensíveis mostram uma prevalência aumentada de DC em crianças saudáveis e adultos<sup>10</sup>. No Brasil, a prevalência média foi estimada entre 0,1 a 0,6% (1/273 e 1/1000), variando de acordo com a população estudada <sup>6</sup>.

A DC é considerada uma doença multissistêmica. A forma clássica de apresentação, com diarreia e síndrome de má absorção, anteriormente a principal forma de apresentação clínica em crianças, está decrescendo proporcionalmente, e a forma atípica, com sintomas predominantemente extraintestinais, está sendo diagnosticada com mais frequência. Isto se deve provavelmente à maior preocupação com a doença, introdução de testes sorológicos de maior acurácia e aumento do número de diagnósticos precoces <sup>32</sup>. Existe uma forte influência genética que predispõe à DC, envolvendo genes HLA (DQ2 e DQ8) e não-HLA<sup>18</sup>. Estes marcadores genéticos são positivos em 90-95% dos casos <sup>17</sup>.

Crianças com AIJ podem desenvolver sintomas gastrointestinais e dificuldade de crescimento devido à própria doença ou como complicações do seu tratamento. Além disso, alguns estudos mostram que doenças gastrointestinais primárias como a DC podem estar associadas a diferentes doenças autoimunes, entre as quais a AIJ <sup>12</sup>.

Embora não haja consenso na literatura sobre a triagem de rotina para DC em pacientes com AIJ <sup>63</sup>, alguns estudos nos alertam sobre a importância destes testes sorológicos de triagem principalmente em casos assintomáticos.<sup>63</sup>

Considerando a associação já conhecida entre doenças autoimunes e uma maior prevalência de DC em grupos de risco (Diabetes Tipo 1; Síndromes de Down, Turner e Williams; Deficiência de Imunoglobulina A; Tireoidite Autoimune e parentes em primeiro grau de pacientes com DC confirmada) em relação à população geral <sup>7</sup> e em função do crescimento da importância de formas silenciosas e atípicas da DC, o objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de marcadores genéticos e imunológicos para DC em crianças e adolescentes com AIJ.

A hipótese do presente estudo é que haja um sub diagnóstico desta doença em pacientes com AIJ, seja por formas atípicas, formas silenciosas, ou por manifestações intestinais, que



poderiam ser confundidas com complicações do próprio tratamento da AIJ. Caso o diagnóstico de DC seja realizado, como diagnóstico diferencial ou associado a AIJ, abriria-se uma nova perspectiva terapêutica através de mudanças dietéticas, e não somente com o uso crônico de medicamentos, o que poderia melhorar a qualidade de vida do paciente e suas famílias.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

Analisar a frequência de IgA antitransglutaminase tecidual e HLA-DQ em crianças com Artrite Idiopática Juvenil com ou sem sintomas intestinais e extra intestinais atendidas no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)-UERJ e IPPMG-UFRJ.

#### 3.2. Objetivos específicos

- a) descrever as características sócio demográficas na amostra: idade, sexo, cor da pele, história familiar de doença autoimune;
- b) descrever a frequência de subtipos de AIJ na amostra;
- c) descrever a presença de sintomas típicos e atípicos de DC;
- d) comparar entre pacientes com AIJ e grupo controle, a frequência de marcadores genéticos de DC;
- e) analisar a associação entre marcadores genéticos e a presença de sintomas de DC;
- f) analisar entre pacientes com AIJ e grupo controle, a frequência de marcadores imunológicos de DC.

## 4. PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1. Desenho do estudo

Estudo descritivo transversal analítico.

### 4.2. Contexto

O estudo foi realizado no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (NESA-UERJ). Este é um hospital universitário que faz parte da rede estadual de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), e atende a pacientes oriundos principalmente do Município do Rio de Janeiro e da Região Metropolitana do Estado do Rio de Janeiro.

A população estudada é composta por crianças e adolescentes matriculadas neste mesmo hospital. Também participaram do estudo pacientes matriculados no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG- UFRJ), devido à impossibilidade de captação de todos os pacientes com AIJ no primeiro centro. Este é um hospital universitário que atende pacientes da faixa etária pediátrica oriunda do Estado do Rio de Janeiro e outros estados do Brasil, em sua maioria pertencentes ao sudeste.

Os controles foram captados entre doadores de medula óssea cadastrados no Banco de Sangue do Hospital Pedro Ernesto (HUPE). Este centro faz parte do Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME). Este centro também aceita doações de sangue.

Optou-se por utilizar como controles os doadores de medula óssea pois nestes casos já é coletado o HLA dos mesmos para estudo de compatibilidade.

#### 4.3. População e amostra

Foram incluídas por amostragem de conveniência crianças e adolescentes matriculados no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do NESA-UERJ e IPPMG-UFRJ com diagnóstico de AIJ<sup>14</sup> atendidos entre janeiro de 2015 e agosto de 2017 de forma consecutiva.

Os controles foram captados na proporção de 1:1 em relação aos pacientes entre doadores de medula óssea que compareceram ao Banco de Sangue do HUPE às segundas, quartas e quintas-feiras de 8:00 às 13:00h, entre outubro de 2017 e janeiro de 2018. Estes eram adultos, de ambos os sexos, na faixa etária entre 18 e 55 anos, sem diagnóstico prévio de doença autoimune através da ficha clínica. A amostra foi por conveniência de acordo com aqueles que aceitaram assinar o termo de consentimento e coletar amostras de sangue.

#### 4.4. Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes incluídos no estudo foram crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos completos, de acordo com a definição da OMS (Organização Mundial da Saúde) e que preenchem critérios da *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) para AIJ.<sup>14</sup>

Foram excluídas aquelas abaixo de 5 anos devido à dificuldade na coleta de sangue e pacientes acima de 20 anos, por não serem mais considerados adolescentes e aquelas com diagnóstico ainda não definido de AIJ, pacientes que se recusaram a assinar o TCLE ou proceder à coleta de sangue.

Em relação aos controles, foram excluídos aqueles com doença autoimune além de outras patologias específicas que contraindicam a doação de medula óssea, além daqueles já cadastrados no REDOME, pois neste caso o HLA já havia sido realizado. O cadastro não podia ser cruzado com de outros centros (como Hemorio, por exemplo).

Alguns indivíduos que compareceram ao local foram informados sobre o estudo, mas não aceitaram ser doadores de medula óssea. Desta forma, não foi possível sua inclusão na pesquisa.

#### 4.5. **Análise laboratorial**

##### 4.5.1. HLADQB1 e DQA1

O HLA – DQB1 e DQA1 é um exame realizado por amplificação de genes com iniciadores para éxons 2 para o locus e reação em cadeia polimerase (PCR), hibridização com oligonucleotídeos sequência específica e tipificação por citometria de fluxo (PCR-SSO ONE LAMBDA). (One Lambda Inc., Canoga Park, CA, EUA)

O teste PCR-SSO ONE LAMBDA utiliza sondas de oligonucleotídeos de sequência específica (SSO), fixos em microesferas para identificação de alelos de HLA em amostras de DNA genômico, amplificadas através de PCR e posterior hibridização. A análise é realizada em citômetro de fluxo, utilizando o analisador de fluxo Luminex. O Analisador Luminex identifica a intensidade de fluorescência (FI) em cada microesfera. O software de análise que acompanha o teste auxilia na determinação de genotipagem da amostra de DNA. Cada Kit de teste para tipagem de determinado locus contém representantes de todos os grupos alélicos e de especificidades em média resolução encontrados até o momento, sendo constantemente atualizados à medida que novos alelos são descobertos. O conjunto de microesferas marcadas com fluorescência transporta, em sua superfície, sondas únicas de oligonucleotídeos de sequência específica para os alelos HLA. Cada mistura de microesferas possui um controle positivo e negativo, neutralizando possíveis alterações em quantidade e eficiência de reação.

##### 4.5.2. IgA antitransglutaminase e IgA total

O exame de IgA antitransglutaminase tecidual (*Euroimmun, Luebeck, Germany*) foi realizado pelo método de enzimoimunoensaio (ELISA). Os anticorpos contra a transglutaminase tissular (tTG) presentes no soro ligam-se ao antígeno absorvido no fundo da microplaca. Posteriormente, incubou-se com anticorpos anti IgA humanos conjugados com peroxidase. Acrescentou-se o substrato tetrametilbencidina (TMB) em presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que ao ser degradada pela peroxidase dá lugar a um produto de cor azul. A reação enzimática é detida com uma solução de ácido sulfúrico e a formação do produto mede 450nm. A concentração dos anticorpos na amostra é proporcional à absorção do produto de reação. Amostras com concentrações superiores a 20 RU/ml devem ser consideradas positivas.

O exame de IgA total (*Euroimmun, Luebeck, Germany*) foi realizado por método de Elia no aparelho *Immunocapda* seguinte forma: o autoantígeno a ser testado encontra-se acoplado por ligação covalente à fase sólida Elia (poço). Ele reage com os autoanticorpos específicos contidos na amostra do soro do paciente. Após os anticorpos não específicos terem sido eliminados através de lavagem, são adicionados anticorpos anti-imunoglobulina conjugados com uma enzima (beta-galactosidase). Após incubação, os anticorpos não ligados são eliminados através da lavagem. O substrato da enzima, contido na solução reveladora (*Development*), é adicionado ao meio reacional e então aguarda-se um período de incubação. Em seguida, a reação é interrompida pela adição de solução Stop e fluorescência do eluato é medida. Quanto mais elevado o valor da fluorescência, maior é a quantidade de autoanticorpos específicos daquela amostra. Para se quantificar essa amostra, os resultados da fluorescência medidos em unidade de resposta são comparados com a curva de calibração armazenada no equipamento. O sangue para realização deste estudo foi coletado em tubo de bioquímica, em 3 a 5 ml, e pode ser mantido em geladeira a 2-8 graus Celsius por até 1 semana, ou congelado em freezer a -20 graus por até 1 mês. Os valores de referência foram os seguintes: em crianças até 1 ano até 110mg/dL; crianças acima de 1 ano de 15 à 250 mg/dL; e em adultos: 70-400mg/dL. Para definir deficiência de IgA são considerados valores menores que 7mg/dL.

#### 4.6. Procedimentos

Os pacientes foram agendados para o mesmo dia da pesquisa, e a consulta era realizada normalmente nos moldes de anamnese e exame físico de pediatria e reumatologia pediátrica. Seguindo-se à consulta, os principais objetivos e procedimentos da pesquisa eram explicados ao paciente e/ou seu responsável, e em seguida assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – APÊNDICE D) e/ou termo de assentimento (APÊNDICE E).

Após esta etapa, iniciou-se entrevista através de ficha clínica (APÊNDICE B) contendo questões acerca da presença de sintomas gastrointestinais e extraintestinais de DC. As perguntas foram realizadas pelo pesquisador principal, com explicações detalhadas sobre os sintomas. Crianças e adolescentes responderam com ajuda dos responsáveis. O tempo de doença e a história familiar foram respondidos pelos responsáveis. O subtipo de doença, medicações em uso e já utilizadas e sintomas típicos ou atípicos foram respondidas pelos responsáveis e também objeto de revisão de prontuário.

Os controles foram recrutados no Banco de Sangue do HUPE por alunos de iniciação científica graduandos da UERJ previamente treinados para este fim. Quando um indivíduo optava por realizar cadastro como doador de medula óssea, após informações sobre o procedimento dadas pelo enfermeiro capacitado para tal, caso este fosse elegível como doador de medula óssea procedia-se a apresentação da pesquisa pelo pesquisador auxiliar. Era informada a importância de participar como controle para benefício deste estudo para a sociedade. Foi informado que os resultados destes exames seriam fornecidos posteriormente através de contato telefônico e, caso o anticorpo fosse positivo, o paciente seria encaminhado ao ambulatório de gastroenterologia para investigação.

#### 4.7. **Coleta de HLA-DQ, IgA tTG e IgA total**

##### 4.7.1. Pacientes

O próprio pesquisador ou enfermeiro previamente treinado coleta RAM 10ml de sangue, sendo 5ml no tubo EDTA (para amplificação do HLA-DQB1 e DQA1) e 5ml no tubo gel (IgA antitransglutaminase e IgA total). Este material era transportado em isopor, em menos de 2 horas pelo próprio pesquisador principal para o Laboratório Cápsula, pertencente ao Complexo da Policlínica Piquet Carneiro (PCC), onde foi realizado o cadastro e entrega das amostras. O biólogo que recebeu o material realizou a centrifugação do soro (tubo gel) que ocorria neste mesmo laboratório, e logo após foi transportado junto com o tubo EDTA intacto por um biólogo do Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (HLA). O soro centrifugado foi armazenado no congelador reservado para o projeto, e o procedimento de extração de DNA realizado por profissional treinado também do Laboratório HLA.

##### 4.7.2. Controles

Foram coletados 1 tubo de sangue EDTA 5ml (para o HLA) e 1 tubo gel 5 ml para IgA tTG e IgA total. Os pesquisadores entregavam o tubo gel para o biólogo de plantão no banco de sangue, que procedia à centrifugação do mesmo e armazenamento no freezer em prateleira

do projeto. O tubo EDTA foi armazenado na geladeira e entregue no máximo até a semana seguinte ao HLA, sob os termos do procedimento de cadastrados do REDOME.

#### 4.8. **Variáveis do estudo**

##### 4.8.1. Subtipos de AIJ

Para fins de análise, os pacientes com AIJ foram divididos em 4 subtipos, de acordo com Kwon *et al* :<sup>66</sup>

- a) Forma poliarticular FR negativo e oligoarticular;
- b) Poliarticular FR positivo;
- c) Sistêmicos;
- d) ARE e artrite psoriásica.

#### 4.9. **Sintomas de doença celíaca: gastrointestinais e extraintestinais**

Foram considerados como sintomas gastrointestinais de DC, a resposta positiva na ficha clínica (apêndices B e C): vômito, diarreia, dispepsia, anorexia, distensão, cólicas e constipação.

Em relação aos sintomas extraintestinais, foram considerados os seguintes: anemia não responsiva a ferro, parestesia, enxaqueca, ansiedade, depressão, dificuldade de ganho ponderal, dificuldade de crescimento e emagrecimento.

#### 4.10. **Marcador imunológico de DC**

Foram considerados como positivos aqueles com valores de IgA tTG acima de 20RU/ml.



#### 4.11. **Marcador genético de DC**

As mutações genéticas HLA-DQ com risco para DC foram as seguintes, em ordem decrescente (maior risco para menor risco): DQ2.5 em homozigose, DQ2.5 em heterozigose, DQ8 em homozigose, DQ8 em heterozigose, DQ2.2 em homozigose e DQ2.2 em heterozigose.

#### 4.12. **História familiar para doença autoimune**

Foi definida pela resposta positiva na ficha clínica (anexos C e D) a presença de qualquer das seguintes patologias: Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Espondilite Anquilosante, Febre Reumática, Arterite de Takayasu, psoríase, DM1, hipotireoidismo, hipertireoidismo, doença inflamatória intestinal e doença celíaca em parentes de primeiro, segundo ou terceiro grau.

#### 4.13. **Idade**

Para fins de comparação entre os grupos de pacientes e controles, a idade foi expressa como somatória de anos/ grupo e suas respectivas medianas (analisadas através do teste de Kruskal-Wallis).

