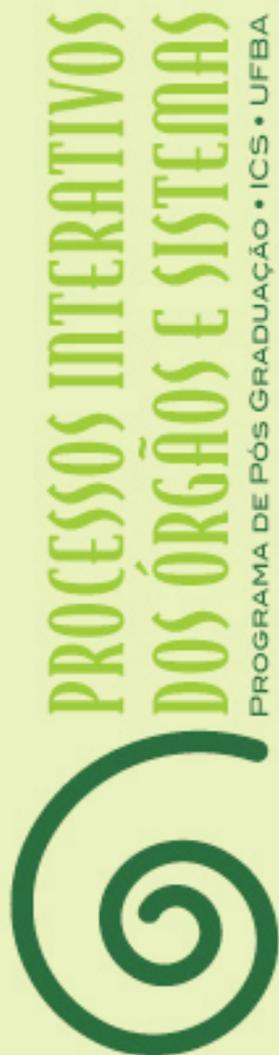


ANA PAULA DE SOUZA LOBO MACHADO



Investigação de doença celíaca em
mães de neonatos prematuros e/ou
com baixo peso ao nascer

Salvador
2015



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS**



**INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA CELÍACA EM
MÃES DE NEONATOS PREMATUROS E/OU COM BAIXO
PESO AO NASCER**

Salvador

2015

ANA PAULA DE SOUZA LOBO MACHADO

**INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA CELÍACA EM
MÃES DE NEONATOS PREMATUROS E/OU COM BAIXO
PESO AO NASCER**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Rodrigues Silva

Salvador

2015

M149 Machado, Ana Paula de Souza Lobo.

Investigação de doença celíaca em mães de neonatos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer. / Ana Paula de Souza Machado. – Salvador, 2015.
76f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Luciana Rodrigues Silva.

Tese (doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde – Salvador, 2015.

1. Doença celíaca. 2. Peso ao nascer. 3. Recém-nascido de baixo peso. 4. Gravidez. 5. Prematuro. I. Silva, Luciana Rodrigues. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU.: 616

ANA PAULA DE SOUZA LOBO MACHADO

INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA CELÍACA EM MÃES DE NEONATOS PREMATUROS E/OU COM BAIXO PESO AO NASCER

Tese submetida à apreciação do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 27/02/2015

Banca Examinadora

Profa. Dra. Genoile Oliveira Santana Silva _____
Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Brasil, 2007.
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Kátia Galeão Brandt _____
Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo, Brasil, 2008.
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Maria Ester Pereira da Conceição Machado _____
Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Brasil, 2013.
Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Tatiana Regia Suzana Amorim Boa Sorte _____
Doutora em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa pelo Centro de Pesquisa
Gonçalo Moniz - FIOCRUZ, Bahia, Brasil, 2010.
Universidade Estadual da Bahia

Profa. Dra. Luciana Rodrigues Silva _____
Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade federal da Bahia, Brasil, 1988.
Universidade Federal da Bahia
Orientadora

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos vinte e sete dias do mês de fevereiro de dois mil e quinze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública de Tese** da Doutoranda **Ana Paula de Souza Lobo Machado**, através da Comissão Julgadora composta pelos **Professores Luciana Rodrigues Silva, Maria Ester Pereira da Conceição Machado, Genoile Oliveira Santana Silva, Katia Galeão Brandt e Tatiana Regia Suzana Amorim Boa Sorte**. O título da Tese apresentada foi **Investigação de doença celíaca em mães de neonatos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Profa. Dra. Luciana Rodrigues Silva APROVADA

Profa. Dra. Maria Ester Pereira da Conceição Machado APROVADA

Profa. Dra. Genoile Oliveira Santana Silva APROVADA

Profa. Dra. Katia Galeão Brandt APROVADA

Profa. Dra. Tatiana Regia Suzana Amorim Boa Sorte APROVADA

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 27 de fevereiro de 2015

Profa. Dra. Luciana Rodrigues Silva Luciana R. Silva

Profa. Dra. Maria Ester Pereira da Conceição Machado Maria Ester Pereira da Conceição Machado

Profa. Dra. Genoile Oliveira Santana Silva Genoile Oliveira Santana Silva

Profa. Dra. Katia Galeão Brandt Katia Galeão Brandt

Profa. Dra. Tatiana Regia Suzana Amorim Boa Sorte Tatiana Regia Suzana Amorim Boa Sorte

Dedico este trabalho aos meus filhos, porque iniciei esta pós-graduação buscando respostas por não conseguir engravidar e quase não a terminei por ter recebido os maiores presentes da minha vida: Dimitri e Maria. A Sergei, por ter me dado estes tão sonhados presentes e por compreender os momentos de ausência. E aos meus pais, por terem me ensinado que não há obstáculo intransponível se a nossa atitude for de determinação e não nos faltar fé.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Luciana Rodrigues Silva, Profa. Titular de Pediatria do Departamento de Pediatria da UFBA, Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas e Chefe do Serviço de Pediatria do Complexo CPPHO-HUPES (Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira - Hospital Universitário Professor Edgard Santos) minha tão especial orientadora, exemplo de mestre e profissional, competente, sempre ética, paciente, atenciosa e, sobretudo, amiga.

Ao Prof. Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo, Coordenador da Pós-graduação, pelo incentivo, confiança e estímulo ao conhecimento científico. Jamais esquecerei de todo seu apoio.

Ao amigo Gildásio Carvalho da Conceição, bioquímico-chefe do Laboratório APAE-Salvador, pelo apoio e contribuição valiosa na realização dos exames.

Ao Prof. Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas, médico patologista da Fiocruz-Bahia, pela generosidade e contribuição inestimável na realização das biópsias.

Aos meus queridos alunos, Fernando Augusto Montanha Teixeira e Fernanda Oliveira de Andrade Lopes, sempre prestativos e dedicados e sem os quais esta pesquisa não seria possível.

Aos funcionários do laboratório do Hospital Geral Roberto Santos, pelo apoio na coleta e processamento das amostras, sempre dispostos a ajudar.

Às pacientes que, participando do estudo, tão generosamente contribuíram e possibilitaram a execução deste projeto.

Muito obrigada!

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas;
é quem faz as verdadeiras perguntas.”

Claude Lévi-Strauss

MACHADO, A. P. S. L. **Investigação de doença celíaca em mães de neonatos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer**. 2015. 76f. Tese (Doutorado)- Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, 2015.

RESUMO

Introdução: Doença celíaca materna tem sido relacionada a eventos desfavoráveis na gestação, incluindo risco aumentado para o nascimento de neonatos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer. **Objetivo:** Investigar a ocorrência de doença celíaca em um grupo de parturientes de recém-nascidos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer. **Métodos:** O delineamento do estudo foi do tipo transversal, no qual foram incluídas 54 parturientes de recém-nascidos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer, definido por peso ao nascimento menor que 2.500g (grupo de expostos) e 107 parturientes de recém-nascidos a termo e com peso maior que 2.500g (grupo de comparação) consecutivamente nascidos no período de maio/2014 a agosto/2014. A triagem para doença celíaca foi realizada através da dosagem sérica do anticorpo IgA antitransglutaminase. Níveis séricos de IgA total foram pesquisados para afastar a possibilidade de testes falso-negativos. Todas as pacientes incluídas no estudo responderam a um questionário de sintomas relacionados à doença celíaca. Em caso de sorologia positiva, realizou-se a pesquisa do HLA DQ2 e do HLA DQ8 sendo indicada a endoscopia digestiva alta com biópsia intestinal para confirmação do diagnóstico. Pacientes sem atrofia vilositária mas com positividade do anticorpo IgA antitransglutaminase e pesquisa positiva de HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 foram consideradas portadoras de doença celíaca latente. Nas pacientes com sorologia positiva, dosagem sérica de ferritina, vitamina B12 e ácido fólico foram pesquisadas para investigação de deficiência destes micronutrientes e o IMC (Índice de Massa Corpórea) foi calculado para avaliar o estado nutricional destas pacientes. **Resultados:** Soropositividade do anticorpo IgA antitransglutaminase foi encontrada em 1/54 mulheres do grupo de expostos, com frequência de doença celíaca neste grupo de 1,85% (IC 95%: 0,00% - 5,57%) enquanto que no grupo de comparação não houve amostras positivas. A paciente com sorologia positiva para doença celíaca apresentou ao menos um alelo HLA-DQ2, porém não foi evidenciada atrofia vilositária na biópsia duodenal, sendo considerada como portadora de doença celíaca latente. Má nutrição ou deficiência de vitamina B12, ácido fólico ou ferritina não foram encontradas nessa paciente. Sintomas relacionados à doença celíaca foram referidos pela paciente com doença celíaca latente. **Conclusões:** Nesse estudo, uma parturiente de neonato prematuro e com extremo baixo peso ao nascer apresentou sorologia positiva para doença celíaca e foi também positiva para a pesquisa de HLA-DQ2. Má nutrição ou níveis alterados de ferritina, ácido fólico e vitamina B12 não foram encontrados nesta paciente. Sintomas relacionados à doença celíaca foram referidos pela paciente com positividade do anticorpo IgA antitransglutaminase. Estudos com maior poder e tamanho amostral são necessários para definir o papel da triagem sorológica para a doença celíaca em gestantes.