#### 4.14. **Tempo de doença (AIJ)**

O tempo de doença foi avaliado em meses no grupo de pacientes através do teste de Kruskal-Wallis, e foi calculada a mediana da mesma. Foi definida como tempo transcorrido entre a data da entrevista e a data do início dos sintomas de AIJ.

#### 4.15. Cor da pele

A cor da pele em pacientes e controles foi auto-referida.

#### 4.16. Análise e processamento dos dados

Os dados coletados foram arquivados em planilhas EXCEL e analisados pelo aplicativo *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* para Windows, versão 20.0. Foram calculadas a distribuição de frequências para variáveis categóricas e média e medidas de tendência central para variáveis contínuas. As associações entre as variáveis do estudo (sexo, idade de diagnóstico de AIJ, subtipo, presença de sintomas intestinais ou extra intestinais, ou ausência de sintomas, presença de IgA tTG ou alelos HLA-DQ2 ou DQ8) foram avaliadas através do teste do qui-quadrado ou Teste T-Fischer utilizando Odds Ratio (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Quando a distribuição de valores não foi homogênea, foi feita comparação através de ANOVA com o teste Klustrall-Walls, para avaliar utilização de mediana x média.

#### 4.17. Aspectos Éticos

Os pacientes foram informados sobre o objetivo da pesquisa e tiveram a opção de participar ou não no projeto. Ao optar em participar, o responsável legal ou adolescente acima de 18 anos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no qual concordavam em responder às perguntas da ficha clínica e posterior coleta de exames laboratoriais. Adolescentes entre 12 e 17 anos assinaram o termo de Assentimento. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UERJ com aprovação em 10/06/2015 (ANEXO B).

Os controles com resultados de IgAtTG positivo foram contatados via telefone e encaminhados ao ambulatório de gastroenterologia para acompanhamento. Os pacientes com HLA DQ2 ou DQ8 positivos, mas IgA tTG negativo, seguirão acompanhamento no ambulatório de reumatologia, com atenção redobrada a qualquer sintoma para doença celíaca, tanto intestinais quanto extra intestinais

#### 4.18. Orçamento

Foram utilizados recursos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) (processo E 17/2012, Prêmio Jovem Cientista de Nosso Estado – Orientador Prof. Fábio Kuschnir) para a compra dos kits IgA antitransglutaminase (*Euroimmun*). O IgA total foi dosado através de convênio do HLA com laboratório Bronstein.

A amplificação de HLA DQ2 e DQ8 foi realizada através de parceria com o Laboratório HLA. Recursos pessoais também foram utilizados no pagamento de enfermeiros para auxílio nas coletas de sangue.

## 5. RESULTADOS

Foram avaliadas 60 crianças e adolescentes com AIJ, sendo três excluídos por não ter sido possível a dosagem de IgAtTG, perfazendo um total final de 57 pacientes. De um total de 84 controles, 13 foram excluídos por amostra insuficiente para IgA tTG ou HLA-DQ, e 71 tiveram seus dados analisados.

Em relação ao sexo, 29 pacientes (50,8 %) eram do sexo feminino e 28 (49,2%) masculino, enquanto que entre os controles esta distribuição foi de 54 (76,0) e 17 (24,0%), respectivamente. A frequência do sexo feminino foi significativamente maior entre os controles [3,06; IC95%:1,44-6,51], enquanto não houve diferença significativa na distribuição de acordo com a cor da pele/etnicidade entre pacientes e controles. A idade apresentou valor total de 718 anos (5 até 19 anos; mediana 13) e 2021 (18 até 55 anos, mediana 27) respectivamente entre pacientes e controles ( $p < 0,05$ ) (TABELA 2).

A frequência de história familiar para doença autoimune foi significativamente mais elevada entre pacientes do que em controles [OR:2,64;IC95%:1,27-5,46;  $p=0,013$ ] (TABELA 2).

Tabela 2 - Características sócio-demográficas e clínicas da amostra – RJ 2015-2017

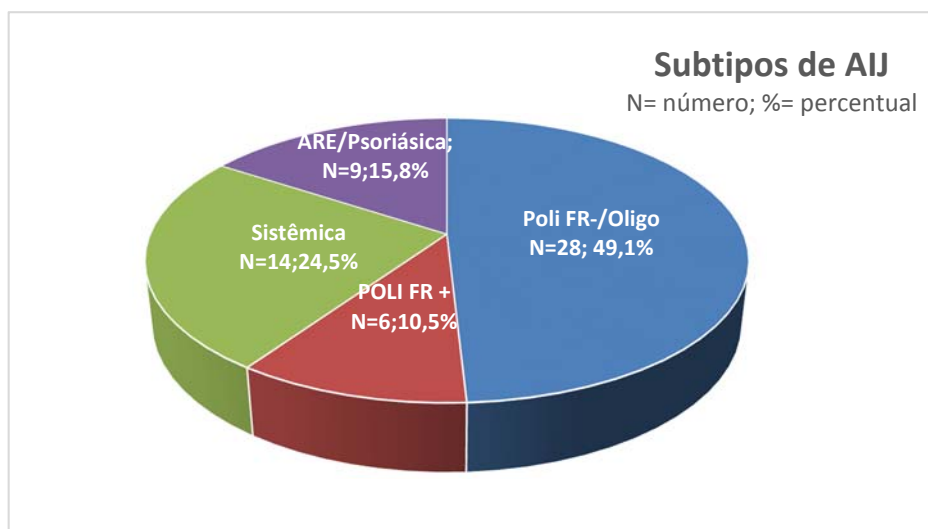
| Variáveis            | Pacientes |        | Controles |         | OR   | IC 95%    | P      |
|----------------------|-----------|--------|-----------|---------|------|-----------|--------|
|                      | n = 57    | n (%)  | n = 71    | n (%)   |      |           |        |
| <b>SEXO</b>          |           |        |           |         |      |           |        |
| <b>F</b>             | 29        | (50,9) | 54        | (76,0)  | 3,06 | 1,44-6,51 | <0,01* |
| <b>M</b>             | 28        | (49,1) | 17        | (24,0)  |      |           |        |
| <b>Cor da pele</b>   |           |        |           |         |      |           |        |
| <b>B</b>             | 26        | (45,5) | 37        | (52,1)  | 0,64 |           | 0,42** |
| <b>N</b>             | 12        | (21,0) | 13        | (18,3)  |      |           |        |
| <b>P</b>             | 19        | (33,4) | 21        | (29,6)  |      |           |        |
| <b>Idade</b>         |           |        |           |         |      |           |        |
| <b>Total em anos</b> | 718       | (5-19) | 2021      | (18-55) |      |           | <0,05¶ |
| <b>Mediana</b>       | 13        |        | 27        |         |      |           |        |
| <b>HF</b>            |           |        |           |         |      |           |        |
| <b>sim</b>           | 30        | (52,7) | 21        | (29,6)  | 2,64 | 1,27-5,46 | 0,013* |
| <b>não</b>           | 27        | (47,3) | 50        | (70,4)  |      |           |        |

OR=Odds ratio, IC 95%: intervalo de confiança de 95%, F= feminino, M= masculino; B=branco, P= pardo, N=negro; HF: história familiar de autoimunidade; \* \* Teste exato de Fisher; \*\* Teste X<sup>2</sup> de tendência linear; ¶ Teste de Kruskal-Wallis

Fonte: Maliki AD et al, 2018

A distribuição dos pacientes com AIJ de acordo com os subtipos da doença é demonstrada no GRÁFICO 1. Cerca da metade (n=28;49,1%) pertencia ao subtipo Poliarticular FR negativo e oligoarticular.

Gráfico 1 - Distribuição dos subtipos de AIJ na amostra



Legenda: ARE: Artrite relacionada a entesite; Poli FR +: artrite poliarticular Fator Reumatoide positivo; Poli FR -: artrite poliarticular Fator Reumatoide negativo; Oligo: artrite oligoarticular.

Fonte: Maliki AD et al, 2018

A tabela 2 demonstra a frequência de sexo, cor da pele, idade e tempo de doença de acordo com os subtipos de AIJ. Não foram encontradas diferenças significativas na distribuição destas variáveis entre os subgrupos da doença.

Tabela 3 - Distribuição das características gerais da amostra de acordo com o subtipo de AIJ-RJ 2015-17

| Tipo de AIJ                       | TIPO 1 |        | TIPO 2 |        | TIPO 3 |        | TIPO 4 |        | <i>p</i> |
|-----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|
| Variáveis                         | n      | (%)    | n      | (%)    | n      | (%)    | n      | (%)    |          |
| <b>SEXO</b>                       |        |        |        |        |        |        |        |        |          |
| <b>F</b>                          | 14     | (50)   | 5      | (83,3) | 8      | (57,2) | 2      | (22,2) | 0,84*    |
| <b>M</b>                          | 14     | (50)   | 1      | (16,7) | 6      | 42,8   | 7      | (77,8) |          |
| <b>Cor da pele</b>                |        |        |        |        |        |        |        |        |          |
| <b>B</b>                          | 15     | (53,5) | 4      | (66,7) | 6      | (43)   | 1      | (11,1) | 0,28**   |
| <b>N</b>                          | 6      | (21,5) | 0      | (0,0)  | 4      | (28,5) | 2      | (21,0) | 0,70*    |
| <b>P</b>                          | 7      | (25)   | 2      | (33,3) | 4      | (28,5) | 6      | (67)   | 0,36*    |
| <b>Idade (em anos)</b>            |        |        |        |        |        |        |        |        |          |
| <b>Variação</b>                   | 5-19   |        | 12-18a |        | 5-19   |        | 11-18  |        | 0,12¶    |
| <b>Mediana</b>                    | 10,5   |        | 14     |        | 11     |        | 15     |        |          |
| <b>Tempo de doença (em meses)</b> |        |        |        |        |        |        |        |        |          |
| <b>Variação</b>                   | 6-197  |        | 20-168 |        | 2-166  |        | 6-96   |        | 0,64¶    |
| <b>Mediana</b>                    | 61     |        | 79,5   |        | 49     |        | 38     |        |          |

Legenda: AIJ=Artrite idiopática Juvenil; Tipo 1:Forma poliarticular FR (-) e oligoarticular, Tipo 2: Poliarticular FR (+), Tipo 3: Sistêmico, Tipo 4: ARE e artrite psoriásica; F= feminino, M= masculino; B=branco, P= pardo, N=negro; \* Teste exato de Fisher; \*\* Teste X<sup>2</sup> de tendência linear; ¶ Teste de Kruskal-Wallis  
 Fonte: Maliki AD et al, 2018

A tabela 3 mostra a distribuição dos sintomas gastrointestinais clássicos de DC, entre pacientes e o grupo controle. As frequências de anorexia, dor abdominal e vômitos foram significativamente maiores entre os pacientes do que entre os controles. Do mesmo modo, em relação à frequência de sintomas extra intestinais, não clássicos, observou-se uma frequência significativamente maior de astenia, anemia e dormência entre os pacientes do que entre os controles (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição da frequência de sintomas gastrointestinais na amostra – RJ 2015-2018

| Sintomas             | AIJ |      | Controles |      | OR   | IC 95%     | P*    |
|----------------------|-----|------|-----------|------|------|------------|-------|
|                      | n   | (%)  | n         | %    |      |            |       |
| <b>Anorexia</b>      |     |      |           |      |      |            |       |
| Sim                  | 11  | 19,3 | 3         | 4,4  | 5,42 | 1,43-20,50 | 0,015 |
| não                  | 46  | 80,7 | 68        | 95,6 |      |            |       |
| <b>Dor abdominal</b> |     |      |           |      |      |            |       |
| Sim                  | 12  | 17,5 | 4         | 5,7  | 4,46 | 1,35-14,7  | 0,018 |
| não                  | 45  | 82,5 | 67        | 94,3 |      |            |       |
| <b>Vômitos</b>       |     |      |           |      |      |            |       |
| Sim                  | 8   | 12,3 | 2         | 2,9  | 5,63 | 1,14-27,68 | 0,043 |
| não                  | 49  | 87,7 | 69        | 97,1 |      |            |       |
| <b>Constipação</b>   |     |      |           |      |      |            |       |
| Sim                  | 13  | 22,8 | 14        | 19,8 | 1,20 | 0,51-2,81  | 0,67  |
| não                  | 44  | 77,2 | 57        | 80,2 |      |            |       |
| <b>Dispepsia</b>     |     |      |           |      |      |            |       |
| Sim                  | 10  | 17,5 | 13        | 18,4 | 0,94 | 0,33-2,58  | 0,54  |
| não                  | 47  | 82,5 | 58        |      |      |            |       |
| <b>Náusea</b>        |     |      |           |      |      |            |       |
| Sim                  | 8   | 14,0 | 11        | 15,5 | 0,89 | 0,28-2,65  | 0,51  |
| não                  | 49  | 86,0 | 60        | 84,5 |      |            |       |
| <b>Distensão</b>     |     |      |           |      |      |            |       |
| Sim                  | 5   | 8,8  | 7         | 9,9  | 0,87 | 0,26-2,93  | 0,92  |
| não                  | 52  | 91,2 | 64        | 90,1 |      |            |       |
| <b>Diarreia</b>      |     |      |           |      |      |            |       |
| Sim                  | 4   | 7,0  | 5         | 7,0  | 0,99 | 0,25-3,54  | 0,73  |
| não                  | 53  | 93,0 | 66        | 93,0 |      |            |       |

Legenda: AIJ=Artrite idiopática Juvenil; \* Teste exato Fisher; OR=Oddsratio, IC 95%: intervalo de confiança de 95%,

Fonte: Maliki AD, 2018



Tabela 5 - Distribuição da frequência de sintomas extraintestinais na amostra – RJ 2015-2018

| Sintomas                      | AIJ |      | Controles |      | OR   | IC 95%     | p      |
|-------------------------------|-----|------|-----------|------|------|------------|--------|
|                               | N   | %    | N         | %    |      |            |        |
| Astenia                       |     |      |           |      |      |            |        |
| Sim                           | 10  | 17,5 | 3         | 4,4  | 4,82 | 1,25-18,4  | 0,028  |
| não                           | 47  | 82,5 | 68        | 95,6 |      |            |        |
| Anemia                        |     |      |           |      |      |            |        |
| Sim                           | 12  | 21,0 | 1         | 1,5  | 18,6 | 2,34-148,5 | 0,0002 |
| não                           | 45  | 79,0 | 70        | 98,5 |      |            |        |
| Parestesia                    |     |      |           |      |      |            |        |
| Sim                           | 12  | 21,0 | 5         | 7,0  | 3,52 | 1,16-10,6  | 0,019  |
| não                           | 45  | 79,0 | 66        | 93,0 |      |            |        |
| Emagrecimento                 |     |      |           |      |      |            |        |
| Sim                           | 0   | 0,0  | 3         | 4,4  | 0    | indefinido | 0,16   |
| não                           | 57  | 100  | 68        | 95,6 |      |            |        |
| Dificuldade de ganho ponderal |     |      |           |      |      |            |        |
| Sim                           | 10  | 17,6 | 5         | 7,0  | 2,80 | 0,80-11,9  | 0,059  |
| não                           | 47  | 82,4 | 66        | 93,0 |      |            |        |
| Enxaqueca                     |     |      |           |      |      |            |        |
| Sim                           | 13  | 22,8 | 10        | 14,1 | 1,80 | 0,65-5,02  | 0,14   |
| não                           | 44  | 77,2 | 61        | 85,9 |      |            |        |
| Ansiedade                     |     |      |           |      |      |            |        |
| Sim                           | 0   | 0    | 1         | 1,5  | 0    | indefinido | 0,55   |
| não                           | 57  | 100  | 70        | 98,5 |      |            |        |
| Depressão                     |     |      |           |      |      |            |        |
| Sim                           | 0   | 0    | 1         | 1,5  | 0    | indefinido | 0,55   |
| não                           | 57  | 100  | 70        | 98,5 |      |            |        |

Legenda: AIJ=Artrite idiopática Juvenil; \* Teste exato Fisher; OR=Odds ratio, IC 95%: intervalo de confiança de 95%; Indef: indefinido.