Palavras-chave: Doença celíaca. Peso ao nascer. Recém-nascido de baixo peso. Gravidez. Prematuro.

MACHADO, A. P. S. L. **Investigation of celiac disease in mothers of preterm and/or low birth weight newborns**. 2015. 76f. Thesis (Doctorate in Interactive Processes of Organs and Systems) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

ABSTRACT

Introduction: Maternal Celiac Disease has been related to adverse events during pregnancy, including an increased risk of low birth weight newborns, prematurity and/or intrauterine limited growth. **Objective:** To investigate the occurrence of celiac disease in a group of mothers of premature and/or low birth weight newborns. **Methods:** The study design was cross-sectional, in which were included 54 mothers of premature and/or low birth weight newborns and 107 mothers of term newborns weighing more than 2500g (exposed group). Low birth weight was defined as less than 2500g (comparison group) and all included newborns were consecutively born from May/2014 to August/2014. Screening for celiac disease was performed by serum IgA and anti-transglutaminase IgA antibody titers. Total serum IgA titers were researched to rule out the possibility of false-negative tests. All of the included patients responded to a survey about symptoms related to celiac disease. In case of positive serology for celiac disease, research was also held for HLA DQ2 and HLA DQ8, and endoscopy with intestinal biopsy was requested to confirm the diagnosis. Patients without villous atrophy but positive for both anti-transglutaminase IgA antibodies and HLA DQ2 and/or HLA DQ8 were considered as having latent celiac disease. In patients with positive serology, an additional research of serum ferritin, B12 vitamin and folic acid levels was done in order to investigate micronutrient deficiency, and the BMI (Body Mass Index) was calculated to evaluate the nutritional status of these patients. **Results:** The positive serology for celiac disease was found in 1 of 54 women in the exposed group, with a prevalence of celiac disease of 1,85% (IC 95%: 0,00% - 5,57%), while in the comparison group there were no positive samples. The patient with positive serology for celiac disease had at least one HLA-DQ2 allele, but there was no evidence of villous atrophy on duodenal biopsy, and the patient was considered as having latent celiac disease. Malnutrition or deficiency of vitamin B12, folic acid and ferritin were not found in this patient. Symptoms related to celiac disease were referred by the patient with latent celiac disease. **Conclusions:** In the present study, a parturient of a preterm newborn with extreme low birth weight presented positive serology for celiac disease, and well as for the HLA-DQ2 research. Malnutrition or altered levels of ferritin, folic acid and B12 vitamin were not found in this patient. Symptoms typically related to celiac disease were referred by the patient with positive anti-transglutaminase IgA antibodies. Larger studies with greater power are necessary to determine the role of serologic screening for celiac disease in pregnant women.

Keywords: Celiac Disease. Birth Weight. Low birth weight newborn. Pregnancy. Premature.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Patogênese da doença celíaca incluindo as alterações imunológicas relacionadas com a lesão intestinal	20
Figura 2	Possíveis papéis da enzima transglutaminase e dos autoanticorpos na patogênese da atrofia da mucosa intestinal na doença celíaca	22
Quadro 1	Doenças autoimunes associadas à prevalência elevada de doença celíaca	29
Quadro 2	Classificação histológica das alterações da mucosa intestinal na doença celíaca (MARSH, 1992 modificada por OBERHUBER; GRANDITSCH; VOGELSANG, 1999)	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação da condição nutricional de acordo com o índice de massa corpórea (Kg/m ²)	38
Tabela 2	Estimativas para a média e desvio-padrão das variáveis estudadas nos subgrupos da amostra (expostos e comparação)	43
Tabela 3	Frequência da realização de acompanhamento pré-natal e sorologias de acordo com o número de gestações ou a primiparidade	44
Tabela 4	Frequência de parturientes que realizaram sorologias, considerando-se o local onde foi feito o acompanhamento pré-natal	45
Tabela 5	Frequência de parturientes que referiram complicações em gestações anteriores, considerando-se a população estudada	45
Tabela 6	Frequência da realização de sorologias na gestação atual, considerando-se as mulheres que tiveram complicações em gestações anteriores	46
Tabela 7	Frequência do acompanhamento pré-natal, considerando-se as mulheres que referiram complicações em gestações anteriores	46
Tabela 8	Comorbidades associadas à gestação no total da amostra estudada	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD25+	Linfócito T CD25+
CD4+	Linfócito T CD4+
dL	Decilitro
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i> (Teste imunoenzimático)
ESPGHAN	<i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> (Sociedade Européia para Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica)
Fas	<i>First apoptosis signal receptor</i> (Primeiro Sinal de Apoptose - receptor)
Fas-L	<i>First apoptosis signal - Ligand</i> (Primeiro Sinal de Apoptose - ligante)
FSH	<i>Follicle-Stimulating Hormone</i> (Hormônio Folículo Estimulante)
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> (Antígeno Leucocitário Humano)
HLA DQ2	Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ2
HLA DQ8	Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DQ8
HLA DR	Antígeno Leucocitário Humano de Classe II DR
ICAM-1	<i>Inter-Cellular Adhesion Molecule 1</i> (Molécula de Adesão Intercelular 1)
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IgA	Imunoglobulina de isótipo A
IgG	Imunoglobulina de isótipo G
IFN- γ	Interferon gama
IL-15	Interleucina-15
LH	<i>Luteinizing Hormone</i> (Hormônio Luteinizante)
LIE	Linfócito intraepitelial
mg	Miligramas
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i> (Complexo de Hiscompatibilidade Principal)
mL	Mililitro
MMPs	<i>Matrix Metalloproteinases</i> (Metaloproteinases de Matriz)
ng	Nanogramas
nm	Nanometro

PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação de Polimerase em Cadeia)
pg	Picogramas
TCR	<i>T cell receptor</i> (Receptor de células T)
TGFβ 1	<i>Transforming growth factor beta</i> 1 (Fator de transformação de crescimento β1)
TG2	Transglutaminase 2
TH1	Linfócito T-helper 1
TH2	Linfócito T-helper 2
TNFα	<i>Tumor necrosis factor – alpha</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
U	Unidades Internacionais
UFBA	Universidade Federal da Bahia
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	A DOENÇA CELÍACA COMO UMA DOENÇA AUTOIMUNE SISTÊMICA	18
2.2	FUNÇÕES DA TRANSGLUTAMINASE TECIDUAL E O PAPEL DOS DOS AUTOANTICORPOS NA PATOGÊNESE DA DOENÇA CELÍACA	20
2.3	PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA Fas (<i>FIRST APOPTOSIS SIGNAL RECEPTOR</i>) / Fas-L (<i>FIRST APOPTOSIS SIGNAL- LIGAND</i>) NA PATOGÊNESE DA DOENÇA CELÍACA	23
2.4	OS AUTOANTICORPOS MATERNOS E A TG2 EXPRESSA NA PLACENTA	24
2.5	PAPEL DOS AUTOANTICORPOS NA EPIDEMIOLOGIA E NA TRIAGEM PARA A DOENÇA CELÍACA	25
2.6	DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA	29
2.7	DISFUNÇÕES DO APARELHO REPRODUTOR FEMININO E EVENTOS ADVERSOS NA GESTAÇÃO ASSOCIADOS À DOENÇA CELÍACA	31
3	OBJETIVOS	34
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	35
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	35
4	CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	36
4.1	DESENHO DO ESTUDO	37
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	37
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
4.4	COLETA DE DADOS CLÍNICOS	37
4.5	COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO, ANÁLISES LABORATORIAIS E HISTOLÓGICAS	38
4.6	ANÁLISE DOS DADOS	40
4.7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	40
5	RESULTADOS	42
5.1	FREQUÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA	43
5.2	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	43
5.2.1	Realização de acompanhamento pré-natal	44
5.2.2	Realização de sorologias durante a gestação	44
5.2.3	Complicações em gestações anteriores	45
5.2.4	Comorbidades associadas à gestação	47
5.3	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE EXPOSTOS	47

5.4	CARACTERÍSTICAS DA PACIENTE COM SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA	48
6	DISCUSSÃO	49
7	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICES	70
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	71
	APÊNDICE B – Ficha de Entrevista Inicial	72
	ANEXO A - Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos	74
	ANEXO B - Aprovação do comitê de ética em pesquisa	75

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma patologia autoimune sistêmica que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos em resposta à ingestão de glúten. Nos indivíduos portadores dessa doença, o quadro clínico varia desde pacientes assintomáticos àqueles que apresentam a forma clássica caracterizada pela síndrome de má absorção que inclui perda de peso, distensão abdominal e diarreia. A patogênese da doença celíaca é multifatorial e o distúrbio imunológico que acomete os pacientes com a doença ativa envolve a produção de autoanticorpos contra a enzima transglutaminase tecidual. Esses autoanticorpos são, inicialmente, produzidos a nível da mucosa intestinal mas ganham a corrente sanguínea, podendo ser encontrados no soro. Por sua vez, a enzima transglutaminase está presente em vários outros tecidos do organismo além do intestino, sendo acessível aos anticorpos séricos dirigidos contra a transglutaminase tecidual (CASTILLO; THEETHIRA; LEFFLER, 2014).