Fonte: Maliki AD, 2018

Em relação ao HLA-DQ, não ocorreu diferença na frequência dos genótipos principais de maior risco DQ2.5 (\*05:01~02:01) e DQ8 (03:01 ou 03:03~03:02) na amostra. A frequência de DQ2.5 em heterozigose em pacientes e controles foi de 10,5% e 11,2%, OR: 1,07, IC95% 0,30-4,03,  $p=1,00$  e de DQ8 foi de 21% x 18,4%, OR: 0,87, IC 95%: 0,33-2,31,

$p=0,82$ . Entretanto, a frequência de heterozigose de DQ2.2 foi significativamente menor entre os pacientes [14% x 30,9%, OR=2,63, IC 95%: 1,00-7,50;  $p=0,024$ ] (Tabela 6).

A distribuição da frequência de todos os alelos HLA-DQ na amostra está descrita na Tabela A1.

Tabela 6 - Frequência de HLA DQ2.2, DQ.2.5 e DQ8 na amostra – RJ 2015-2018

| TIPO HLA-DQ          | AIJ |      | Controles |      | OR   | IC 95%    | $p^*$ |
|----------------------|-----|------|-----------|------|------|-----------|-------|
|                      | N   | %    | N         | %    |      |           |       |
| DQ2.2                |     |      |           |      |      |           |       |
| Heterozigose         |     |      |           |      |      |           |       |
| Sim                  | 8   | 14,0 | 22        | 30,9 | 2,63 | 1,00-7,50 | 0,024 |
| não                  | 47  | 82,5 | 49        | 69,1 |      |           |       |
| Homozigose           |     |      |           |      |      |           |       |
| 2                    | 3,5 | 0    | 0         |      |      |           |       |
| DQ2.5 (heterozigose) |     |      |           |      |      |           |       |
| sim                  | 6   | 10,5 | 8         | 11,2 | 1,07 | 0,30-4,03 | 1,00  |
| não                  | 51  | 89,5 | 63        | 88,8 |      |           |       |
| DQ8                  |     |      |           |      |      |           |       |
| Heterozigose         |     |      |           |      |      |           |       |
| Sim                  | 12  | 21,0 | 13        | 18,4 | 0,87 | 0,33-2,31 | 0,82  |
| não                  | 45  | 79,0 | 56        | 78,8 |      |           |       |
| Homozigose           |     |      |           |      |      |           |       |
| 0                    | 0   | 2    | 2,8       |      |      |           |       |

AIJ=Artrite idiopática Juvenil; \*Teste exato de Fisher; OR=Oddsratio, IC 95%: intervalo de confiança de 95%,

Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de sintomas gastrointestinais entre controles e pacientes em relação a todos alelos HLA-DQ (Apêndice A2).

Em relação à presença de sintomas extra intestinais, ocorreu uma frequência significativamente maior entre os controles da associação de dormência relacionada ao alelo B1\*03:01 [43 (39,8%) x 2 (11,7%),  $p=0,019$ ].

Entre os pacientes, houve uma frequência significativamente mais elevada da associação de anemia e os seguintes alelos: A1\*03:02 [2 (15,3%) x 1 (0,9%);  $p=0,028$ ], B1\*03:03 [2 (15,3%) x 1 (0,9%);  $p=0,028$ ] e B1\*06:01 [2 (15,3%) x 0 (0%);  $p=0,010$ ] e astenia x A1\*03:03 [6 (46,1%) x 17 (15,1%);  $p=0,014$ ].

A associação dos demais sintomas extra intestinais não apresentou diferença significativa entre os grupos de estudo e estão relacionados na Tabela A3.

Apenas um paciente apresentou deficiência de IgA total ( $<1,25\text{mg/ml}$ ), o que não ocorreu entre os controles. Em relação a IgA tTG, três controles mostraram níveis  $> 20$  RU/ml, entretanto não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à frequência deste marcador [OR=0,95; IC 95%: 0,91-1,00; p=0,25).

Os níveis de IgA tTG nestes indivíduos foram respectivamente de 26,8; 51,78 e 20,33 RU/ml. Sintomas intestinais (dispepsia, náusea, anorexia e diarreia) estavam presentes em dois deles, enquanto sintomas extra intestinais (dificuldade de ganho ponderal, anemia e enxaqueca) estiveram presentes nos três. Os alelos HLA detectados foram respectivamente: DQ2.2 e A1\*01:01~B1\*06; A1\*01:01~B1\*05:01 e A1\*01:01~B1\* 06 e por último DQ2.2 e A1\*02:01~B1\*06. Os controles foram encaminhados para o ambulatório de gastroenterologia para seguimento e investigação.

## 6. DISCUSSÃO

Na amostra deste estudo, a frequência de IgAtTG positiva foi de 1:42,6 participantes (casos e controles), correspondendo a prevalência de 2,34%, sendo exclusivamente encontrada entre os controles. Estes resultados não confirmam o diagnóstico de DC, já que para este fim seria necessária a realização de IgA anti-EMA e/ou biópsia duodenal.

Alguns estudos brasileiros avaliaram a prevalência de DC através da dosagem de IgAtTG com posterior dosagem de IgA anti-EMA e confirmação por biópsia duodenal. Em Curitiba, Pereira et al<sup>28</sup> encontraram prevalência de DC em 1:417. Em SP, Oliveira et al<sup>29</sup> encontraram 1,5% de positividade para IgAtTG, e a DC foi confirmada em 66,7% destes. A prevalência foi de 1/214. Em outro estudo em SP, realizado por Alencar et al<sup>30</sup>, a prevalência de DC foi de 1/286. Em Ribeirão Preto, um estudo realizado por Melo et al<sup>31</sup> encontrou prevalência de DC em 1:275. Todos estes estudos mostraram uma prevalência em conformidade com estudos europeus. No presente estudo, não foram realizados os procedimentos diagnósticos complementares, não permitindo a comparação com os estudos nacionais descritos anteriormente, entretanto a positividade para IgAtTG indica que a doença deve ser investigada.

Entre os pacientes com AIJ, independente do subtipo, não foi detectada positividade para IgAtTG. Existem diversos estudos analisando associação entre AIJ e DC através de diferentes marcadores imunológicos, porém seus resultados são controversos.

Na Itália, Alpigiani MG *et al*<sup>58</sup> avaliaram, durante 13 anos (entre 1992 e 2004), 108 crianças e adolescentes com AIJ, através da dosagem de IgA tTG e EMA. Estes exames eram realizados anualmente desde o primeiro ano de diagnóstico. Se houvesse positividade para qualquer um dos anticorpos, outro exame era coletado após 4 meses, e caso este fosse também positivo, a biópsia duodenal era indicada. A prevalência de DC associada ao diagnóstico de AIJ, de acordo com as dosagens de IgAtTG e EMA, foi de respectivamente 0,9% e 2,8% ao final do estudo. Estes estudos estão em concordância sugerindo aumento de prevalência de DC em pacientes com AIJ.

Michelin *et al*<sup>59</sup> avaliaram retrospectivamente, entre janeiro de 1983 e dezembro de 2010, 712 pacientes com AIJ na Universidade de São Paulo, e relataram o caso de um destes pacientes (0,14%) que teve diagnóstico de AIJ sistêmica e DC concomitantemente, com desfecho fatal.

Recentemente, no Irã, Moghtaderi *et al*<sup>60</sup> avaliaram 53 crianças com AIJ (26 meninas) entre 1.5 e 16 anos através da dosagem de IgA tTG. Apenas uma criança (1.8%) apresentou este exame positivo e a biópsia duodenal foi normal, afastando o diagnóstico de DC.

Em estudo similar ao nosso, Stoll ML *et al* dosaram IgA total e IgA tTG em 42 pacientes com AIJ no Texas, e apenas um apresentou IgA tTG positiva com biópsia duodenal normal.<sup>13</sup>

Gheita TA *et al* estudaram 42 crianças com AIJ no Cairo, e destas, 12 com o subtipo ARE. A dosagem de IgA tTG era presente em 53,3% pacientes com AIJ (principalmente a forma sistêmica), 50% daqueles com o subtipo ARE e 20% em controles saudáveis. Houve diferença na positividade da sorologia em pacientes com AIJ e nos controles, com maior prevalência nos primeiros. A exata frequência da coexistência de DC ainda não é conhecida devido a apresentação atípica e prevalência subestimada da DC.<sup>5</sup> A associação de DC e Artrite psoriásica e ARE já foi relatada<sup>5,62</sup>

No Brasil, Robazzi TC *et al* estudaram prevalência de IgAtTG em 53 pacientes com AIJ. Um paciente com a forma sistêmica, em remissão há 2 anos e sem sintomas gastrointestinais, apresentou IgA tTG de 130 U/ml. A biópsia duodenal comprovou atrofia vilositária e hiperplasia de criptas. A prevalência de DC neste estudo foi de 1,9%, similar a outros estudos internacionais.<sup>63</sup>

Coletivamente, estes estudos mostram que a prevalência de marcadores de DC em pacientes com AIJ é muito variável em diferentes populações. Entre as principais limitações observadas estão o número reduzido de pacientes e o uso de terapia medicamentosa imunossupressora, aspectos estes que também podem ter interferido em nossos resultados.

Oliveira<sup>29</sup>, em São Paulo, avaliou 3.000 doadores de sangue, sendo 1.500 do sexo feminino através da dosagem de IgAtTG, que foi positiva em 45 participantes, correspondendo a uma prevalência de 1.5%. Neste grupo, 21 (46,6%) concordaram em realizar biópsia de duodeno. A atrofia vilositária foi confirmada em 66.7% (14/21), e houve associação com sintomas gastrointestinais. Ao final, a prevalência de DC neste estudo foi de 1/214, semelhante àquela observada em estudos europeus.<sup>19</sup>

Em Ribeirão Preto, Melo *et al*<sup>1</sup> avaliaram, entre setembro de 2001 e outubro de 2002, 3.000 doadores de sangue, 1.500 mulheres, através da dosagem de IgA tTG e aqueles com exames positivos foram testados para IgA EMA. Foram encontrados 24 (0,8%) indivíduos com IgA tTG positivos e destes, 15 foram positivos e 9 negativos para IgA- EMA. A biópsia intestinal foi indicada em todos deste último grupo, porém apenas 13 concordaram com o

procedimento. Todos tinham alteração histológica para DC e a prevalência encontrada neste estudo foi de 1:275, sendo mais prevalente em caucasianos.

A prevalência da IgA tTG positiva nestes dois estudos brasileiros com grandes amostras de doares de sangue foi menor do que a obtida por nós (2,34%), o que pode ter ocorrido pela maior proporção de mulheres (1,8:1) em nossa amostra. De um modo geral, a prevalência de DC é maior em mulheres, sendo a proporção de 2-4:1 em relação a homens.<sup>21</sup> Como a proporção do sexo feminino entre os controles (3:1) foi significativamente maior do que entre os pacientes (1:1), este fato poderia justificar a maior positividade de IgAtTG entre os primeiros.

Não houve predomínio de etnias entre pacientes e controle. De acordo com Rodrigo *et al*, não há predomínio de etnias na DC.<sup>17</sup>

A história familiar para doenças autoimunes foi mais prevalente em pacientes do que em controles, fato já esperado já que os pacientes com AIJ têm comprovadamente um maior risco para este achado, que inclusive é um critério para a classificação por subtipos.<sup>67</sup>

A divisão em subtipos ocorreu por conveniência de acordo com a ordem de atendimentos no ambulatório de reumatologia pediátrica, mas coincidentemente apresentou-se com frequência semelhante ao que ocorre em outros estudos envolvendo crianças com AIJ. De acordo com a literatura, a prevalência da forma oligoarticular é de 40-50%, poliarticular FR negativo 20%, sistêmica 10-20%, ARE 10%, poliarticular FR positivo 5% e artrite psoriásica é forma pouco frequente.<sup>55,56</sup>

A forma clássica (ou típica) de DC manifesta-se por sintomas intestinais, sendo caracterizada principalmente por síndrome disabsortiva.<sup>32-34</sup> Estes pacientes podem apresentar diarreia crônica, anorexia, baixo ganho ponderal ou perda de peso, distensão, dor abdominal e vômitos.<sup>7,17,35</sup> Entre os sintomas não clássicos (atípicos) que são manifestações extra intestinais, os mais comuns são anemia ferropriva, neuropatia periférica, distúrbios psiquiátricos, cefaleia, baixa estatura e artrite crônica.<sup>7,32</sup>

Em nosso estudo, os sintomas intestinais, comuns à DC, como a anorexia, dor abdominal e vômito, embora mais prevalentes entre os pacientes, podem ter ocorrido como efeito colateral devido ao uso de medicamentos AINEs e MMCDs para tratamento da AIJ ou como sintomas da própria doença.<sup>55,56</sup> Do mesmo modo, sintomas extra intestinais como anemia, astenia e dormência também foram mais prevalentes em pacientes do que em controles, mas também podem ocorrer como sintomas da AIJ, principalmente no subtipo sistêmico.<sup>55,56</sup>

O risco para DC segue a seguinte ordem decrescente: DQ2.5 em homozigose (maior); DQ2.5 em heterozigose ou DQ2.5/DQ8; DQ8; DQ2.2 e DQA1\*05 (menor).<sup>40</sup>

A homozigose para HLA-DQ2.5 confere o maior risco para desenvolvimento de DC. Nos EUA e Europa, o risco é 2 vezes e meia mais alto do que em heterozigose, e 5 vezes mais alto do que o genótipo de baixo risco. O HLA-DQ2.5 em homozigose é correlacionado a um fenótipo mais grave, com maior atrofia vilositária, diarreia e anemia na apresentação, além de início mais precoce resposta mais lenta a dieta isenta de glúten.<sup>40</sup>

No presente estudo, apenas ocorreu diferença significativa em relação ao genótipo DQ2.2 em heterozigose, cuja frequência foi significativamente maior entre os controles do que em relação aos pacientes (14% x 39,1%). Por outro lado, não houve diferença na distribuição dos genótipos DQ2.5 em heterozigose e o DQ8 entre pacientes e controles. Em nossa amostra, não foram encontrados genótipos DQ2.5 em homozigose.

O genótipo DQ2.2 esteve presente em dois dos três controles com IgAtTG positivo. Este achado deve alertar para a possibilidade deste genótipo, mesmo sendo de menor risco, estar relacionado a presença de DC nestes participantes do estudo.