Em gestantes celíacas não tratadas, anticorpos contra a transglutaminase tecidual presentes no soro materno podem reagir contra a transglutaminase do tecido placentário, levando à variáveis graus de inibição da atividade dessa enzima, que tem papel em diversos eventos celulares, contribuindo para o comprometimento da função placentária ou mesmo da implantação do embrião (ANJUM et al., 2010; SÓÑORA et al., 2014). Em mulheres celíacas não tratadas, vários são os estudos clínicos e epidemiológicos que têm demonstrado maior ocorrência de recém-nascidos com baixo peso ao nascer (definido como peso ao nascer menor que 2.500g), prematuros (gestação inferior a 37 semanas) e/ou natimortos (CIACCI et al., 1996; KHASHAN et al., 2010; SHER; MAYBERRY, 1996; MARTINELLI et al., 2010; SALVATORE et al., 2007; SHEINER et al., 2006).

O peso ao nascer é um importante marcador das condições intrauterinas em que a criança foi submetida durante o período gestacional, sendo considerado o fator individual de maior influência na saúde e sobrevivência da criança recém-nascida (VIANA et al., 2013). Os recém-nascidos com baixo peso ao nascer têm mortalidade aumentada no primeiro ano de vida, em geral requerem maior tempo de hospitalização após o nascimento e desenvolvem comorbidades na idade adulta mais frequentemente que os neonatos com melhor peso (WILCOX, 2001). Em uma recente meta-análise, o risco para mortalidade perinatal relacionado à prematuridade e ao baixo peso ao nascer foi, respectivamente, 7,9 e 9,6 vezes maior que o da população de recém-nascidos saudáveis (BERHAN; BERHAN, 2014). No Brasil, a mortalidade neonatal (entre crianças com zero a 28 dias de vida) constitui-se no principal componente da mortalidade infantil. Alguns importantes determinantes das taxas de mortalidade neonatal são a prematuridade e o baixo peso ao nascer (JACINTO; AQUINO; MOTA, 2013; LANSKY; FRANÇA, 2009). O baixo peso ao nascer pode decorrer de parto

premature, de restrição do crescimento intrauterino ou de ambos. Fatores maternos podem estar associados ao baixo peso ao nascer como: raça negra, pequeno ganho de peso durante a gestação (< 4,5Kg), baixo peso pré-gestacional (< 45Kg), tabagismo materno, etilismo, uso de drogas ilícitas, ausência de assistência pré-natal, baixa estatura materna, doença hipertensiva específica da gravidez, idade materna avançada (acima de 35 anos) ou mães muito jovens (com menos de 20 anos), abortos espontâneos recorrentes (dois ou mais abortos) e história prévia de filho com baixo peso ao nascer ou restrição do crescimento intrauterino. Entretanto, a maioria das causas de baixo peso ao nascer e restrição do crescimento intrauterino permanecem desconhecidas, sendo que os fatores fetais e placentários parecem ter maior contribuição para a patogênese dessas condições do que os fatores maternos (KRAMER, 1987; TIAGO et al., 2008; SCLOWITS; SANTOS, 2006). Esses fatos justificam os estudos epidemiológicos que buscam indicar os fatores de risco e determinar a sua importância relativa para a ocorrência do baixo peso ao nascer.

Embora, o objetivo de pesquisar a doença celíaca materna como fator de risco para a ocorrência de neonatos com baixo peso ao nascer seja de relevante importância pelo maior risco de morbidade e mortalidade perinatal nestas crianças, vale ressaltar a patogênese da doença celíaca, que envolve complicações tardias e malignas. Desta forma, não só os neonatos das parturientes celíacas não diagnosticadas podem estar expostos ao risco de comorbidades e maior mortalidade, mas também essas mulheres estão expostas ao risco de complicações da doença celíaca não tratada que poderiam ser evitadas com o diagnóstico da doença e a instituição do tratamento com dieta isenta de glúten. Portanto, tem sido sugerida na literatura, a realização de triagem sorológica para doença celíaca em gestantes com eventos adversos em gestações anteriores (FORTUNATO et al., 2014; MOORE; GAINER, 2014).

2 REVISÃO DE LITERATURA

A doença celíaca (DC) é uma doença inflamatória crônica do intestino delgado, imunomediada, que ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis, após ingestão de proteínas ricas em prolina e glutamina, prolaminas encontradas no trigo (gliadina e glutenina), centeio (secalina) e cevada (hordeína) que são amplamente intituladas “glúten” (KAGNOFF, 2007; STEPNIAK; KONING, 2006). As sequências peptídicas ricas em glutamina parecem ser responsáveis pela toxicidade do trigo, centeio e cevada na doença celíaca (FRASER; CICLITIRA, 2001). Essas moléculas, mediante uma combinação de fatores genéticos e ambientais promovem a ativação de mecanismos imunológicos, induzindo uma resposta inflamatória no intestino delgado, resultando em vários graus de lesão com atrofia vilositária, hipertrofia das criptas e infiltrado de linfócitos intraepiteliais (LIE) no epitélio intestinal (ALAEANI; GREEN, 2005; BAPTISTA, 2006; KOTZE, 2006; NOBRE; SILVA; PINA CABRAL, 2007).

2.1 A DOENÇA CELÍACA COMO UMA DOENÇA AUTOIMUNE SISTÊMICA

A susceptibilidade para a doença celíaca é geneticamente determinada pela presença de alelos específicos de genes do antígeno leucocitário humano (HLA, *Human Leukocyte Antigen*) da classe II, do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, *Major Histocompatibility Complex*), que atuam provavelmente com um padrão de interação multiplicativa de risco com os genes não-HLA (BEVAN et al., 1999; HOULSTON; FORD, 1996; SOLLID, 2002). A doença celíaca apresenta uma forte associação com o sistema HLA, com aproximadamente 90-95% dos pacientes celíacos expressando a molécula de classe II DQ2, alelos DQA1*0501 e DQB1*0201 e os restantes apresentando, na sua maioria, o haplótipo DQ8, alelos DQA1*0301 e DQB1*0302 (SOLLID, 1989). Entretanto, estima-se que os genes do complexo de antígenos leucocitários humanos contribuam para apenas cerca de 40% do componente hereditário que promove essa resposta imune anormal ao glúten, sendo os genes não associados ao sistema HLA os determinantes mais fortes de susceptibilidade para a doença celíaca (BRAKEN et al., 2008; SOLLID, 1998; UTIYAMA; REASON; KOTZE, 2004). Desta forma, a presença dos haplótipos HLA-DQ2 ou DQ8 é fator necessário, mas não suficiente para o desenvolvimento da doença celíaca.

Nos indivíduos geneticamente susceptíveis, os peptídeos do glúten parcialmente digeridos pelas enzimas do suco gástrico e pancreático e do lúmen intestinal atravessam a

barreira epitelial da mucosa, por mecanismos ainda não completamente determinados, presumivelmente após alterações nas junções intercelulares e aumento da permeabilidade intestinal por ativação da via da Zonulina e chegam à lâmina própria onde são expostos à transglutaminase 2 (TG2), também denominada transglutaminase tecidual ou tissular (CLEMENTE et al., 2003; DRAGO et al., 2006; GRIFFI; CASADIO; BERGAMIN, 2002; LAMMERS et al., 2008).

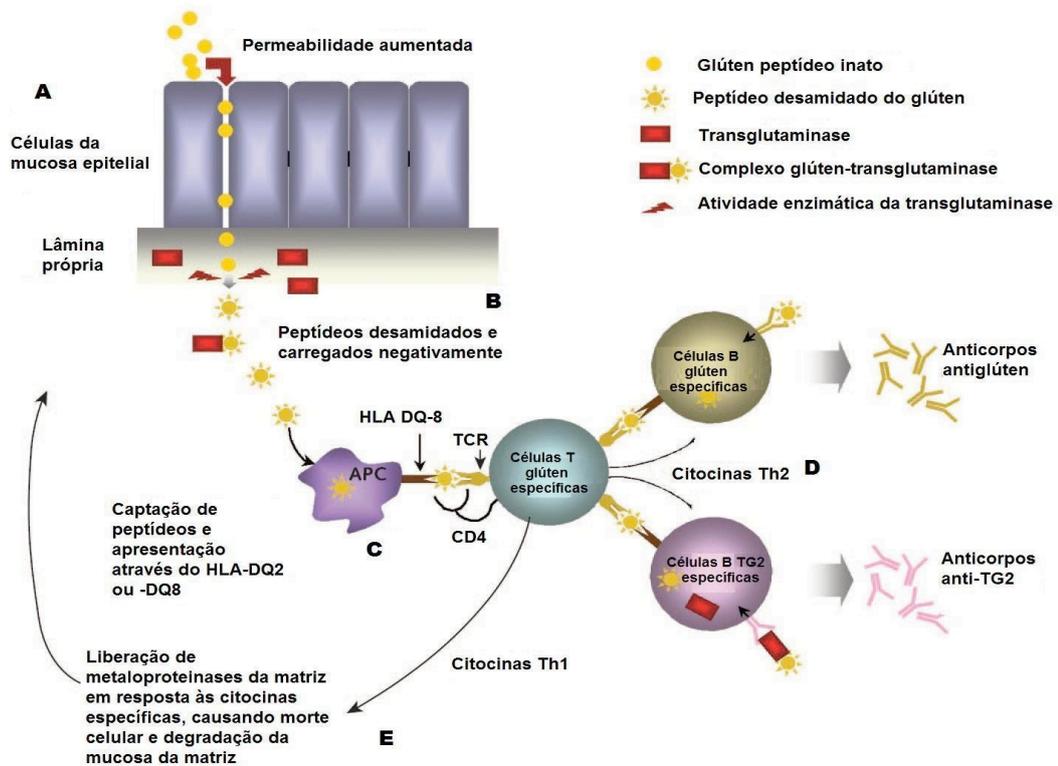
A TG2 é uma enzima que está localizada em ambos os meios, extracelular e intracelular e pode ser encontrada em diferentes tipos de tecidos, incluindo intestino, coração, fígado, placenta, bem como células do sangue a exemplo dos eritrócitos. Presume-se que a patogênese da doença celíaca esteja associada à atividade da TG2 extracelular, contribuindo para a imunotoxicidade do glúten ao passo que modifica peptídeos selecionados por deaminação (KLÖCK; DIRAIMONDO; KHOSLA, 2012). Essa enzima modifica peptídeos específicos do glúten, convertendo os resíduos de glutamina em ácido glutâmico por deaminação. As moléculas de ácido glutâmico então formadas são carregadas negativamente e, desta forma, ligam-se com maior afinidade às moléculas de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 das células apresentadoras de antígenos. A mucosa intestinal de pacientes com doença celíaca apresenta uma população de células T CD4+ que reconhecem através do receptor de células T (TCR, *T cell receptor*) tais complexos de peptídeos ligados ao HLA. A partir desse reconhecimento ocorrem a ativação e uma intensa resposta proliferativa dos clones específicos de linfócitos T CD4+, com consequente secreção de citocinas pró-inflamatórias e indução de resposta imune do tipo Linfócito T- helper 1 (TH1) e/ou Linfócito T- helper 2 (TH2).

As citocinas da resposta TH1, predominantemente o interferon gama (IFN- γ), induzem os fibroblastos intestinais à liberação de metaloproteinases da matriz da mucosa (MMPs). Essas metaloproteinases degradam o colágeno fibrilar, as glicoproteínas e os proteoglicanos promovendo lesão da matriz extracelular e exercendo papel central na determinação do processo de atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas. O sistema imune inato também parece contribuir para a patogênese da doença celíaca. "*Up-regulation*" de interleucina 15 (IL-15) por células epiteliais e dendríticas na lâmina própria tem sido associada às alterações epiteliais encontradas na doença celíaca refratária tipo II e linfoma de células T (MAIURI et al., 2000; MALAMUT et al., 2010; MERESSE et al., 2004). Por outro lado, a resposta imune do tipo TH2 promove a maturação e a expansão de plasmócitos que produzem imunoglobulinas da classe IgA e IgG contra os peptídeos do glúten e contra a

transglutaminase tecidual (ALAEDANI; GREEN, 2005; KAGNOFF, 2007; TRIGONI et al., 2014).

Na Figura 1, observa-se o resumo da patogênese da doença celíaca, incluindo as alterações imunológicas relacionadas com a lesão intestinal.

Figura 1- Patogênese da doença celíaca incluindo as alterações imunológicas relacionadas com a lesão intestinal



Fonte: Adaptada de Alaedani e Green (2005).

2.2 FUNÇÕES DA TRANSGLUTAMINASE TECIDUAL E O PAPEL DOS AUTOANTICORPOS NA PATOGÊNESE DA DOENÇA CELÍACA

Na doença celíaca, observa-se que a transglutaminase tecidual tem pelo menos dois papéis, não necessariamente independentes: como enzima, que por deaminação pode

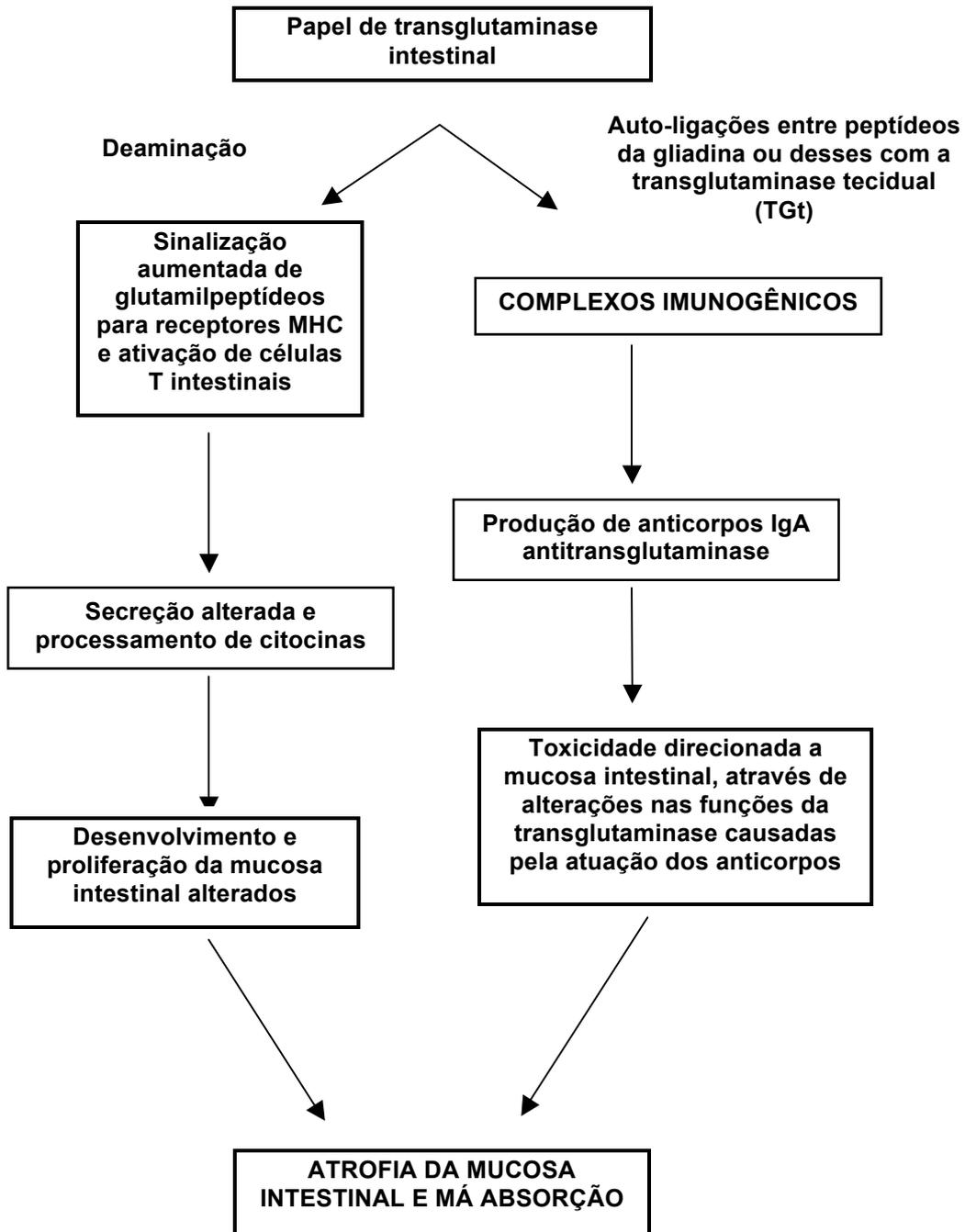
aumentar o efeito imunestimulante de glúten, e como alvo para os anticorpos específicos produzidos na doença ativa. Ambos os mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento de danos na mucosa intestinal de pacientes celíacos (DI SABATINO et al., 2012). Em acordo com essa hipótese, Griffin, Casadio e Bergamin (2002) sugeriram que os autoanticorpos produzidos contra a transglutaminase tecidual na doença celíaca podem afetar as funções celulares desta enzima, que atua na adesão e sobrevivência celular, assim como na estabilização da matriz e ativação do fator de transformação de crescimento $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) – eventos importantes no processo de desenvolvimento normal e diferenciação da mucosa intestinal e também requeridos no processo de reparo do intestino (Figura 2). De forma que, por toxicidade direta à mucosa intestinal através de alterações nas funções da enzima transglutaminase, os anticorpos contra a transglutaminase na doença celíaca contribuem para a atrofia da mucosa intestinal e uma variedade de manifestações clínicas da doença.

A transglutaminase tecidual é uma enzima de múltiplas funções com participação em diversos eventos fisiológicos celulares, incluindo crescimento, desenvolvimento e diferenciação celular, endocitose mediada por receptor, apoptose e angiogênese. Além disso, a TG2 está envolvida na mediação de interações celulares com o a matriz extracelular atuando como um receptor de adesão para a fibronectina na superfície da célula e contribuindo para a estabilização da matriz extracelular (ODII; COUSSONS, 2014). No estudo de Caputo et al. (2009) ficou demonstrado que os anticorpos antitransglutaminase são funcionais, capazes de inibir a diferenciação e/ou induzir a proliferação celular do epitélio intestinal, aumentar a permeabilidade epitelial e ativar monócitos teciduais, por inibir a atividade dessa enzima. Em pacientes celíacos, alterações da mucosa intestinal, como consequência da atuação dos autoanticorpos, também foi proposta no estudo de Barone et al. (2007). Nesse estudo, os autores demonstraram que os anticorpos antitransglutaminase, *in vitro*, atuando sobre a transglutaminase extracelular de células epiteliais cultivadas a partir de biópsias do intestino de pacientes celíacos, induziram alterações relevantes no citoesqueleto dessas células, promovendo a redistribuição de actina e sua proliferação.