Alguns estudos brasileiros avaliaram a prevalência de HLA-DQ2 e DQ8 em pacientes com DC e controles. Entre eles, estudo realizado em Brasília por Almeida *et al*<sup>47</sup> avaliou 237 pacientes com DC e 237 controles saudáveis. Foi realizada tipificação de alelos HLA, e os seguintes resultados foram encontrados: HLA DQ2 e/ou DQ8 foram detectados em 224 celíacos (94.5%) e 84 (35.4%) controles, sendo que 8 (3.4%) celíacos e 38 (16%) controles apresentaram HLA -DQ2.2 em homozigose ou heterozigose. O genótipo DQ2.5/DQ2.5 que confere um risco aumentado para DC foi encontrado em 15 (6.33%) celíacos e apenas 1 controle (0.42%); o genótipo DQ2.5/DQ2.2 foi encontrado em 60 (25.3%) celíacos e 6 controles (2.53%). O genótipo DQ2.5 quando não associado ao DQ8 foi encontrado em 178 (75.1%) pacientes e 38 (16%) controles. O DQ8 sozinho foi encontrado em 10 pacientes (4.2%) e 36 controles (15.2%). Neste estudo, o maior risco de DC estava associado ao genótipo DQ2.5/DQ2.5, DQ2.5/DQ2.2 e DQ2.5/DQ8. Este estudo mostrou prevalência de DQ2.2 em controles menor que nosso estudo (16% x 30,9%), DQ8 em semelhança (15,2% x 18,4%) e DQ2.5 menor (2,53% x 11,2%). Isto pode ocorrer pela diversidade da população de cada região do país.

Existem alguns estudos na população ocidental demonstrando a prevalência de HLA-DQ na população geral, mas a frequência depende da população estudada. Na Austrália, por exemplo, Tye-Dinet *al* mostrou que 25% da população expressou HLA-DQ2.5 e 31% HLA-DQ8 ou DQ2.2.<sup>40</sup> Em relação a nossa amostra, DQ2.2, DQ2.5 e DQ8 estiveram presentes,

respectivamente, em 30,9%, 11,2% e 18,4% dos controles, mostrando uma prevalência próxima dos haplótipos DQ2.2 e DQ8 entre os dois estudos, e menor em relação ao HLA DQ2.5.

Em relação a genotipagem HLA como triagem de DC em pacientes com AIJ, Skrabl-Baumgartner *et al*<sup>64</sup> avaliaram, na Áustria, 95 crianças com AIJ e 110 controles (crianças submetidas a pequenas intervenções cirúrgicas) entre janeiro de 2007 e dezembro de 2014. Entre os pacientes, 26 (27,4%) carregavam genótipo de risco: 1 paciente homozigoto para DQ2.5, 3 DQ8 positivo e 2 DQ2.2positivo. Nenhum foi heterozigoto DQ2.5/DQ8. Todos os pacientes com anticorpos positivos para DC tinham o genótipo HLADQ2.5. Entre os controles, 31 (28,1%) apresentaram o genótipo de risco, sendo 2 homozigoto DQ2.5, 14 heterozigoto, DQ2.5, 6 DQ8 positivo e 9 DQ2.2positivo. Nenhum foi heterozigoto DQ2.5/DQ8. Pacientes com AIJ carregaram o genótipo de maior risco DQ2.5 comparado a controles (80,8% vs 51,5%), enquanto o genótipo de menor risco DQ2.2 foi mais encontrado em controles comparado a pacientes (29% vs 7,7%). Este estudo encontra-se em semelhança com o nosso, onde o DQ2.2 esteve mais prevalente em controles do que em pacientes.

A presença de sintomas intestinais na população geral é muito inespecífica para doenças. No caso do nosso estudo, não houve diferença significativa de associação de alelos de DC entre doentes e controles.

Alguns alelos mostraram associação com sintomas extraintestinais, sendo em sua maior parte haplótipos de DQ8: dormência mais frequente em controles e associado a B1\*03:01 e astenia e anemia mais frequentes em pacientes com AIJ e associados aos alelos A1\* 03:03 e A1\*03:02. Estes dois últimos sintomas podem ocorrer em pacientes no subtipo sistêmico, antes do início do tratamento. Em relação a parestesia, pode ser um sintoma relatado por controles onde não há nenhuma associação com doença específica.

Algumas limitações do estudo foram o pequeno tamanho da amostra em função da baixa prevalência de AIJ, e também a baixa especificidade dos sintomas clínicos típicos e atípicos pesquisados. O trabalho objetivou avaliar apenas a presença do anticorpo, sugerindo a presença ou não de DC, e não o diagnóstico da doença, o que pode ter dificultado a comparação com outros estudos. Os sintomas intestinais e extra intestinais tiveram pouca validade na investigação de DC, já que todos os pacientes apresentaram o anticorpo negativo e os sintomas extra intestinais com maior prevalência em pacientes do que em controles estavam provavelmente relacionados a sintomas da própria AIJ.



## CONCLUSÃO

Em nosso estudo, houve prevalência significativamente aumentada de sexo feminino entre controles, o que ocorreu por conveniência pois haviam mais mulheres doadoras de medula óssea do que homens. Não houve significância estatística em relação a prevalência de etnias. A história familiar foi significativamente maior em pacientes do que em controles, provavelmente devido a relação de presença de história familiar em doenças autoimunes.

A presença dos sintomas intestinais anorexia, dor abdominal e vômitos, e os sintomas extra intestinais anemia e astenia, foi significativamente mais prevalente em pacientes, provavelmente relacionada a sintomatologia da própria AIJ ou pelo uso crônico de medicamentos para tratamento da mesma. A dormência esteve significativamente mais prevalente em controles, o que ter ocorrido apenas pela baixa especificidade deste sintoma.

Os marcadores genéticos de DC analisados foram as mutações em HLA-DQ. O DQ8 foi mais prevalente em pacientes e o DQ2.5 em controles, mas não houve significância estatística nestes casos. O DQ2.2, de baixo risco para DC, foi significativamente mais prevalente em controles, o que pode estar relacionado aos dois controles com IgAtTG positivo que tiveram esta mutação em heterozigose.

Em relação a associação de sintomas intestinais e alelos HLA-DQ, não houve diferença estatística entre pacientes e controles. Ocorreu significância estatística entre alelos DQ8 associados a dormência em controles e anemia e astenia em pacientes, o que poderia estar relacionado apenas a um maior risco de surgimento da sintomatologia, ou ao risco maior de DC, sugerindo que nestes indivíduos seja realizado um controle mais cuidadoso quanto a possibilidade de desenvolvimento de DC.

O marcador imunológico de DC avaliado foi a IgAtTG que esteve mais prevalente em controles do que em pacientes, sem significância estatística, o que pode ter ocorrido pelo pequeno tamanho amostral de pacientes e pelo maior número de mulheres entre os controles, sendo a DC uma doença mais prevalente em mulheres.

### Considerações Finais

Como não houve frequência aumentada de IgA tTG em pacientes, não se sabe se os genes HLA-DQ de maior risco seriam mais prevalentes. O aumento da frequência de HLA-

DQ8 com alguns sintomas extraintestinais sugere que a presença deste alelo pode estar mais relacionada ao desenvolvimento do subtipo sistêmico, mas não há relação com DC.

São necessários estudos com amostragem maior para conclusões em relação a prevalência de IgA tTG e HLA-DQ.

A utilização de IgA tTG para triagem de DC em crianças com AIJ é uma possibilidade. A forma silenciosa da DC é frequente em crianças com doenças reumatológicas, e a atividade da AIJ parece estar mais associada a um maior risco de desenvolvimento de DC, principalmente se houver linfocitose no hemograma.<sup>5</sup>

Perspectivas futuras seria a realização de outros testes de triagem, como por exemplo a antigliadina deaminase.

## REFERÊNCIAS

1. CASSIDY JT, PETTY RE, LAXER RM, LINDSLEY CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6th. ed. Elsevier 2011: p. 211–235.
2. PETTY RE, SOUTHWOOD TR, MANNERS P, BAUM J, GLASS DN, GOLDENBERG J et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *The Journal of Rheumatology* 2004; 31:2.
3. OLIVEIRA SKF. *Reumatologia para pediatras*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter 2014. p. 65–117.
4. RAVELLI A, MARTINI A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767–778.
5. GHEITA TA, FAWZY SM, NOUR EL DIN AM, GOMAA HE. Asymptomatic celiac sprue in juvenil rheumatic diseases in children. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 220-6.
6. KOEHNE VB, BAHIA M, LANNA CCD, PINTO MRC, BAMBIRRA EA, CUNHA AS. Prevalence of serological markers for celiac disease (IgA and IgG class Antigliadin antibodies and IgA class antiendomysium antibodies) in patients with autoimmune rheumatologic diseases in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Arq. Gastroenterol* 2010;47 (3).
7. HILL ID, DIRKS MH, LIPTAK GS, COLLETI 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; 40: 1–19.
8. LUDVIGSSON JF, BAI JC, BIAGI F, CARD TR, CIACCI C, CICLITIRA PJ et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–1228
9. FEIGHERY L, COLLINS C, FEIGHERY C, MAHMUD N, COUGHLAN G, WILLOUGHBY R et al. Anti-transglutaminase antibodies and the serological diagnosis of coeliac disease. *Brit J Biomed Sci* 2003;60 (1).
10. FASANO A, CATASSI C. Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: an Evolving Spectrum. *Gastroenterol* 2001; 120: 636–651.
11. BASTURK A, ARTAN R, YILMAZ A. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparision of the geographical distribution of HLA-DQ. *Gastroenteroloy Rev* 2017; 12(4):256-261.

12. AL- MAYOUF SM, AL-MEHAIDIB AI, ALKAFF MA. The significance of elevated serologic markers of celiac disease in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Saudi J Gastroenterol* 2003; 9(2): 75–8.
13. STOLL AL, PATEL AS, CHRISTADOSS ML, PUNARO M, OLSEN NJ. IgA transglutaminase levels in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Paediatr Rheumatol* 2012; 1(1): 31–5.
14. ARVONEN M, IKNI L, AUGUSTIN M, KARTTUNEN TJ, VAHASALO P. Increase of duodenal and ileal mucosal cytotoxic lymphocytes in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 128-34.
15. GEORGE EK, HERTZBERGER-TEN CATE R, VAN SUIJLEKOM-SMIT LW, VON BLOMBERG BM, STAPEL SO, VAN ELBURG RM, MEARIN ML. Juvenile chronic arthritis and coeliac disease in The Netherlands. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 571–5.
16. STAGI S, GIANI T, SIMONINI G, FALCINI F. S. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 517–520.
17. RODRIGO L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(41): 6585–6593
18. MOLBERG, OYVIND, McADAM, STEPHEN N, SOLLID, LUDVIG M. Role of Tissue Transglutaminase in Celiac Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 2000; 30: 232–240.
19. GREEN, PETER H.R., M.D, JONES, RORY. *Celiac Disease, a hidden epidemic*. Harper Collins Publishers, New York, 2010.
20. MYLOTTE M, EGAN-MITCHELL B, MCCARTHY CF, MCNICHOLL B. Incidence of coeliac disease in the west of Ireland. *BMJ* 1973; 1: 703-705.
21. VAN GILS T, ROOTSAERT B, BOUMA G, MULDER CJ. Celiac Disease in The Netherlands: Demographic data of members of the Dutch Celiac Society. *J. Gastrintestin Liver Dis* 2016; 25 (4): 441-445.
22. ROBAZZI TC, ADAN LF, PIMENTEL K, GUIMARÃES I, FILHO JM, TORALLES MB et al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 310-317.
23. OLIVEIRA RP. Prevalência da doença celíaca em candidatos a doadores de sangue em São Paulo, Brasil. *The Eletronic JournalofPediatric* 2004; 8(3)
24. DAVIDSON LSP, FOUNTAIN JR. Incidence of sprue syndrome with some observation on the natural history. *BMJ* 1950; 1:1157-1161.

25. KOLHO KL, FARKKILA MA, SAVILAHTI E. Undiagnosed celiac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1280-1283.
26. CATASSI C, FABIANI E, RATSCH IM, COPPA GV, GIOGI PL, PIERDOMENICO R. The coeliac iceberg in Italy: a multicentric antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subsets. *Acta Pediatr Suppl* 1996; 412: 29-35.
27. GANDOLFI L, PATRESI R, CORDOBA JC, TAUIL PL, GASPARIN M, CATASSI C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95 (3): 689-92.
28. PEREIRA MA, ORTIZ-AGOSTINHO CL, NISHITOKUKADO I, SATO MN, DAMIAO AO, ALENCAR ML et al. Prevalence of celiac disease in na urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(40): 6546-50.
29. OLIVEIRA RP. Prevalência da doença celíaca em candidatos a doadores de sangue em São Paulo, Brasil. *The Eletronic JournalofPediatric* 2004; 8(3)
30. ALENCAR ML, ORTIZ-AGOSTINHO CL, NISHITOKUKADO I, DAMIÃO A OMC, ABRANTES-LEMOS CP, LEITE AZA et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo- The most populated city in Brazil. *Clinics* 2012; 67 (9); 1013-1018.
31. MELO SB, FERNANDES MI, PERES LC, TRONCON LE, GALVAO LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci*. 2006; 51(5): 1020-1025.
32. CELILOGLU C, KARABIBER H, SELIMOGLU MA. Atypical presentations of celiac disease. *Turk J Pediatr* 2011; 53(3): 241-9.
33. BOTTARO G, CATALDO F, ROTOLO N, SPINA M, CORAZZA GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: na analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 691-696.
34. LUDVIGSSON JF, ANSVED P, FALTH-MAGNUSSON K, HAMMERSJO JÁ, JOHANSSON C, EDVARDSSON S et al. Symptoms and signs have changed in Swedish children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 181-186.
35. ENSARI A. Gluten - sensitive enteropathy (Celiac Disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch of Pathol and Laboratory Medicine* 2010; 134 (6): 826-836.
36. IAGNOCCO A, CECCARELLI F, MENNINI M, RUTIGLIANO IM, PERRCONE C, NENNA R, et al. Subclinical synovitis detected by ultrasound in children affected by coeliac disease: a frequent manifestation improved by a gluten-free diet. *Clin Exp Rheumatol*, 2014; 32: 137-142.

37. BOURNE JT, KUMAR P, HUSKISSON EC, MAGEED R, UNSWORTH DJ, WOJTULEWKI JÁ. Arthritis and coeliac disease. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 592-598.
38. JERICHO H, SANSOTTA N, GUANDALINI S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. *Gastroenterol J* 2017; 65: 75-79.
39. TOK F, DEMIRKAYA E, OZÇAKAR L. Musculoskeletal ultrasound in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol online J* 2011; 9: 25.
40. TYE-DIN JA, CAMERON DJ, DAVESON AJ, DAY AS, DELLSPERGER P, HOGAN C et al. Appropriate clinical use of human leukocyte antigen typing for coeliac disease: a Australian perspective. *Intern Med J* 2015; 45: 441-450.
41. KARELL K, LOUKA AS, MOODIE SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\_05-DQB1\_02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469-77.
42. VIDALES MC, ZUBILLAGA P, ZUBILLAGA I, SANCHEZ MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol* 2004; 65: 352-8.
43. CATASSI C, YACHHA SK. The global village of celiac disease. In: *Frontiers in Celiac Disease*. Karger Basel, Switzerland 2008; 23-31.
44. PÉREZ-BRAVO F, ARAYA M, MONDRAGON A, et al. Genetic differences in HLA-DQA1 and DQB1 allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol* 1999; 60:262-7.
45. KOTZE LMS, NISIHARA R, UTIYAMA SRR, KOTZE LR. Absence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 does not exclude celiac disease in Brazilian patients. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 2014; 106 (8): 561-562.
46. CECILIO LA, BONATTO MW. The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population. *Arq Bras Cir Dig*, 2015; 28(3): 183-185.
47. ALMEIDA LM, GANDOLFI L, PATRESI R, UENISHI RH, ALMEIDA FC, SELLESKI N et al. Presence of DQ2.2 associated with DQ2.5 increases the risk for celiac disease. *J Autoimmune Dis* 2016 (2016); 6 páginas.
48. CASTRO-ANTUNES MM, CROVELLA S, BRANDÃO LAC, GUIMARÃES RL, MOTTA MEFA, SILVA GAP. Frequency distribution of HLA DQ2 and DQ8 in celiac patients and first-degree relatives in Recife, northeastern Brazil. *Clinics* 2011; 66 (2): 227-231.