Em outro estudo, Myrsky et al. (2008) demonstraram, *in vitro*, que os autoanticorpos contra a transglutaminase tecidual inibem a angiogênese, provavelmente promovendo a desorganização da vascularização da mucosa intestinal encontrada em pacientes celíacos não tratados. Recentemente, Kalliokoski et al. (2013) sugeriram, *in vivo*, que o mecanismo antiangiogênico dos autoanticorpos na doença celíaca envolve a inibição da TG2 extracelular

com consequente inibição da mobilidade de células endoteliais.

Figura 2 - Possíveis papéis da enzima transglutaminase e dos autoanticorpos na patogênese da atrofia da mucosa intestinal na doença celíaca



Fonte: Adaptada de Griffin, Casadio e Bergamin (2002).

Entretanto, a hipótese de que os anticorpos antitransglutaminase podem afetar a função da transglutaminase tecidual, desempenhando assim um papel patogênico na doença celíaca,

ainda é controverso. No estudo de Esposito et al. (2002), a partir do soro de pacientes com doença celíaca, foi observado efeito inibidor dos anticorpos IgA e IgG antitransglutaminase, bem como dos anticorpos antitransglutaminase tecidual monoclonais, contra ambas as atividades da TG2, *in vitro* e *in vivo*. Porém, apesar da inibição da transglutaminase tecidual humana recombinante ter sido demonstrada em todos os soros testados, o grau de inibição foi variável.

Em contraste, Keaveny et al. (2000) não evidenciaram nenhuma neutralização da atividade da transglutaminase tecidual por anticorpos antiendomíio. Além disso, Dieterich et al. (2003) observaram que em pacientes com doença celíaca, apesar de um efeito inibidor parcial dos anticorpos antitransglutaminase, a atividade residual da transglutaminase permaneceu suficientemente elevada. Diante desses achados, os autores sugeriram que o efeito inibidor dos anticorpos antitransglutaminase sobre a TG2 não parece ser o único mecanismo patogênico da doença celíaca.

2.3 PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA Fas (*FIRST APOPTOSIS SIGNAL RECEPTOR*) / Fas-L (*FIRST APOPTOSIS SIGNAL - LIGAND*) NA PATOGÊNESE DA DOENÇA CELÍACA

A despeito das alterações do sistema imune envolvidas na patogênese da doença celíaca e já descritas, os mecanismos responsáveis pela lesão da mucosa intestinal nessa patologia ainda não estão completamente esclarecidos. Alguns autores têm sugerido que o aumento da apoptose de enterócitos, via sistema Fas/Fas-L, também está relacionada à atrofia vilositária característica da doença celíaca.

No estudo de Ciccocioppo et al. (2001), os autores demonstraram que em fragmentos de mucosa de pacientes celíacos não tratados, as porcentagens de enterócitos expressando o receptor Fas, considerados como células alvo, e de células mononucleares da lâmina própria Fas-L positivas, consideradas células efectoras, foram significativamente maiores quando comparadas às de controles saudáveis e de pacientes com doença celíaca tratada. Esses autores conseguiram, ainda, correlacionar a maior expressão e consequente interação do sistema Fas/Fas-L com o aumento da apoptose de enterócitos na mucosa duodenal de pacientes com doença celíaca não tratada.

Aumento da apoptose e da expressão de transglutaminase tecidual em trofoblastos extravilosos e sinciciotrofoblastos do tecido placentário de mulheres com doença celíaca ativa

também já foram demonstrados (HADZISELIMOVIC, 2005). Mais recentemente, Hadziselimovic et al. (2007), estudando a placenta de 22 mulheres com doença celíaca (oito dessas sem dieta isenta de glúten) e de dez mulheres saudáveis conseguiram demonstrar maior concentração de gliadina e expressão de Fas-L em trofoblastos extravilosos das placentas de mulheres com doença celíaca não tratada. Os autores sugeriram que a maior concentração de gliadina nos trofoblastos extravilosos promove uma maior expressão de Fas-L que, por sua vez, leva a um aumento da apoptose dessas células. Fato este que também correlacionou-se com o peso mais baixo ao nascer dos recém-nascidos dessas mães quando comparados aos das mães celíacas em uso de dieta isenta de glúten e/ou das parturientes saudáveis. O desenvolvimento e função normais da placenta requerem a invasão da descídua materna pelos trofoblastos extravilosos. Além disso, os trofoblastos extravilosos também secretam grande quantidade de proteínas e hormônios envolvidos na manutenção da gravidez, de forma que um aumento da apoptose dessas células pode contribuir para complicações relacionadas à disfunção do tecido placentário.

2.4 OS AUTOANTICORPOS MATERNOS E A TG2 EXPRESSA NA PLACENTA

Na doença celíaca, os autoanticorpos são produzidos localmente na mucosa intestinal, onde ficam depositados abaixo da membrana basal epitelial bem como ao redor dos vasos sanguíneos da mucosa. São encontrados na mucosa intestinal e no soro de pacientes celíacos durante o consumo de glúten, com desaparecimento gradual, entretanto mais rapidamente do soro, quando instituída a dieta isenta de glúten (CAPUTO et al., 2009). Os depósitos de IgA contra a transglutaminase extracelular já foram encontrados no fígado, rins, gânglios linfáticos e músculos, indicando que a transglutaminase de vários outros tecidos também pode ser acessível aos autoanticorpos derivados do intestino (KORPONAY-SZABÓ et al., 2004).

Estudos prévios, usando imunohistoquímica, demonstraram que a transglutaminase tecidual também é amplamente expressa no tecido placentário (ROBINSON et al., 2006, 2007). Anjum et al. (2009) demonstraram que a TG2 presente em elementos da parte fetal da placenta (membrana vâsculo-sincicial, bem como citotrofoblastos e elementos vasculares e do estroma) foi acessível aos autoanticorpos antitransglutaminase da circulação materna e que estes autoanticorpos inibiram a atividade da enzima. Os autores sugeriram que a TG2 desempenha papel importante na estabilização de fragmentos antigênicos lançados para o

interior da circulação materna a partir da apoptose de trofoblastos, promovendo uma fagocitose mais eficiente destas partículas e que a inibição desta atividade poderia levar ao reconhecimento imune do conceito pelo organismo materno.

Recentemente, em um estudo *in vitro*, Di Simone et al. (2010), estudando células trofoblásticas primárias humanas, isoladas de tecido placentário e expostas a anticorpos antitransglutaminase da classe IgG obtidos do soro de pacientes celíacas não tratadas, demonstraram que as células trofoblásticas foram agressivamente comprometidas, o que pode representar o mecanismo principal pelo qual a implantação do embrião e o seguimento da gestação podem estar prejudicados nas gestantes celíacas não tratadas. Em um outro estudo, Di Simone et al. (2013) sugeriram que, *in vivo*, os autoanticorpos maternos podem se ligar a transglutaminase tecidual presente em células trofoblásticas inibindo a ativação da metaloproteinase de matriz 2 (MMP-2) e afetando negativamente o potencial destas células para invadir a placenta. A inibição da MMP-2 afeta a degradação da matriz extracelular e a migração de células endoteliais do endométrio inibindo, desta forma, a angiogênese endometrial. Invasão trofoblástica, bem como angiogênese endometrial e descidualização são pré-requisitos fundamentais para a implantação do embrião e sucesso da gestação e podem ser afetados pelos autoanticorpos presentes no soro de gestantes celíacas.

2.5 PAPEL DOS AUTOANTICORPOS NA EPIDEMIOLOGIA E NA TRIAGEM PARA A DOENÇA CELÍACA

Anteriormente considerada uma doença rara da infância, a partir da identificação do principal autoantígeno envolvido na doença celíaca, a transglutaminase tecidual, e da utilização de marcadores sorológicos de alta sensibilidade em estudos epidemiológicos, houve mudanças no entendimento desta patologia, tanto no que se refere ao conhecimento da história natural da doença como no reconhecimento de sua elevada prevalência, possivelmente acometendo 1,0% da população geral (BINGLEY et al., 2004; CATASSI et al., 2007; FASANO et al., 2003; MAKI et al., 2003; SHAHBAZKHANI et al., 2003; TOMMASINI et al., 2004). No Brasil, estudos de rastreamento em doadores de sangue demonstraram elevada prevalência desta doença, variando de 1:681, em Brasília a 1:214 em São Paulo (GANDOLFI et al., 2000; OLIVEIRA et al., 2007). Na região nordeste do Brasil, estudos em populações de adolescentes demonstraram soroprevalência de doença celíaca

variando de 0,49% em estudantes de escolas públicas de Salvador, Bahia, a 3,37% e 4,56% em pacientes ambulatoriais e hospitalizados, respectivamente, em Recife, Pernambuco (BRANDT et al., 2008; CONCEIÇÃO-MACHADO et al., 2015; TREVISIOL et al., 2004).