49. DIETERICH W et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797 - 801
50. DIETERICH W, EHNIS T, BAUER M, DONNER P, VOLTA U, RIECKEN EO et al. Antibodies to tissue transglutaminase as predictors of coeliac disease. *Gastroenterol* 1998; 115: 1317-21.
51. SULKANEN S, HALTTUNEN T, LAURILA K, KOLHO KL, KORPONAY-SZABÓ IR, SARNESTO A et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme linked immunosorbent assay in detecting coeliac disease. *Gastroenterol* 1998; 155: 1322-8.
52. MURCH S, JENKINS H, AUTH M, BREMNER R, BUTT A, FRANCE S et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child* 2013; 98: 806–811.
53. OBERHUBER G, GRANDITSCH G, VOGELSANG H. The histopathology of coeliac disease: time for a standized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94.
54. PETTY RE, SOUTHWOOD TR, MANNERS P, BAUM J, GLASS DN, GOLDENBERG J et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *The Journal of Rheumatology* 2004; 31:2.
55. OLIVEIRA SKF. *Reumatologia para pediatras*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter 2014. p. 65–117.
56. RAVELLI A, MARTINI A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet* 2007; 369: 767–778.
57. LEPORE L, MARTELOSSI S, PENNESI M, FALCINI M, FLACINI F, ERMINI ML, FERRARI R et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 1996; 129: 311-13.
58. ALPIGIANI MG, HAUPT R, PARODI S, CALCAGNO A, POGGI E, LORINI R. Coeliac disease in 108 patients with juvenile idiopathic arthritis: a 13-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (1): 162
59. MICHELIN CM, AIKAWA NE, DINIZ JC, JESUS AA, KODA YKL, SILVA CA. Association of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and celiac disease - a case report. *Acta Reumatol Port*, 2011; 36\; 404-407.
60. MOGHTADERI M, FARJADIAN S, AFLAKI E, HONAR N, ALYASIN A, BABAEI M. Screening of patients with juvenile idiopathic arthritis and those with rheumatoid arthritis for celiac disease in southwestern Iran. *Turk J Gastroenterol*. 2016; 27: 521-4.

61. NEUHAUSEN SL, STEELE L, RYAN S, MOUSAVI M, PINTO M, OSANN KE et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun* 2008; 31(2): 160–165.
62. PRIGNANO F, BONCIANI D, BANDINELLI F, MATUCCI CM, LOTTI T. Juvenile psoriatic arthritis and comorbidities: report of a case associated with enthesitis and celiac disease. *Dermatol Ther* 2010; 23 (2): 47-50.
63. ROBAZZI TC, ADAN LF, PIMENTEL K, GUIMARÃES I, FILHO JM, TORALLES MB et al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 310-317.
64. SKRABL-BAUMGARTNER A, HAUER AC, ERWA W, JAHNEL J. HLA genotyping as first-line screening tool for coeliac disease in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2017; 102: 607-611.
65. ROSTOM A, DUBÉ C, CRANNEY A, SALOOJEE N, RICHMOND SY, GARRITY C et al. The diagnostic Accuracy of Serologic Tests for Celiac Disease: a Systematic Review. *Gastroenterol* 2005; 128: S38–S46.
66. KWON HJ, BANG MH, KIM KN. New provisional classification of Juvenile idiopathic Arthritis applying Rheumatoid Factor and Antinuclear antibody. *Journal of Rheum Dis.* 2018; 25.
67. NEUHAUSEN SL, STEELE L, RYAN S, MOUSAVI M, PINTO M, OSANN KE, FLODMAN P, ZONE JJ. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun.* 2008 Sep;31(2):160-5.



**APÊNDICE A**–Tabela de Frequência de Alelos HLA-DQ em AIJ e Controles

| DQA1~B1        | Controles | AIJ       | OR        | IC 95%         | T. Fisher |
|----------------|-----------|-----------|-----------|----------------|-----------|
|                | N (%)     | N (%)     |           |                |           |
| DQ*01:01~02:01 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544     |
| DQ*01:01~02:02 | 1 (1,47)  | 1 (1,75)  | 1,19      | 0,073 - 19,566 | 0,706     |
| DQ*01:01~03:01 | 3 (4,41)  | 4 (7,02)  | 1,63      | 0,350- 7,629   | 0,402     |
| DQ*01:01~03:02 | 0 (0)     | 3 (5,26)  | Undefined | indef - indef  | 0,092     |
| DQ*01:01~04:02 | 1 (1,47)  | 2 (3,51)  | 2,43      | 0,215 - 27,587 | 0,433     |
| DQ*01:01~05:01 | 11 (16,1) | 14 (24,5) | 1,68      | 0,697 - 4,081  | 0,172     |
| DQ*01:01~05:02 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544     |
| DQ*01:01~05:03 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544     |
| DQ*01:01~06:02 | 1 (1,47)  | 1 (1,75)  | 1,19      | 0,073 - 19,566 | 0,706     |
| DQ*01:01~06:03 | 2 (2,94)  | 1 (1,75)  | 0,58      | 0,052 - 6,672  | 0,566     |
| DQ*01:01~06:04 | 2 (2,94)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,293     |
| DQ*01:02~02:02 | 4 (5,88)  | 2 (3,51)  | 0,58      | 0,102 - 3,299  | 0,427     |
| DQ*01:02~03:01 | 7 (10,2)  | 6 (10,5)  | 1,02      | 0,323 - 3,244  | 0,596     |
| DQ*01:02~03:02 | 6 (8,82)  | 3 (5,26)  | 0,57      | 0,136 - 2,406  | 0,341     |
| DQ*01:02~04:02 | 2 (2,94)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,293     |
| DQ*01:02~05:01 | 4 (5,88)  | 3 (5,26)  | 0,88      | 0,190 - 4,147  | 0,597     |
| DQ*01:02~05:02 | 2 (2,94)  | 1 (1,75)  | 0,58      | 0,052 - 6,672  | 0,566     |
| DQ*01:02~06:01 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456     |
| DQ*01:02~06:02 | 13 (19,1) | 12 (21,0) | 1,12      | 0,468 - 2,714  | 0,480     |
| DQ*01:02~06:09 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544     |
| DQ*01:03~02:01 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456     |
| DQ*01:03~02:02 | 2 (2,94)  | 1 (1,75)  | 0,58      | 0,052 - 6,672  | 0,566     |
| DQ*01:03~03:01 | 3 (4,41)  | 1 (1,75)  | 0,38      | 0,039 - 3,825  | 0,378     |
| DQ*01:03~03:02 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544     |
| DQ*01:03~03:03 | 0 (0)     | 2 (3,51)  | Undefined | indef - indef  | 0,205     |
| DQ*01:03~04:02 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544     |
| DQ*01:03~05:01 | 2 (2,94)  | 1 (1,75)  | 0,58      | 0,052 - 6,672  | 0,566     |
| DQ*01:03~05:03 | 0 (0)     | 2 (3,51)  | Undefined | indef - indef  | 0,205     |
| DQ*01:03~06:01 | 0 (0)     | 2 (3,51)  | Undefined | indef - indef  | 0,205     |
| DQ*01:03~06:02 | 1 (1,47)  | 1 (1,75)  | 1,19      | 0,073 - 19,566 | 0,706     |

|                |           |           |           |                |       |
|----------------|-----------|-----------|-----------|----------------|-------|
| DQ*01:03~06:03 | 9 (13,2)  | 6 (10,5)  | 0,77      | 0,257 - 2,314  | 0,428 |
| DQ*01:03~06:04 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |
| DQ*01:03~06:08 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*01:04~02:01 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*01:04~03:01 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*01:04~04:02 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*01:04~05:01 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*01:04~05:03 | 4 (5,88)  | 4 (7,02)  | 1,20      | 0,288 - 5,060  | 0,538 |
| DQ*01:04~06:02 | 0 (0)     | 2 (3,51)  | Undefined | indef - indef  | 0,205 |
| DQ*01:04~06:03 | 0 (0)     | 2 (3,51)  | Undefined | indef - indef  | 0,20  |
| DQ*01:05~02:02 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*01:05~03:04 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*01:05~03:19 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*01:05~05:01 | 3 (4,41)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,157 |
| DQ*02:01~02:01 | 4 (5,88)  | 1 (1,75)  | 0,28      | 0,031 - 2,632  | 0,242 |
| DQ*02:01~02:02 | 20 (29,4) | 10 (17,5) | 0,51      | 0,216 - 1,205  | 0,089 |
| DQ*02:01~03:01 | 1 (1,47)  | 1 (1,75)  | 1,19      | 0,073 - 19,566 | 0,706 |
| DQ*02:01~03:02 | 4 (5,88)  | 1 (1,75)  | 0,28      | 0,031 - 2,632  | 0,242 |
| DQ*02:01~03:03 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |
| DQ*02:01~03:19 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*02:01~04:02 | 2 (2,94)  | 1 (1,75)  | 0,58      | 0,052 - 6,672  | 0,566 |
| DQ*02:01~05:01 | 2 (2,94)  | 2 (3,51)  | 1,2       | 0,163 - 8,799  | 0,621 |
| DQ*02:01~05:02 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*02:01~06:01 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |
| DQ*02:01~06:02 | 3 (4,41)  | 1 (1,75)  | 0,38      | 0,039 - 3,825  | 0,378 |
| DQ*02:01~06:03 | 2 (2,94)  | 1 (1,75)  | 0,58      | 0,052 - 6,672  | 0,566 |
| DQ*03:01~02:02 | 2 (2,94)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,29  |
| DQ*03:01~03:01 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*03:01~03:02 | 10 (14,7) | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,001 |
| DQ*03:01~03:04 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*03:01~04:02 | 2 (2,94)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,293 |
| DQ*03:01~05:01 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*03:01~06:02 | 2 (2,94)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,293 |
| DQ*03:01~06:03 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*03:01~06:04 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |

|                |           |           |           |                |       |
|----------------|-----------|-----------|-----------|----------------|-------|
| DQ*03:02~02:02 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |
| DQ*03:02~03:01 | 0 (0)     | 2 (3,51)  | Undefined | indef - indef  | 0,205 |
| DQ*03:02~03:03 | 0 (0)     | 2 (3,51)  | Undefined | indef - indef  | 0,205 |
| DQ*03:02~06:03 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |
| DQ*03:03~02:01 | 0 (0)     | 3 (5,26)  | Undefined | indef - indef  | 0,092 |
| DQ*03:03~02:02 | 4 (5,88)  | 1 (1,75)  | 0,28      | 0,031 - 2,632  | 0,242 |
| DQ*03:03~03:01 | 3 (4,41)  | 4 (7,02)  | 1,63      | 0,350- 7,629   | 0,402 |
| DQ*03:03~03:02 | 5 (7,35)  | 12 (21,0) | 3,36      | 1,106 - 10,207 | 0,024 |
| DQ*03:03~04:02 | 2 (2,94)  | 1 (1,75)  | 0,58      | 0,052 - 6,672  | 0,566 |
| DQ*03:03~05:01 | 2 (2,94)  | 4 (7,02)  | 2,49      | 0,439 - 14,12  | 0,260 |
| DQ*03:03~06:02 | 1 (1,47)  | 3 (5,26)  | 3,72      | 0,376 - 36,80  | 0,246 |
| DQ*04:01~02:02 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |
| DQ*04:01~03:01 | 4 (5,88)  | 3 (5,26)  | 0,888     | 0,190 - 4,147  | 0,597 |
| DQ*04:01~03:02 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |
| DQ*04:01~03:19 | 0 (0)     | 2 (3,51)  | Undefined | indef - indef  | 0,205 |
| DQ*04:01~04:02 | 6 (8,82)  | 10 (17,5) | 2,19      | 0,746 - 6,479  | 0,118 |
| DQ*04:01~05:01 | 1 (1,47)  | 2 (3,51)  | 2,43      | 0,215 - 27,587 | 0,433 |
| DQ*04:01~05:03 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*04:01~06:03 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*04:01~06:08 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*05:01~02:01 | 7 (10,2)  | 5 (8,77)  | 0,83      | 0,250 - 2,79   | 0,509 |
| DQ*05:01~02:02 | 4 (5,88)  | 1 (1,75)  | 0,28      | 0,031 - 2,63   | 0,242 |
| DQ*05:01~03:01 | 1 (1,47)  | 1 (1,75)  | 1,19      | 0,073- 19,56   | 0,706 |
| DQ*05:01~03:02 | 0 (0)     | 2 (3,51)  | Undefined | indef - indef  | 0,205 |
| DQ*05:01~05:02 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*05:01~05:03 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*05:01~06:03 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |
| DQ*05:03~03:01 | 1 (1,47)  | 1 (1,75)  | 1,19      | 0,073 - 19,566 | 0,706 |
| DQ*05:03~05:01 | 1 (1,47)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,544 |
| DQ*05:03~06:02 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |
| DQ*05:05~02:01 | 2 (2,94)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef  | 0,293 |
| DQ*05:05~02:02 | 2 (2,94)  | 2 (3,51)  | 1,2       | 0,163- 8,799   | 0,621 |
| DQ*05:05~03:01 | 19 (27,9) | 17 (29,8) | 1,09      | 0,504 - 2,382  | 0     |
| DQ*05:05~03:02 | 2 (2,94)  | 1 (1,75)  | 0,58      | 0,052 - 6,672  | 0,566 |
| DQ*05:05~03:03 | 0 (0)     | 1 (1,75)  | Undefined | indef - indef  | 0,456 |

|                |          |          |           |               |       |
|----------------|----------|----------|-----------|---------------|-------|
| DQ*05:05~03:19 | 2 (2,94) | 3 (5,26) | 1,83      | 0,295 - 11,37 | 0,416 |
| DQ*05:05~04:02 | 3 (4,41) | 5 (8,77) | 2,08      | 0,475 - 9,12  | 0,265 |
| DQ*05:05~05:01 | 2 (2,94) | 4 (7,02) | 2,49      | 0,439 - 14,12 | 0,260 |
| DQ*05:05~05:02 | 0 (0)    | 1 (1,75) | Undefined | indef - indef | 0,456 |
| DQ*05:05~06:02 | 4 (5,88) | 2 (3,51) | 0,58      | 0,102 - 3,29  | 0,427 |
| DQ*05:05~06:03 | 3 (4,41) | 0 (0)    | 0         | indef - indef | 0,157 |
| DQ*05:05~06:04 | 1 (1,47) | 2 (3,51) | 2,43      | 0,215 - 27,58 | 0,433 |
| DQ*06:01~03:01 | 2 (2,94) | 1 (1,75) | 0,58      | 0,052 - 6,672 | 0,566 |
| DQ*06:01~03:02 | 0 (0)    | 1 (1,75) | Undefined | indef - indef | 0,456 |
| DQ*06:01~05:03 | 1 (1,47) | 0 (0)    | 0         | indef - indef | 0,544 |

**APÊNDICE B** –Tabela de Frequência de sintomas gastrointestinais e alelos HLA-DQ –RJ  
2015-2018

| <b>SI</b> | <b>Alelo</b> | <b>Controles</b> | <b>AIJ</b> | <b>OR</b> | <b>IC 95%</b>  | <b>T.<br/>Fisher</b> |
|-----------|--------------|------------------|------------|-----------|----------------|----------------------|
| anorexia  | DQA1*01:01   | 22 (19,8)        | 4 (28,5)   | 1,61      | 0,463 - 5,64   | 0,32                 |
| anorexia  | DQA1*01:02   | 34 (30,6)        | 5 (35,7)   | 1,25      | 0,392 - 4,03   | 0,46                 |
| anorexia  | DQA1*01:03   | 15 (13,5)        | 4 (28,5)   | 2,56      | 0,711 - 9,21   | 0,14                 |
| anorexia  | DQA1*01:04   | 6 (5,41)         | 2 (14,2)   | 2,91      | 0,528 - 16,09  | 0,22                 |
| anorexia  | DQA1*01:05   | 3 (2,7)          | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,70                 |
| anorexia  | DQA1*02:01   | 26 (23,4)        | 5 (35,7)   | 1,81      | 0,559 - 5,9    | 0,24                 |
| anorexia  | DQA1*03:01   | 11 (9,91)        | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,26                 |
| anorexia  | DQA1*03:02   | 3 (2,7)          | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,70                 |
| anorexia  | DQA1*03:03   | 22 (19,8)        | 1 (7,14)   | 0,31      | 0,038- 2,50    | 0,22                 |
| anorexia  | DQA1*04:01   | 16 (14,4)        | 1 (7,14)   | 0,45      | 0,055- 3,73    | 0,40                 |
| anorexia  | DQA1*05:01   | 12 (10,8)        | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,22                 |
| anorexia  | DQA1*05:03   | 1 (0,9)          | 1 (7,14)   | 8,46      | 0,498 - 143,50 | 0,21                 |
| anorexia  | DQA1*05:05   | 35 (31,5)        | 5 (35,7)   | 1,20      | 0,376 - 3,86   | 0,48                 |
| anorexia  | DQA1*06:01   | 3 (2,7)          | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,70                 |
| anorexia  | DQB1*02:01   | 13 (11,7)        | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,20                 |
| anorexia  | DQB1*02:02   | 26 (23,4)        | 5 (35,7)   | 1,81      | 0,559 - 5,9    | 0,24                 |
| anorexia  | DQB1*03:01   | 39 (35,1)        | 6 (42,8)   | 1,38      | 0,448 - 4,27   | 0,39                 |
| anorexia  | DQB1*03:02   | 26 (23,4)        | 1 (7,14)   | 0,25      | 0,031 - 2,01   | 0,15                 |
| anorexia  | DQB1*03:03   | 3 (2,7)          | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,70                 |
| anorexia  | DQB1*03:04   | 1 (0,9)          | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,89                 |
| anorexia  | DQB1*03:19   | 5 (4,5)          | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,55                 |
| anorexia  | DQB1*04:02   | 19 (17,1)        | 1 (7,14)   | 0,37      | 0,045 - 3,02   | 0,30                 |
| anorexia  | DQB1*05:01   | 27 (24,3)        | 4 (28,5)   | 1,24      | 0,360 - 4,291  | 0,47                 |
| anorexia  | DQB1*05:02   | 3 (2,7)          | 1 (7,14)   | 2,76      | 0,268 - 28,61  | 0,38                 |
| anorexia  | DQB1*05:03   | 6 (5,41)         | 2 (14,2)   | 2,91      | 0,528- 16,09   | 0,22                 |
| anorexia  | DQB1*06:01   | 2 (1,8)          | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,79                 |
| anorexia  | DQB1*06:02   | 21 (18,9)        | 4 (28,5)   | 1,71      | 0,489 - 6,00   | 0,30                 |
| anorexia  | DQB1*06:03   | 12 (10,8)        | 4 (28,5)   | 3,3       | 0,894 - 12,17  | 0,08                 |
| anorexia  | DQB1*06:04   | 8 (7,21)         | 0 (0)      | 0         | indef - indef  | 0,38                 |

|          |            |            |           |        |                  |      |
|----------|------------|------------|-----------|--------|------------------|------|
| anorexia | DQB1*06:08 | 1 (0,9)    | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,89 |
| anorexia | DQB1*06:09 | 1 (0,9)    | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,89 |
| colica   | DQA1*01:01 | 25 (22,3)  | 1 (7,69)  | 0,29   | 0,035 - 2,339    | 0,20 |
| colica   | DQA1*01:02 | 34 (30,3)  | 5 (38,4)  | 1,43   | 0,437 - 4,702    | 0,38 |
| colica   | DQA1*01:03 | 17 (15,1)  | 2 (15,3)  | 1,01   | 0,206 - 4,995    | 0,62 |
| colica   | DQA1*01:04 | 7 (6,25)   | 1 (7,69)  | 1,25   | 0,144 - 11,044   | 0,60 |
| colica   | DQA1*01:05 | 3 (2,68)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,72 |
| colica   | DQA1*02:01 | 26 (23,2)  | 5 (38,4)  | 2,06   | 0,622 - 6,866    | 0,19 |
| colica   | DQA1*03:01 | 10 (8,93)  | 1 (7,69)  | 0,85   | 0,099 - 7,231    | 0,68 |
| colica   | DQA1*03:02 | 3 (2,68)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,72 |
| colica   | DQA1*03:03 | 20 (17,86) | 3 (23,08) | 1,38   | 0,3479 - 5,4737  | 0,44 |
| colica   | DQA1*04:01 | 16 (14,29) | 1 (7,69)  | 0,5    | 0,0608 - 4,1141  | 0,44 |
| colica   | DQA1*05:01 | 10 (8,93)  | 2 (15,38) | 1,8545 | 0,3595 - 9,5671  | 0,36 |
| colica   | DQA1*05:03 | 2 (1,79)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,80 |
| colica   | DQA1*05:05 | 38 (33,93) | 2 (15,38) | 0,3541 | 0,0747 - 1,6792  | 0,15 |
| colica   | DQA1*06:01 | 3 (2,68)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,72 |
| colica   | DQB1*02:01 | 11 (9,82)  | 2 (15,38) | 1,6694 | 0,327 - 8,5216   | 0,40 |
| colica   | DQB1*02:02 | 27 (24,11) | 4 (30,77) | 1,3992 | 0,3989 - 4,9075  | 0,41 |
| colica   | DQB1*03:01 | 43 (38,39) | 2 (15,38) | 0,2918 | 0,0617 - 1,3802  | 0,09 |
| colica   | DQB1*03:02 | 23 (20,54) | 4 (30,77) | 1,7198 | 0,4859 - 6,0867  | 0,30 |
| colica   | DQB1*03:03 | 2 (1,79)   | 1 (7,69)  | 4,5833 | 0,3864 - 54,368  | 0,28 |
| colica   | DQB1*03:04 | 1 (0,89)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,90 |
| colica   | DQB1*03:19 | 5 (4,46)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,57 |
| colica   | DQB1*04:02 | 18 (16,07) | 2 (15,38) | 0,9495 | 0,1939 - 4,6506  | 0,65 |
| colica   | DQB1*05:01 | 30 (26,79) | 1 (7,69)  | 0,2278 | 0,0284 - 1,8277  | 0,12 |
| colica   | DQB1*05:02 | 3 (2,68)   | 1 (7,69)  | 3,0278 | 0,2915 - 31,4449 | 0,36 |
| colica   | DQB1*05:03 | 7 (6,25)   | 1 (7,69)  | 1,25   | 0,1415 - 11,0445 | 0,60 |
| colica   | DQB1*06:01 | 2 (1,79)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,80 |
| colica   | DQB1*06:02 | 22 (19,64) | 3 (23,08) | 1,2273 | 0,3113 - 4,8387  | 0,50 |
| colica   | DQB1*06:03 | 14 (12,5)  | 2 (15,38) | 1,2727 | 0,2551 - 6,3505  | 0,52 |
| colica   | DQB1*06:04 | 6 (5,36)   | 2 (15,38) | 3,2121 | 0,5772 - 17,8764 | 0,20 |
| colica   | DQB1*06:08 | 1 (0,89)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,90 |
| colica   | DQB1*06:09 | 1 (0,89)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,90 |
| vomito   | DQA1*01:01 | 23 (19,83) | 3 (33,33) | 2,0217 | 0,4699 - 8,6982  | 0,28 |
| vomito   | DQA1*01:02 | 35 (30,17) | 4 (44,44) | 1,8514 | 0,4689 - 7,31    | 0,29 |

|        |            |            |           |        |                  |      |
|--------|------------|------------|-----------|--------|------------------|------|
| vomito | DQA1*01:03 | 18 (15,52) | 1 (11,11) | 0,6806 | 0,0802 - 5,7773  | 0,59 |
| vomito | DQA1*01:04 | 8 (6,9)    | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,54 |
| vomito | DQA1*01:05 | 3 (2,59)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,80 |
| vomito | DQA1*02:01 | 27 (23,28) | 4 (44,44) | 2,637  | 0,6611 - 10,5191 | 0,15 |
| vomito | DQA1*03:01 | 11 (9,48)  | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,42 |
| vomito | DQA1*03:02 | 3 (2,59)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,80 |
| vomito | DQA1*03:03 | 21 (18,1)  | 2 (22,22) | 1,2925 | 0,2505 - 6,67    | 0,52 |
| vomito | DQA1*04:01 | 15 (12,93) | 2 (22,22) | 1,9238 | 0,3649 - 10,1427 | 0,35 |
| vomito | DQA1*05:01 | 12 (10,34) | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,39 |
| vomito | DQA1*05:03 | 2 (1,72)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,86 |
| vomito | DQA1*05:05 | 38 (32,76) | 2 (22,22) | 0,5865 | 0,1162 - 2,9594  | 0,40 |
| vomito | DQA1*06:01 | 3 (2,59)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,80 |
| vomito | DQB1*02:01 | 13 (11,21) | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,36 |
| vomito | DQB1*02:02 | 28 (24,14) | 3 (33,33) | 1,5714 | 0,3687 - 6,6972  | 0,39 |
| vomito | DQB1*03:01 | 43 (37,07) | 2 (22,22) | 0,485  | 0,0964 - 2,4413  | 0,31 |
| vomito | DQB1*03:02 | 25 (21,55) | 2 (22,22) | 1,04   | 0,2032 - 5,322   | 0,62 |
| vomito | DQB1*03:03 | 2 (1,72)   | 1 (11,11) | 7,125  | 0,5818 - 87,2575 | 0,20 |
| vomito | DQB1*03:04 | 1 (0,86)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,93 |
| vomito | DQB1*03:19 | 5 (4,31)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,68 |
| vomito | DQB1*04:02 | 18 (15,52) | 2 (22,22) | 1,5556 | 0,2988 - 8,0991  | 0,44 |
| vomito | DQB1*05:01 | 28 (24,14) | 3 (33,33) | 1,5714 | 0,3687 - 6,6972  | 0,39 |
| vomito | DQB1*05:02 | 3 (2,59)   | 1 (11,11) | 4,7083 | 0,4383 - 50,5736 | 0,26 |
| vomito | DQB1*05:03 | 8 (6,9)    | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,54 |
| vomito | DQB1*06:01 | 2 (1,72)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,86 |
| vomito | DQB1*06:02 | 23 (19,83) | 2 (22,22) | 1,1553 | 0,2249 - 5,9345  | 0,57 |
| vomito | DQB1*06:03 | 15 (12,93) | 1 (11,11) | 0,8417 | 0,0982 - 7,2146  | 0,68 |
| vomito | DQB1*06:04 | 7 (6,03)   | 1 (11,11) | 1,9464 | 0,2125 - 17,8305 | 0,46 |
| vomito | DQB1*06:08 | 1 (0,86)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,93 |
| vomito | DQB1*06:09 | 1 (0,86)   | 0 (0)     | 0      | indef - indef    | 0,93 |

**APÊNDICE C- Tabela de Frequência de sintomas EXTRA INTESTINAIS e alelos HLA-DQ**

| <b>Sintomas Extra Intestinais</b> | <b>Alelo</b>      | <b>Controles</b>  | <b>AIJ</b>       | <b>OR</b>     | <b>IC 95%</b>          | <b>T. Fisher</b> |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|------------------------|------------------|
| dormencia                         | DQA1*01:01        | 22 (20,37)        | 4 (23,53)        | 1,2028        | 0,357 - 4,0521         | 0,49             |
| dormencia                         | DQA1*01:02        | 31 (28,7)         | 8 (47,06)        | 2,2079        | 0,7807 - 6,2444        | 0,11             |
| dormencia                         | DQA1*01:03        | 16 (14,81)        | 3 (17,65)        | 1,2321        | 0,3177 - 4,7781        | 0,50             |
| dormencia                         | DQA1*01:04        | 7 (6,48)          | 1 (5,88)         | 0,9018        | 0,1039 - 7,8248        | 0,70             |
| dormencia                         | DQA1*01:05        | 3 (2,78)          | 0 (0)            | 0             | indef - indef          | 0,64             |
| dormencia                         | DQA1*02:01        | 26 (24,07)        | 5 (29,41)        | 1,3141        | 0,4233 - 4,0791        | 0,42             |
| dormencia                         | DQA1*03:01        | 10 (9,26)         | 1 (5,88)         | 0,6125        | 0,0733 - 5,1157        | 0,54             |
| dormencia                         | DQA1*03:02        | 2 (1,85)          | 1 (5,88)         | 3,3125        | 0,2837 - 38,6709       | 0,36             |
| dormencia                         | DQA1*03:03        | 19 (17,59)        | 4 (23,53)        | 1,4413        | 0,4233 - 4,9077        | 0,38             |
| dormencia                         | DQA1*04:01        | 15 (13,89)        | 2 (11,76)        | 0,8267        | 0,1715 - 3,9854        | 0,58             |
| dormencia                         | DQA1*05:01        | 11 (10,19)        | 1 (5,88)         | 0,5511        | 0,0665 - 4,5658        | 0,49             |
| dormencia                         | DQA1*05:03        | 2 (1,85)          | 0 (0)            | 0             | indef - indef          | 0,75             |
| dormencia                         | DQA1*05:05        | 37 (34,26)        | 3 (17,65)        | 0,4112        | 0,1111 - 1,5221        | 0,14             |
| dormencia                         | DQA1*06:01        | 3 (2,78)          | 0 (0)            | 0             | indef - indef          | 0,64             |
| dormencia                         | DQB1*02:01        | 12 (11,11)        | 1 (5,88)         | 0,5           | 0,0608 - 4,1141        | 0,44             |
| dormencia                         | DQB1*02:02        | 25 (23,15)        | 6 (35,29)        | 1,8109        | 0,6085 - 5,3895        | 0,21             |
| <b>dormencia</b>                  | <b>DQB1*03:01</b> | <b>43 (39,81)</b> | <b>2 (11,76)</b> | <b>0,2016</b> | <b>0,0439 - 0,9261</b> | <b>0,02</b>      |
| dormencia                         | DQB1*03:02        | 22 (20,37)        | 5 (29,41)        | 1,6288        | 0,5191 - 5,111         | 0,29             |
| dormencia                         | DQB1*03:03        | 3 (2,78)          | 0 (0)            | 0             | indef - indef          | 0,64             |
| dormencia                         | DQB1*03:04        | 1 (0,93)          | 0 (0)            | 0             | indef - indef          | 0,86             |
| dormencia                         | DQB1*03:19        | 4 (3,7)           | 1 (5,88)         | 1,625         | 0,1706 - 15,4743       | 0,52             |
| dormencia                         | DQB1*04:02        | 17 (15,74)        | 3 (17,65)        | 1,1471        | 0,2973 - 4,4257        | 0,54             |
| dormencia                         | DQB1*05:01        | 26 (24,07)        | 5 (29,41)        | 1,3141        | 0,4233 - 4,0791        | 0,42             |
| dormencia                         | DQB1*05:02        | 3 (2,78)          | 1 (5,88)         | 2,1875        | 0,2142 - 22,3381       | 0,45             |
| dormencia                         | DQB1*05:03        | 7 (6,48)          | 1 (5,88)         | 0,9018        | 0,1039 - 7,8248        | 0,70             |
| dormencia                         | DQB1*06:01        | 1 (0,93)          | 1 (5,88)         | 6,6875        | 0,3981 - 112,3306      | 0,25             |
| dormencia                         | DQB1*06:02        | 21 (19,44)        | 4 (23,53)        | 1,2747        | 0,3772 - 4,3082        | 0,45             |
| dormencia                         | DQB1*06:03        | 15 (13,89)        | 1 (5,88)         | 0,3875        | 0,0478 - 3,1412        | 0,32             |
| dormencia                         | DQB1*06:04        | 7 (6,48)          | 1 (5,88)         | 0,9018        | 0,1039 - 7,8248        | 0,70             |