A heterogeneidade do quadro clínico da doença celíaca é condizente com a sua patogênese que envolve interações entre fatores ambientais, genéticos e imunológicos. É nesse contexto que, em pacientes celíacos não tratados, a apresentação clínica é amplamente variável (GAMA E SILVA; FURLANETTO, 2010; WESTERBERG et al., 2006). A atual classificação clínica da doença celíaca inclui: a forma clássica – pacientes com sinais e sintomas típicos de síndrome de má absorção; a forma silenciosa – indivíduos assintomáticos com alterações histológicas características da doença; a forma latente – indivíduos assintomáticos com mucosa intestinal normal; a forma atípica – pacientes nos quais a doença se manifesta através de sinais e sintomas gastrointestinais atípicos ou relacionados a outros órgãos e sistemas; e a doença celíaca refratária – pacientes com quadro persistente de má absorção e que não respondem ao tratamento (FREEMAN, 2015).

Cada vez mais, tem-se demonstrado que as manifestações atípicas da doença celíaca correspondem à forma clínica mais frequente de apresentação dessa patologia. Em uma análise retrospectiva, Makharia et al. (2007), estudando 45 pacientes com diagnóstico de doença celíaca na idade adulta, com média de idade ao diagnóstico de 28,7 anos, demonstraram que mais da metade desses pacientes apresentava manifestações atípicas da doença celíaca. Em outro estudo, baseado em respostas a questionários e que incluiu 2.681 adultos celíacos, membros da associação celíaca canadense, os autores demonstraram que antes do diagnóstico de doença celíaca 68,0% dos pacientes apresentavam anemia, 32,0% constipação e 26,0% aftas recorrentes, como condição clínica associada à doença (CRANNEY et al., 2007).

Diante do quadro clínico amplamente variável, sem o rastreamento sorológico acurado, inicialmente a doença celíaca era subestimada. A descoberta da transglutaminase tecidual como o principal autoantígeno do tecido endomysial possibilitou a introdução do método imunoenzimático ou ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), de fácil acesso e com alta sensibilidade (95-100%) e especificidade (90-100%), para a pesquisa de anticorpos antitransglutaminase tecidual presentes na doença celíaca não tratada (CARROCIO et al., 2002; DIETERICH et al., 1997, 1998; ZINTZARAS; GERMENIS, 2006). Recentemente, a Sociedade Européia para Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN, *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) indicou que

crianças e adolescentes com sintomas relacionados à doença celíaca e com níveis séricos de anticorpo antitransglutaminase tecidual pelo menos dez vezes maiores que os valores de referência para o teste, podem prescindir da biópsia duodenal para a confirmação do diagnóstico de doença celíaca. Para tanto, esses pacientes devem realizar avaliação complementar com a pesquisa de anticorpo antiendomísio ou de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (HUSBY et al., 2012). Entretanto, a sensibilidade do método de ELISA para a pesquisa de anticorpos antitransglutaminase parece correlacionar-se com a gravidade da lesão da mucosa intestinal, sendo esse teste menos sensível em presença de graus menores de anormalidade da mucosa intestinal (EMAMI et al., 2008).

Os anticorpos antiendomísio são anticorpos primariamente da classe IgA dirigidos contra a transglutaminase presente no endomísio, tecido conjuntivo que se encontra ao redor da musculatura lisa, correlacionando-se positivamente com a gravidade da lesão da mucosa intestinal (MARINÉ et al., 2009). Tamure et al. (2007), correlacionando a histologia e a sorologia em pacientes celíacos, evidenciaram que os níveis de anticorpo antiendomísio tiveram boa correlação com a atrofia vilositária total (sensibilidade de 92%), porém a sensibilidade do teste foi reduzida em presença de atrofia vilositária parcial ou subtotal. Apesar desses autoanticorpos serem direcionados contra a mesma enzima transglutaminase, a diferença está no método utilizado para sua detecção. Para detecção dos anticorpos antiendomísio, utiliza-se a imunofluorescência indireta em cordão umbilical ou em cortes de tecido congelado de esôfago de macaco, produzindo um padrão de coloração característico (VOLTA et al., 1995). É um método observador-dependente e requer profissional experiente para a realização. O teste para o anticorpo IgA antiendomísio é moderadamente sensível (70-100%) e altamente específico para a DC não tratada (96-100%), com maior sensibilidade do teste quando realizado com esôfago de macaco e maior especificidade quando realizado com cordão umbilical (BAUDON et al., 2004; LEWIS; SCOTT, 2006).

Por outro lado, já foi demonstrado que a prevalência de deficiência de IgA em pacientes celíacos chega à 2,6%, o que significa um risco para deficiência de IgA nos pacientes celíacos 10 a 16 vezes maior que o da população geral (CATALDO et al., 1998). Diante disso, tem-se recomendado a realização de dosagem sérica de IgA nos pacientes que serão submetidos à triagem sorológica para a doença celíaca, a fim de se afastar a possibilidade de pesquisas negativas de antitransglutaminase e antiendomísio da classe IgA devido à presença de deficiência desta imunoglobulina. Os anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio da classe IgG também estão disponíveis. Contudo, essas dosagens das classes

IgG dos autoanticorpos para doença celíaca estariam justificadas apenas nos pacientes com deficiência seletiva de IgA (CATALDO et al., 2000; KUMAR et al., 2002; VILLALTA et al., 2007).

Mais recentemente, anticorpos contra peptídeos deaminados da gliadina têm sido utilizados, demonstrando elevadas especificidade e sensibilidade, sendo os da classe IgG os mais indicados para triagem sorológica da doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e em crianças menores de dois anos (HUSBY et al., 2012; LEFFLER; SCHUPPAN, 2010).

Desta forma, a determinação dos marcadores sorológicos da doença celíaca compreende testes não invasivos e de fácil realização e que, consensualmente, estão indicados para: a pesquisa inicial dos casos suspeitos, determinando os pacientes que deverão ser submetidos à biópsia intestinal; para o rastreamento dos parentes de 1º grau de pacientes celíacos, entre os quais há descrição de elevada prevalência da doença (CASTRO-ANTUNES et al., 2010; HOGBERG et al., 2003; GARDNER; MUTTON; WALKER-SMITH, 2008; STERN et al., 1980); e nas populações de risco, que compreendem os indivíduos com patologias associadas à doença celíaca. Nessas patologias, a prevalência da doença celíaca supera em diversas vezes a prevalência encontrada na população geral e correspondem a possíveis complicações da doença celíaca não tratada como anemia ferropriva refratária a tratamento, baixa estatura, osteoporose, doenças neurológicas, infertilidade, hipertransaminasemia crônica inexplicada, doenças malignas do intestino ou ainda a doenças que compartilham mecanismos patogênicos e/ou bases genéticas com a doença celíaca, como a síndrome de Down e a síndrome de Turner (BARKER; LIU, 2008; DINIZ-SANTOS; MACHADO; SILVA, 2012; FREEMAN, 2009; HUSBY; MURRAY, 2014; MACHADO et al., 2010).

Comumente, a doença celíaca também está associada a outras doenças autoimunes (FASANO, 2006). Dentre estas, estudos prospectivos encontraram aumento da prevalência de doença celíaca em pacientes com doenças autoimunes da tireoide, diabetes mellitus tipo I, doenças autoimunes do fígado e doença inflamatória intestinal (Quadro 1). A patogênese da coexistência de doença celíaca com outras patologias autoimunes ainda não está esclarecida, mas reações cruzadas de autoanticorpos e mimetismo molecular de antígenos associados à expressão em comum de moléculas HLA da classe II estão possivelmente envolvidos (COLLIN et al., 2002; CH'NG; JONES; KINGHAM, 2007; KUMAR, RAJADHYAKSHA; WORTSMAN, 2001). Importante ressaltar a associação de muitas destas patologias com

problemas obstétricos, a exemplo das tireoidites e a maior ocorrência de abortamentos, assim como o diabetes melitus também associado ao aumento do risco de abortamento espontâneo, malformações fetais e macrosomia (FERNANDES et al., 2012; MACIEL; MAGALHAES, 2008; MELONI et al., 2001).

Quadro 1 - Doenças autoimunes associadas à prevalência elevada de doença celíaca

Patologia	Prevalência de doença celíaca	Autor
Diabetes mellitus tipo 1	5,7%	(NOT et al., 2001)
	7,0%	(MAHMUD et al., 2005)
	15,8%	(BRANDT; SILVA; ANTUNES, 2004)
Doença autoimune da tireoide	3,3%	(SATEGNA-GUIDETTI et al., 1998)
	2,0%	(MAINARDI et al., 2002)
Cirrose biliar primária	6,0%	(KINGHAM; PARKER, 1998)
	7,0%	(DICKEY et al., 1997)
Doença de Crohn	18,5%	(TURSI et al., 2005)

Ademais, os testes sorológicos têm sido ainda utilizados para monitorizar a adesão e a resposta à dieta isenta de glúten, que é a única terapêutica efetiva para a doença celíaca até o momento (DIPPER et al., 2009; PÉREZ et al., 2005).