|           |            |            |           |           |                      |      |
|-----------|------------|------------|-----------|-----------|----------------------|------|
| dormencia | DQB1*06:08 | 0 (0)      | 1 (5,88)  | Undefined | indef - indef        | 0,14 |
| dormencia | DQB1*06:09 | 1 (0,93)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,86 |
| astenia   | DQA1*01:01 | 23 (20,54) | 3 (23,08) | 1,1609    | 0,2952 - 4,5651      | 0,54 |
| astenia   | DQA1*01:02 | 35 (31,25) | 4 (30,77) | 0,9778    | 0,2819 - 3,3915      | 0,62 |
| astenia   | DQA1*01:03 | 18 (16,07) | 1 (7,69)  | 0,4352    | 0,0532 - 3,5589      | 0,38 |
| astenia   | DQA1*01:04 | 7 (6,25)   | 1 (7,69)  | 1,25      | 0,1415 - 11,0445     | 0,60 |
| astenia   | DQA1*01:05 | 2 (1,79)   | 1 (7,69)  | 4,5833    | 0,3864 - 54,368      | 0,28 |
| astenia   | DQA1*02:01 | 30 (26,79) | 1 (7,69)  | 0,2278    | 0,0284 - 1,8277      | 0,12 |
| astenia   | DQA1*03:01 | 10 (8,93)  | 1 (7,69)  | 0,85      | 0,0999 - 7,2312      | 0,68 |
| astenia   | DQA1*03:02 | 2 (1,79)   | 1 (7,69)  | 4,5833    | 0,3864 - 54,368      | 0,28 |
| astenia   | DQA1*03:03 | 17 (15,18) | 6 (46,15) | 4,7899    | 1,4334 - 16,0057     | 0,01 |
| astenia   | DQA1*04:01 | 16 (14,29) | 1 (7,69)  | 0,5       | 0,0608 - 4,1141      | 0,44 |
| astenia   | DQA1*05:01 | 10 (8,93)  | 2 (15,38) | 1,8545    | 0,3595 - 9,5671      | 0,36 |
| astenia   | DQA1*05:03 | 1 (0,89)   | 1 (7,69)  | 9,25      | 0,5431 -<br>157,5511 | 0,20 |
| astenia   | DQA1*05:05 | 38 (33,93) | 2 (15,38) | 0,3541    | 0,0747 - 1,6792      | 0,15 |
| astenia   | DQA1*06:01 | 3 (2,68)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,72 |
| astenia   | DQB1*02:01 | 11 (9,82)  | 2 (15,38) | 1,6694    | 0,327 - 8,5216       | 0,40 |
| astenia   | DQB1*02:02 | 30 (26,79) | 1 (7,69)  | 0,2278    | 0,0284 - 1,8277      | 0,12 |
| astenia   | DQB1*03:01 | 40 (35,71) | 5 (38,46) | 1,125     | 0,3449 - 3,6697      | 0,53 |
| astenia   | DQB1*03:02 | 23 (20,54) | 4 (30,77) | 1,7198    | 0,4859 - 6,0867      | 0,30 |
| astenia   | DQB1*03:03 | 2 (1,79)   | 1 (7,69)  | 4,5833    | 0,3864 - 54,368      | 0,28 |
| astenia   | DQB1*03:04 | 0 (0)      | 1 (7,69)  | Undefined | indef - indef        | 0,10 |
| astenia   | DQB1*03:19 | 5 (4,46)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,57 |
| astenia   | DQB1*04:02 | 19 (16,96) | 1 (7,69)  | 0,4079    | 0,05 - 3,3272        | 0,35 |
| astenia   | DQB1*05:01 | 27 (24,11) | 4 (30,77) | 1,3992    | 0,3989 - 4,9075      | 0,41 |
| astenia   | DQB1*05:02 | 4 (3,57)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,64 |
| astenia   | DQB1*05:03 | 7 (6,25)   | 1 (7,69)  | 1,25      | 0,1415 - 11,0445     | 0,60 |
| astenia   | DQB1*06:01 | 1 (0,89)   | 1 (7,69)  | 9,25      | 0,5431 -<br>157,5511 | 0,20 |
| astenia   | DQB1*06:02 | 21 (18,75) | 4 (30,77) | 1,9259    | 0,541 - 6,8566       | 0,24 |
| astenia   | DQB1*06:03 | 16 (14,29) | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,15 |
| astenia   | DQB1*06:04 | 8 (7,14)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,40 |
| astenia   | DQB1*06:08 | 1 (0,89)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,90 |
| astenia   | DQB1*06:09 | 1 (0,89)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,90 |

|        |            |            |           |           |                      |      |
|--------|------------|------------|-----------|-----------|----------------------|------|
| anemia | DQA1*01:01 | 25 (22,32) | 1 (7,69)  | 0,29      | 0,0359 - 2,3398      | 0,20 |
| anemia | DQA1*01:02 | 35 (31,25) | 4 (30,77) | 0,9778    | 0,2819 - 3,3915      | 0,62 |
| anemia | DQA1*01:03 | 15 (13,39) | 4 (30,77) | 2,8741    | 0,7854 - 10,5173     | 0,11 |
| anemia | DQA1*01:04 | 8 (7,14)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,40 |
| anemia | DQA1*01:05 | 3 (2,68)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,72 |
| anemia | DQA1*02:01 | 28 (25)    | 3 (23,08) | 0,9       | 0,2312 - 3,504       | 0,59 |
| anemia | DQA1*03:01 | 11 (9,82)  | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,28 |
| anemia | DQA1*03:02 | 1 (0,89)   | 2 (15,38) | 20,1818   | 1,6915 -<br>240,7946 | 0,03 |
| anemia | DQA1*03:03 | 21 (18,75) | 2 (15,38) | 0,7879    | 0,1623 - 3,8236      | 0,56 |
| anemia | DQA1*04:01 | 16 (14,29) | 1 (7,69)  | 0,5       | 0,0608 - 4,1141      | 0,44 |
| anemia | DQA1*05:01 | 10 (8,93)  | 2 (15,38) | 1,8545    | 0,3595 - 9,5671      | 0,36 |
| anemia | DQA1*05:03 | 2 (1,79)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,80 |
| anemia | DQA1*05:05 | 36 (32,14) | 4 (30,77) | 0,9383    | 0,2708 - 3,2513      | 0,60 |
| anemia | DQA1*06:01 | 3 (2,68)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,72 |
| anemia | DQB1*02:01 | 11 (9,82)  | 2 (15,38) | 1,6694    | 0,327 - 8,5216       | 0,40 |
| anemia | DQB1*02:02 | 28 (25)    | 3 (23,08) | 0,9       | 0,2312 - 3,504       | 0,59 |
| anemia | DQB1*03:01 | 41 (36,61) | 4 (30,77) | 0,7696    | 0,223 - 2,6569       | 0,47 |
| anemia | DQB1*03:02 | 26 (23,21) | 1 (7,69)  | 0,2756    | 0,0342 - 2,2211      | 0,18 |
| anemia | DQB1*03:03 | 1 (0,89)   | 2 (15,38) | 20,1818   | 1,6915 -<br>240,7946 | 0,03 |
| anemia | DQB1*03:04 | 1 (0,89)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,90 |
| anemia | DQB1*03:19 | 3 (2,68)   | 2 (15,38) | 6,6061    | 0,9944 - 43,8867     | 0,08 |
| anemia | DQB1*04:02 | 19 (16,96) | 1 (7,69)  | 0,4079    | 0,05 - 3,3272        | 0,35 |
| anemia | DQB1*05:01 | 29 (25,89) | 2 (15,38) | 0,5204    | 0,1088 - 2,4884      | 0,33 |
| anemia | DQB1*05:02 | 3 (2,68)   | 1 (7,69)  | 3,0278    | 0,2915 - 31,4449     | 0,36 |
| anemia | DQB1*05:03 | 8 (7,14)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,40 |
| anemia | DQB1*06:01 | 0 (0)      | 2 (15,38) | Undefined | indef - indef        | 0,01 |
| anemia | DQB1*06:02 | 23 (20,54) | 2 (15,38) | 0,7036    | 0,1457 - 3,3983      | 0,50 |
| anemia | DQB1*06:03 | 14 (12,5)  | 2 (15,38) | 1,2727    | 0,2551 - 6,3505      | 0,52 |
| anemia | DQB1*06:04 | 7 (6,25)   | 1 (7,69)  | 1,25      | 0,1415 - 11,0445     | 0,60 |
| anemia | DQB1*06:08 | 1 (0,89)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,90 |
| anemia | DQB1*06:09 | 1 (0,89)   | 0 (0)     | 0         | indef - indef        | 0,90 |

**APÊNDICE D**– Ficha Clínica: Doença Celíaca**FICHA CLÍNICA AIJ E DC**

Data de hoje:

Tel:

Nome:

Data de nascimento:

Idade atual:

Sexo: F ( ) M ( )

Etnia: Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Amarelo ( )

Data da primeira consulta:

Tempo de doença:

Tempo de diagnóstico:

Subtipo:

Início do tratamento:

Medicações utilizadas:

Medicações em uso:

Atividade no momento:

Sim ( ) Não ( )

VAS

Tanner do dia:

Peso/estatura do dia/ IMC:

Sintomas gastrintestinais:

Distensão ( ) Cólicas ( ) Diarreia ( ) Dispepsia ( )

Constipação ( ) Vômitos ( ) anorexia ( )

Sintomas extraintestinais:

Anemia não responsiva a ferro ( ) Astenia ( ) Enxaqueca ( )

Lesão cutânea ( ) Dormência nas extremidades ( )

Dificuldade de ganho ponderal ( )

Déficit de crescimento ( )

História familiar:

Doença celíaca ou outras doenças intestinais ( ) Doença inflamatória intestinal ( )

Psoríase ( ) Doença tireoidiana ( )

Espondilite ( )

Artrite Reumatóide ( )

Lupus Eritematoso Sistêmico ( )

**APÊNDICE E– Ficha Clínica de Controles**

Data de hoje:

Tel:

Nome:

Data de nascimento:

Idade atual:

Sexo: F ( ) M ( )

Etnia: Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Amarelo ( )

Sintomas gastrintestinais:

Distensão ( ) Cólicas ( ) Diarreia ( ) Dispepsia ( )

Constipação ( ) Vômitos ( ) anorexia ( )

Sintomas extraintestinais:

Anemia não responsiva a ferro ( ) Astenia ( )

Enxaqueca ( )

Lesão cutânea ( ) Dormência nas extremidades ( )

Dificuldade de ganho ponderal ( )

Déficit de crescimento ( )

Outros ( )

História patológica pregressa

Doenças:

História familiar:

Doença celíaca ou outras doenças intestinais ( )

Psoríase ( )

Espondilite ( )

Artrite Reumatóide ( )

Lupus Eritematoso Sistêmico ( )

Doença Inflamatória Intestinal ( )

Doença tireoidiana ( )

Outras ( )

## **APÊNDICE F– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **Título do Estudo: “Frequência de marcadores genéticos e imunológicos de Doença Celíaca em crianças e adolescentes com Artrite Idiopática”**

#### **Explicação do estudo**

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa sobre Doença Celíaca em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil.

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é uma doença crônica, de origem autoimune (onde o seu próprio corpo faz a inflamação) dividida em alguns subtipos, onde o fator comum é a artrite crônica, ou seja, inflamação de articulações (“juntas”), por mais de seis semanas, que começa antes dos 16 anos. Essa doença é tratada com remédios via oral (pela boca) ou por via parenteral (injeções). A Doença Celíaca (DC) também é uma doença autoimune, que atinge o intestino, mas que também pode causar artrite crônica. Ela é tratada com a retirada do glúten da dieta, e não com remédios.

O seu tratamento e acompanhamento ocorrerão como de costume, não haverá fornecimento de medicamentos diferentes aos que você já usa. Você terá acesso sobre o resultado do seu exame com a pesquisadora responsável, e esta informação estará disponível também no seu prontuário e será acessível sempre que requisitada.

#### **Objetivos**

O objetivo principal deste projeto é descobrir se estas duas doenças podem aparecer juntas numa mesma pessoa, e se a presença de artrite crônica poderia ocorrer pela DC, e não pela AIJ.

#### **Procedimentos**

A consulta será previamente marcada por telefone e o paciente comparecerá na data e hora marcadas pelo médico, no Ambulatório de Reumatologia do NESA – HUPE. Você será consultado e responderá a um questionário contendo sua identificação, além de informações sobre certas doenças que você tem ou teve, e sobre alguns sintomas que podem estar

associados a uma maior chance de ter DC. A coleta de material ocorrerá da seguinte forma: Após o término da consulta, você será encaminhado para o Cápsula Medicina Diagnóstica e Laboratorial, que fica na Policlínica Piquet Carneiro. Lá, será realizada a coleta de sangue por profissional especializado, para detecção de polimorfismos e determinação da IgA, da seguinte forma: são necessários 8ml de sangue no tubo tijolo para detecção de IgA total e IgA anti-transglutaminase, e 4ml de sangue no tubo de EDTA para a tipificação dos polimorfismos DQ2 e DQ8, com um total de 2 (dois) tubos de coleta. O primeiro tubo ficará armazenado a uma temperatura de - 70 graus, e o segundo a - 20 graus. Este material será processado pelo laboratório, e o resultado será disponibilizado no prazo médio de 01 mês ao pesquisador. A consulta de retorno no ambulatório será marcada para em média 60 dias após (ou antes se houver necessidade).

### **Riscos**

No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte, como hematoma que desaparece em alguns dias.

### **Benefícios**

Os resultados deste trabalho poderão trazer informações mais precisas para avaliar e entender melhor a associação e o diagnóstico diferencial entre a AIJ e DC. Você poderá não se beneficiar diretamente por participar deste estudo, mas você estará ajudando os pesquisadores a entender melhor essas doenças. Desta maneira, futuramente poderá ser possível o diagnóstico mais rápido de DC em pacientes com AIJ, ou até a possibilidade de modificação no diagnóstico e conseqüentemente, no tratamento.

Rubrica participante ou representante legal

Rubrica pesquisador

Você não é obrigado a participar deste estudo. Você pode recusar a participar dele ou deixa-lo a qualquer momento. O médico /pesquisador estará a sua disposição para esclarecer

qualquer dúvida que possa surgir a respeito do estudo (tel: 98880-5779/ 3173-4095 - Dra. Amanda Donner Maliki)

As informações pessoais obtidas a seu respeito durante o estudo permanecerão confidenciais.

Se você decidir participar, será necessário um consentimento por escrito.

### ASSENTIMENTO FINAL DO VOLUNTÁRIO

#### TÍTULO DO ESTUDO: **“Frequência de marcadores genéticos e imunológicos de Doença Celíaca em crianças e adolescentes com Artrite Idiopática”**

- 1.Li o documento de ASSENTIMENTO para este estudo. Recebi as informações necessárias sobre a proposta do procedimento. Minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas;
- 2.Concordo em participar deste estudo de forma voluntária;
- 3.Por ser voluntário, posso me retirar do estudo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios aos quais tenho direito;
- 4.Concordo que os resultados do estudo sejam comunicados à comunidade científica na forma de publicações em revistas médicas especializadas, mantendo em sigilo absoluto o meu nome e endereço;
- 5.Autorizo comitês de ética, autoridades regulatórias locais ou estrangeiras a examinarem, se assim o desejarem, estes registros médicos para confirmação das informações coletadas.

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do representante legal: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Eu confirmo ter pessoalmente explicado para o paciente acima a natureza e o propósito do estudo

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**SE VOCÊ TIVER ALGUMA DÚVIDA, O CONTATO DOS PESQUISADORES É:**

Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ

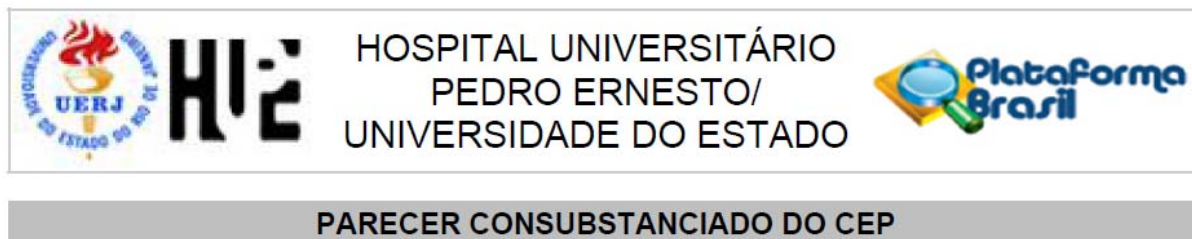
Serviço de Reumatologia Pediátrica - NESA

Av. 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel

Tel: (21) 2868-8456 | 2868-8457 | 2868-8458

Para eventuais esclarecimentos o telefone do Cep/HUPE: 2868-8253



**ANEXO A – Aprovação pelo CEP 2015****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Pesquisador:** Amanda Donner Maliki

**Título da Pesquisa:** Frequencia de marcadores genéticos e imunológicos de Doença Celíaca em crianças e adolescentes com Artrite Idiopática Juvenil.

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Médicas

**Patrocinador Principal:** Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Área Temática:**

**Versão:**2

**CAAE:** 43571215.8.0000.5259

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.100.646

**Data da Relatoria:** 10/06/2015

**Apresentação do Projeto:** Alguns estudos mostram a associação entre a artrite idiopática juvenil e a doença celíaca (DC), entretanto existem controvérsias se a prevalência desta última

é mais elevada nestes pacientes. Tentando avaliar melhor as alterações imunológicas que ocorrem nas duas doenças, este projeto foi bem elaborado.

**Objetivo da Pesquisa:** O objetivo principal deste estudo é e avaliar a frequência de marcadores genéticos e imunológicos para Doença Celíaca em crianças e adolescentes com Artrite Idiopática Juvenil.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:** Apresenta-se como risco a colheita de sangue venoso e o constrangimento no momento do preenchimento dos questionários. Os pesquisadores se comprometem a minimizar os riscos ou desconfortos indiretos que possam vir a ser causados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:** Trata-se do projeto de mestrado da pesquisadora principal. A pesquisa foi bem elaborada e se propõe a estudar uma faixa etária de indivíduos vulneráveis.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** Os termos de apresentação obrigatória foram devidamente incluídos. Os autores incluíram um termo de assentimento para os adolescentes entre 12 e 17 anos também assinarem, além de seus responsáveis.

**Recomendações:** Sugerimos que os procedimentos sejam explicados a todos os participantes, inclusive os menores de 12 anos e que isso seja registrado no prontuário do paciente.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** O trabalho pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

**Situação do Parecer:**

**Aprovado**

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: 1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas

circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que encaminhe relatórios parciais e anuais referentes ao andamento da pesquisa ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 10 de Junho de 2015

**Assinado por:**

**MICHELLE QUARTI MACHADO DA ROSA**

**(Coordenador)**

## **ANEXO B – Termo de Assentimento para Pacientes de 12 a 17 anos**

### **Título do Estudo: “Frequência de marcadores genéticos e imunológicos de Doença Celíaca em crianças e adolescentes com Artrite Idiopática”**

Você não é obrigado a participar deste estudo. Você pode recusar a participar dele ou deixá-lo a qualquer momento.

O médico /pesquisador estará a sua disposição para esclarecer qualquer dúvida que possa surgir a respeito do estudo ( tel: 98880-5779/ 3173-4095 - Dra. Amanda Donner Maliki )

As informações pessoais obtidas a seu respeito durante o estudo permanecerão confidenciais.

Se você decidir participar, será necessário um consentimento por escrito.

### **Explicação do estudo**

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa sobre Doença Celíaca em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil.

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é uma doença crônica, de origem autoimune (onde o seu próprio corpo faz a inflamação) dividida em alguns subtipos, onde o fator comum é a artrite crônica, ou seja, inflamação de articulações (“juntas”), por mais de seis semanas, que começa antes dos 16 anos. Essa doença é tratada com remédios via oral (pela boca) ou por via parenteral (injeções).

A Doença Celíaca (DC) também é uma doença autoimune, que atinge o intestino, e causa muitos tipos de sintomas, não somente intestinais. Um destes sintomas pode ser a artrite crônica. Ela é tratada com a retirada do glúten da dieta, e não com remédios.

Queremos descobrir se estas duas doenças podem estar presentes juntas numa mesma pessoa, e se a presença de artrite crônica poderia ocorrer pela DC, e não pela AIJ. Neste caso, o tratamento seria com mudança da dieta, e não com remédios.

O seu tratamento e acompanhamento ocorrerá como de costume, não haverá fornecimento de medicamentos diferentes aos que você já usa. Você terá acesso sobre o resultado do seu exame com a pesquisadora responsável, esta informação estará disponível também no seu prontuário e será acessível sempre que requisitada.

### **Objetivos**

O objetivo principal deste projeto é que a ausência de sintomas gastrointestinais, ou presença de sintomas leves, não atrase o diagnóstico de uma doença de relativo simples tratamento.

### **Procedimentos**

A consulta será previamente marcada por telefone e o paciente comparecerá na data e hora marcadas pelo médico, no Ambulatório de Reumatologia do NESA – HUPE. Você será consultado e responderá a um questionário padronizado contendo sua identificação, além de informações sobre certas doenças que você tem ou teve, e sobre alguns sintomas que podem estar associados a uma maior chance de ter DC.

A coleta de material ocorrerá da seguinte forma: Após o término da consulta, um (a) enfermeiro (a) realizará a coleta de sangue, que será dividido em dois tubos: um será enviado para o laboratório de genética, e o outro para o laboratório de imunologia. Após este procedimento, o paciente será liberado, e seu retorno marcado para dentro de em média 60 dias (ou antes se apresentar sintomas).

### **Riscos**

Os riscos são quanto a coleta de sangue. No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte, como hematoma que desaparece em alguns dias.

### **Benefícios**

Os resultados deste trabalho poderão trazer informações mais precisas para avaliar e entender melhor a associação e o diagnóstico diferencial entre a AIJ e DC. Você poderá não se beneficiar diretamente por participar deste estudo, mas você estará ajudando os pesquisadores a entender melhor essas doenças. Desta maneira, futuramente poderá ser possível o diagnóstico mais rápido de DC em pacientes com AIJ, ou até a possibilidade de modificação no diagnóstico e conseqüentemente, no tratamento.

Rubrica participante

Rubrica pesquisador

ASSENTIMENTO FINAL DO VOLUNTÁRIO

**TÍTULO DO ESTUDO: “Frequência de marcadores genéticos e imunológicos de Doença Celíaca em crianças e adolescentes com Artrite Idiopática”**

- 1.Li o documento de ASSENTIMENTO para este estudo. Recebi as informações necessárias sobre a proposta do procedimento. Minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas.
- 2.Concordo em participar deste estudo de forma voluntária.
- 3.Por ser voluntário, posso me retirar do estudo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios aos quais tenho direito.
- 4.Concordo que os resultados do estudo sejam comunicados à comunidade científica na forma de publicações em revistas médicas especializadas, mantendo em sigilo absoluto o meu nome e endereço.
- 5.Autorizo comitês de ética, autoridades regulatórias locais ou estrangeiras a examinarem, se assim o desejarem, estes registros médicos para confirmação das informações coletadas.

Nome do Paciente : \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Eu confirmo ter pessoalmente explicado para o paciente acima a natureza e o propósito do estudo

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

**SE VOCÊ TIVER ALGUMA DÚVIDA, O CONTATO DOS PESQUISADORES É:**

**Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ**

**Serviço de Reumatologia Pediátrica - NESA**

**Av. 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel**

**Tel: ( 21) 2868-8456 | 2868-8457 | 2868-8458**

**Para eventuais esclarecimentos o telefone do Cep/HUPE: 2868-8253**

## **ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Título do Estudo: “Frequência de marcadores genéticos e imunológicos de Doença Celíaca em crianças e adolescentes com Artrite Idiopática”**

### **Explicação do estudo**

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa sobre Doença Celíaca em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil.

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é uma doença crônica, de origem autoimune (onde o seu próprio corpo faz a inflamação) cujo principal sintoma é a artrite crônica, ou seja, inflamação de articulações (“juntas”), por mais de seis semanas, que começa antes dos 16 anos. A Doença Celíaca (DC) também é uma doença autoimune, que atinge o intestino, mas que também pode causar artrite crônica. Este projeto já está em andamento nos pacientes com artrite, cuja coleta de sangue já foi iniciada. Para que o estudo tenha mais consistência, necessitamos de controles, ou seja, indivíduos saudáveis que não tenham Artrite Idiopática Juvenil, como é o seu caso.

### **Objetivos**

Os principais objetivos deste projeto são descobrir:

- 1) se estas duas doenças podem aparecer juntas numa mesma pessoa
- 2) se a presença de artrite crônica poderia ocorrer pela DC, e não pela AIJ.

### **Procedimentos**

Na mesma ocasião de sua ida à Unidade de Hemoterapia do Hospital Pedro Ernesto para doação de sangue, pesquisadores treinados irão explicar o objetivo do estudo e aplicar um questionário para avaliar se você pode participar. Você terá livre escolha para concordar ou não com sua participação. Você tem livre escolha para participar deste estudo, e também pode deixá-lo a qualquer momento. É importante destacar que a sua não participação, não irá interferir com a qualidade do seu atendimento na unidade.

No caso de concordar, antes da doação, serão coletados por enfermeiros e/ou técnicos de enfermagem previamente treinados, 2 tubos com EDTA com 2ml de sangue cada para tipificação de polimorfismos genéticos e 2 tubos de gel com 4ml cada para detecção de IgA

total e IgA anti-transglutaminase, que são anticorpos para pesquisa de Doença Celíaca. Em seguida o material será armazenado em congelador específico para o projeto. Assim que os resultados destes exames estiverem prontos você será contatado por telefone ou email.

### **Riscos**

No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele., Complicações de coleta de sangue, que é uma prática rotineira, são raras e geralmente de pequeno porte, como hematoma que desaparece em alguns dias.

### **Benefícios**

Os resultados deste trabalho poderão trazer informações mais precisas para avaliar e entender melhor a associação e o diagnóstico diferencial entre as duas doenças, AIJ e DC. A sua participação estará ajudando os pesquisadores a entender melhor essas doenças, possibilitando um melhor diagnóstico e também tratamento destas condições.

O médico /pesquisador estará a sua disposição para esclarecer qualquer dúvida que possa surgir a respeito do estudo (tel: 98880-5779/ 3173-4095 - Dra. Amanda Donner Maliki )

As informações pessoais obtidas a seu respeito permanecerão confidenciais, e o seu anonimato será mantido em todas as etapas do estudo. Se você decidir participar, será necessário um consentimento por escrito.

## ASSENTIMENTO FINAL DO VOLUNTÁRIO

### **TÍTULO DO ESTUDO: “Frequência de marcadores genéticos e imunológicos de Doença Celíaca em crianças e adolescentes com Artrite Idiopática”**

1. Li o documento de ASSENTIMENTO para este estudo. Recebi as informações necessárias sobre a proposta do procedimento. Minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas;
2. Concordo em participar deste estudo de forma voluntária;
3. Por ser voluntário, posso me retirar do estudo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios aos quais tenho direito;



4. Concordo que os resultados do estudo sejam comunicados à comunidade científica na forma de publicações em revistas médicas especializadas, mantendo em sigilo absoluto o meu nome e endereço;

5. Autorizo comitês de ética, autoridades regulatórias locais ou estrangeiras a examinarem, se assim o desejarem, estes registros médicos para confirmação das informações coletadas.

Rubrica participante ou representante legal

Rubrica pesquisador

Nome do Participante: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Eu confirmo ter pessoalmente explicado para o paciente acima a natureza e o propósito do estudo

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**SE VOCÊ TIVER ALGUMA DÚVIDA, O CONTATO DOS PESQUISADORES É:**

Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/UERJ

Serviço de Reumatologia Pediátrica - NESA

Av. 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel

Tel: (21) 2868-8456 | 2868-8457 | 2868-8458

Para eventuais esclarecimentos o telefone do Cep/HUPE: 2868-8253

**ANEXO D** – Ficha clínica de controles

**Título da Pesquisa:** Frequencia de marcadores genéticos e imunológicos de Doença Celíaca em crianças e adolescentes com Artrite Idiopática Juvenil

**Pesquisador Responsável:** Amanda Donner Maliki

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 43571215.8.0000.5259

**Submetido em:** 31/08/2017

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Médicas

**Situação da Versão do Projeto:** Aprovado

**Localização atual da Versão do Projeto:** Pesquisador Responsável

**Patrocinador Principal:** Hospital Universitário Pedro Ernesto