2.6 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA

A despeito dos marcadores sorológicos disponíveis para a detecção da doença celíaca, até o momento apenas a endoscopia digestiva alta com biópsia do intestino delgado, avaliada conforme os critérios propostos por Marsh (1992) e posteriormente modificados por Oberhuber, Granditsch e Vogelsang (1999), demonstrando a presença de atrofia das vilosidades intestinais associada ao infiltrado inflamatório (Marsh-Oberhuber III), permite o diagnóstico definitivo desta patologia (Quadro 2). Esse é considerado o padrão ouro vigente para o diagnóstico da doença celíaca (BAI et al., 2013; RUBIO-TAPIA et al., 2013). Porém, muito embora a presença de atrofia vilositária seja atualmente considerada o padrão ouro para

o diagnóstico da doença celíaca, já está bem documentado o aspecto intermitente das lesões histológicas nessa patologia. Recentemente, Pais et al. (2008) avaliaram retrospectivamente a constância das lesões histológicas nas biópsias de 102 pacientes que receberam o diagnóstico de doença celíaca confirmado por histologia. Esses autores identificaram que, se somente duas biópsias fossem realizadas, apenas 90,0% desses pacientes apresentariam lesão histológica característica em um ou nos dois fragmentos; já se três fragmentos fossem obtidos, o diagnóstico poderia ser confirmado em 95,0% dos casos; e quando foram realizadas biópsias de quatro fragmentos da mucosa do intestino delgado, todos os pacientes tiveram o diagnóstico confirmado. De forma que, atualmente, recomenda-se a retirada de pelo menos quatro fragmentos da mucosa do intestino delgado dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta (LEBWOHL et al., 2012; HUSBY et al., 2012).

Quadro 2 - Classificação histológica das alterações da mucosa intestinal na doença celíaca

Estágio	Características histológicas
Estágio 0	Fragmento sem alterações histológicas com menos de 40 linfócitos intraepiteliais/100 enterócitos contados
Estágio I	Arquitetura da mucosa apresenta-se normal com aumento do infiltrado dos linfócitos intraepiteliais
Estágio II	Lesão hiperplásica; caracterizado por hiperplasia de criptas e aumento do número de linfócitos intraepiteliais
Estágio III	IIIa – atrofia vilosa parcial IIIb – atrofia vilosa subtotal IIIc – atrofia vilosa total
Estágio IV	Lesão hipoplásica atrófica; mucosa plana com altura normal das criptas e ausência de inflamação significativa com contagem normal de linfócitos intraepiteliais

Fonte: MARSH, 1992; modificada por OBERHUBER; GRANDITSCH; VOGELSANG, 1999

2.7 DISFUNÇÕES DO APARELHO REPRODUTOR FEMININO E EVENTOS ADVERSOS NA GESTAÇÃO ASSOCIADOS À DOENÇA CELÍACA

Em mulheres celiacas não tratadas, alterações ginecológicas e obstétricas têm sido apontadas por vários autores (BONA; MARINELLO; ODERDA, 2002; BRADLEY, 2004; FERGUSON; HOLMES; COOKE, 1982; JACKSON et al., 2008; KOTZE, 2004; MOLTENI; BARDELLA; BIANCHI, 1990; PELLICANO et al., 2007; TATA et al., 2005).

A prevalência aumentada de doença celíaca entre mulheres com infertilidade foi documentada por Collin et al. (1996) que encontraram doença celíaca em quatro de 150 mulheres com essa queixa, perfazendo uma prevalência de doença celíaca na amostra estudada de 2,7%. Sendo que todas as pacientes diagnosticadas com a doença foram do subgrupo de infertilidade sem causa aparente, com prevalência de DC nesse subgrupo de 4,1% (4:98). Nesse estudo, nenhuma das 150 mulheres do grupo-controle apresentou doença celíaca. Meloni et al. (1999), por sua vez, demonstraram uma prevalência de doença celíaca silenciosa em mulheres com infertilidade três vezes maior do que na população feminina da mesma área (3,03% X 1,06%) e no subgrupo de infertilidade sem causa aparente, a prevalência detectada foi de 8,0 %. Shamaly et al. (2004), estudando 192 mulheres árabes com infertilidade sem causa aparente, diagnosticaram doença celíaca em cinco destas mulheres, com prevalência de 2,6% e nenhuma das 210 pacientes do grupo controle apresentou marcadores sorológicos para a doença.

No Brasil, até o momento, dois estudos pesquisaram doença celíaca em mulheres com queixa de infertilidade. No estudo de Martins et al. (2006), a investigação para doença celíaca, incluindo a pesquisa do anticorpo IgA antiendomísio e biópsia duodenal, foi realizada em 200 mulheres acompanhadas ambulatorialmente no Serviço de Reprodução Humana do Hospital Universitário de Brasília e a prevalência de doença celíaca encontrada foi de 1,5% (3/200), sendo que nenhum caso da doença foi identificado nos controles e em todas as pacientes diagnosticadas com doença celíaca a sintomatologia era atípica, com poucos sintomas gastrointestinais. Por sua vez, Machado et al. (2013), avaliando 170 mulheres acompanhadas em uma clínica de reprodução humana em Salvador, Bahia, encontraram prevalência de doença celíaca confirmada por biópsia de 1,2% (2/170) [IC 95%: 0,1 - 4,2%]. Já a doença celíaca latente, que incluiu as pacientes com anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio positivos, pesquisa de HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 positiva e ausência de atrofia vilositária na

biópsia duodenal, apresentou prevalência de 2,9% (5/170) [IC 95%: 1,0 - 6,7%]. Considerando-se o subgrupo de mulheres com infertilidade sem causa aparente, a prevalência de doença celíaca no estudo foi de 10,3% (3/29) [IC 95%: 2,2 - 27,4%].

Quanto à associação da doença celíaca com eventos desfavoráveis na gestação, Ciacci et al. (1996), comparando 94 mulheres celíacas não tratadas com 31 pacientes celíacas em tratamento, indicaram que as mulheres celíacas sem tratamento tinham risco 5,84 vezes maior do que as mulheres celíacas em uso de dieta isenta de glúten, de ter recém-nascidos com baixo peso ao nascimento. Em um outro estudo, Norgard et al. (1999), avaliando a prole de 127 mulheres celíacas, encontraram que a média de peso ao nascimento dos recém-nascidos destas mães foi 238g menor do que a média de peso ao nascimento dos recém-nascidos de mulheres não celíacas, determinando um risco aumentado para recém-nascidos com baixo peso ao nascimento de 2,6 vezes em mulheres com doença celíaca não tratada. Após introdução da dieta isenta de glúten, a média de peso ao nascimento dos recém-nascidos de mulheres celíacas em tratamento foi 67g maior que a dos recém-nascidos de mães não celíacas. Por sua vez, Martinelli et al. (2000), estudando 845 grávidas, identificaram doze pacientes com sorologia positiva para a doença celíaca. Em sete destas doze pacientes (58,3%), ocorreram eventos adversos na gestação. Cinco delas tiveram bebês pequenos para a idade gestacional (41,0%), três evoluíram para parto prematuro (25,0%) e quatro tinham história de abortos recorrentes (33,3%). Salvatore et al. (2007) também demonstraram aumento da prevalência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional em mulheres celíacas não diagnosticadas, que foi 2,25 vezes maior do que a esperada para a população feminina italiana. Recentemente, Khashan et al. (2010) demonstraram que mulheres celíacas não tratadas tinham maior risco para recém-nascidos prematuros, pequenos e muito pequenos para a idade gestacional (1,33, 1,31 e 1,54 vezes, respectivamente) quando comparadas às mulheres celíacas em tratamento.

Por outro lado, em um estudo com tamanho amostral maior, incluindo 51 mulheres grávidas com sorologia positiva para doença celíaca (anticorpo antitransglutaminase IgA) e 4.997 gestantes com sorologia negativa para esta patologia, não foi observado aumento do risco de abortamento, parto prematuro, baixo peso ao nascer ou crescimento intrauterino retardado entre as mulheres grávidas soropositivas para a doença celíaca quando comparadas aos controles (GRECO et al., 2004).

O mecanismo pelo qual a doença celíaca causa infertilidade ou desfechos negativos na gestação de pacientes com doença ativa ainda não foi totalmente elucidado. Fatores como má

nutrição, deficiência de ferro, folato, vitamina B12, vitamina K e zinco têm sido aventados (STAZI; MONTOVANI, 2000; HALFDANARSON; LITZOW; MURRAY, 2007). Entretanto, a má absorção ou má nutrição não têm sido achados consistentes nestas mulheres, sugerindo uma interação entre deficiências nutricionais específicas, desequilíbrios endócrinos e distúrbio imunológico. Atualmente, a presença de anticorpos contra a transglutaminase tecidual na doença celíaca ativa tem sido descrita como o principal mecanismo de patogênese desta patologia associado aos distúrbios reprodutivos ou desfechos negativos em gestações de mulheres celíacas não tratadas. A inibição da atividade da transglutaminase tecidual, presente em células trofoblásticas, pelos anticorpos antitransglutaminase maternos promove alterações em diversos eventos celulares dependentes desta enzima, podendo comprometer desde a fertilidade e implantação do embrião à função placentária (ANJUM et al., 2009; Di SIMONE et al., 2010, 2013). Igualmente importante, também tem sido demonstrada maior apoptose de células trofoblásticas por maior expressão de Fas-L nestas células em gestantes celíacas não tratadas (HADZISELIMOVIC, 2005, 2007).

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Investigar a ocorrência de doença celíaca em um grupo de mães de neonatos com baixo peso ao nascer e/ou prematuros.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIOS

- Determinar o Índice de Massa Corpórea (IMC) e as dosagens séricas de ácido fólico, vitamina B12 e ferritina, nas pacientes com sorologia positiva para doença celíaca.
- Pesquisar a presença de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 entre as pacientes com sorologia positiva para doença celíaca.
- Investigar a ocorrência de sintomas típicos e atípicos relacionados à doença celíaca nas pacientes incluídas no estudo.
- Observar a ocorrência de hipertensão, diabetes, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, uso de medicações e intercorrências durante a gestação das pacientes incluídas no estudo.
- Conhecer a história pré-natal e os antecedentes obstétricos da população de mulheres do estudo.

4 CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, de corte transversal, envolvendo uma amostra de conveniência composta por 54 parturientes de neonatos com baixo peso ao nascer (menor que 2.500g) e/ou prematuros (idade gestacional menor que 37 semanas) - grupo de expostos e 107 parturientes de recém-nascidos à termo (idade gestacional entre 37 semanas e 41 semanas e 6 dias) ou pós-termo (com 42 ou mais semanas de idade gestacional) e com peso ao nascer maior que 2.500g- grupo de comparação, admitidas no Hospital Geral Roberto Santos, em Salvador, Bahia, e sequencialmente incluídas no estudo, no período de maio de 2014 a agosto de 2014. A pesquisa necessitou ser interrompida após esse período por questões pessoais referentes ao pesquisador.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Parturientes de neonatos nascidos na maternidade do Hospital Geral Roberto Santos, em Salvador, Bahia, no período de maio a agosto de 2014.
- Termo de consentimento informado assinado pela paciente.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Parturientes de neonatos gemelares ou portadores de malformação congênita.
- Parturientes com diagnóstico prévio de doença celíaca.

4.4 COLETA DE DADOS CLÍNICOS

Durante o internamento na enfermaria da maternidade do Hospital Geral Roberto Santos, em Salvador, Bahia, no período do estudo, as pacientes que preenchiam os critérios de inclusão eram esclarecidas sobre os objetivos e métodos do estudo e convidadas a participar. Aquelas que aceitaram participar do estudo foram solicitadas a assinar o termo de consentimento informado, formalizando sua participação.

Todas as pacientes incluídas no estudo, resguardando-se o sigilo das informações, responderam a um questionário sobre sua saúde reprodutiva e antecedentes obstétricos incluindo: idade da menarca; data da última menstruação; quanto tempo tentando engravidar; número de gestações; número de partos; peso e idade do(s) recém-nascido(s) nas gestações anteriores; número de abortos espontâneos; peso e idade gestacional do recém-nascido da gestação atual; ocorrência de complicações em gestações anteriores; realização de acompanhamento pré-natal; número de consultas no pré-natal; local onde fez o acompanhamento pré-natal; sorologias realizadas; presença de hipertensão arterial, diabetes, tireoidopatias ou outros problemas de saúde; uso de medicamentos, drogas ilícitas, tabagismo ou etilismo durante a gestação. Ainda no questionário, as pacientes informaram a presença ou ausência e a frequência de sintomas típicos e atípicos de doença celíaca incluindo: constipação, diarreia, distensão abdominal, azia, dor abdominal recorrente, náuseas, vômitos, flatulência, aftas recorrentes, fadiga, artralgia, anemia. Os questionários foram aplicados pelo pesquisador e/ou por um dos dois estudantes de graduação em Medicina, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, participantes da pesquisa e treinados pelo pesquisador. Dados complementares necessários para o preenchimento dos questionários foram obtidos diretamente do prontuário da parturiente e/ou do recém-nascido.

A avaliação do estado nutricional das pacientes, com dados referidos pelas pacientes de seu peso e sua estatura antes da gestação, foi baseada na classificação de acordo com o índice de massa corpórea segundo a Organização Mundial da Saúde em: baixo peso – inferior a 18,5; estado nutricional adequado ou eutrofia – de 18,5 a 24,9; sobrepeso – de 25,0 a 29,9; obeso $\geq 30,0$ Kg/m² (WHO, 1995) (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação da condição nutricional de acordo com o índice de massa corpórea (Kg/m²)

Condição nutricional	IMC
Baixo peso	<18,5 Kg/m ²
Eutrofia	18,5-24,9 Kg/m ²
Sobrepeso	25-29,9 Kg/m ²
Obesidade	≥ 30 Kg/m ²

IMC: índice de massa corpórea

Fonte: Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995)

4.5 COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO, ANÁLISES LABORATORIAIS E HISTOLÓGICAS

Todas as pacientes incluídas no estudo foram submetidas à coleta de sangue através de punção venosa periférica que, na maioria das vezes, foi realizada no momento em que as pacientes colhiam amostra de sangue para os exames solicitados pelo médico obstetra. O rastreamento de casos positivos foi realizado utilizando-se a dosagem do anticorpo antitransglutaminase tissular da classe IgA, realizada pelo método imunoenzimático ou de ELISA, conforme as especificações do fabricante e cujos resultados foram obtidos com base na densidade óptica por intermédio da leitura de placa de ELISA a 450 nm. De acordo com as normas do fabricante, o anticorpo antitransglutaminase tissular humana IgA foi considerado negativo quando abaixo de 7,0 U/mL, indeterminado entre 7,0 U/mL e 10,0 U/mL e positivo quando superior a 10,0 U/mL.

Uma vez que deficiência de IgA é uma condição associada à doença celíaca, para excluir a possibilidade de falso-negativo na dosagem sérica do anticorpo IgA antitransglutaminase, foi realizada a dosagem sérica de IgA total pelo método de imunoturbimetria, considerando-se a deficiência de imunoglobulina A, nesse estudo, valor menor que 7,0 mg/dL. Todos os exames laboratoriais foram realizados no laboratório APAE.

Após os resultados dos testes sorológicos, a paciente com sorologia positiva para a doença celíaca foi novamente solicitada à coleta de sangue para realização da pesquisa de HLA DQ2 e HLA DQ8, pelo método de PCR (Reação de Polimerase em Cadeia) alelo específico e das dosagens de ferritina, ácido fólico e vitamina B12, por eletroquimioluminescência sendo considerados como valores normais dosagens entre 11,0 e 306,8 ng/mL, 3,5 e 17,24 ng/mL e 180,0 e 914,0 pg/mL, respectivamente. Ela foi esclarecida sobre a necessidade da confirmação do diagnóstico de doença celíaca pela pesquisa de alterações histológicas características na biópsia intestinal e convidada a realizar endoscopia digestiva alta com biópsia de cinco fragmentos de duodeno distal. Esse procedimento foi executado no Centro de Hemorragia Digestiva do Hospital Geral Roberto Santos. Os fragmentos de mucosa duodenal foram fixados em papel filtro e formol a 10,0% e encaminhados para o serviço de anatomia patológica da Fiocruz – Salvador, onde as amostras foram processadas e avaliadas por um médico patologista. A biópsia de intestino delgado foi considerada padrão ouro para o diagnóstico de DC, utilizando-se o critério de Marsh (1992) modificado por Oberhuber, Granditsch e Vogelsang (1999) para análise dos fragmentos: tipo

0 – fragmento sem alterações histológicas e, portanto, considerado normal; tipo I – padrão infiltrativo, em que a arquitetura da mucosa apresenta-se normal com aumento do infiltrado dos linfócitos intraepiteliais; tipo II – lesão hiperplásica, caracterizada por alargamento das criptas e aumento do número de linfócitos intraepiteliais; tipo IIIa – atrofia vilositária leve; tipo IIIb – atrofia vilositária subtotal; tipo IIIc – atrofia vilositária total. Marsh também estabeleceu o tipo IV como sendo uma lesão hipoplásica caracterizada por atrofia total com hipoplasia críptica. Foram consideradas portadoras de doença celíaca aquelas com sorologia positiva e com biópsia de intestino delgado classificadas histologicamente como atrofia vilositária – padrão Tipo IIIa, IIIb ou IIIc – que tradicionalmente caracteriza a alteração histológica da DC. Paciente com sorologia positiva e pesquisa de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 positiva, mas sem atrofia de vilos na biópsia duodenal, foi considerada como portadora de doença celíaca latente.

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram processados e analisados utilizando a versão 16 do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA, Release 16.0.2, 2008). Na análise descritiva as variáveis categóricas são apresentadas através de frequências absoluta e relativa, enquanto as variáveis contínuas através de medidas de tendência central (média e mediana), separatrizes (interquartis) e de dispersão (desvio padrão e valor máximo e mínimo). Comparações entre variáveis foram realizadas utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney. As análises são bilaterais (bicaudais) e adotaram $p \leq 0,05$ como estatisticamente significativo.

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Geral Roberto Santos e todas as pacientes incluídas no estudo assinaram o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Todas as pacientes incluídas no estudo foram convidadas a manter o acompanhamento de seus neonatos no ambulatório de Pediatria do Hospital Geral Roberto Santos. Do mesmo modo, as pacientes com diagnóstico de doença celíaca foram esclarecidas sobre a patologia e a necessidade de avaliação por médico especialista, sendo

encaminhadas para acompanhamento no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Geral Roberto Santos. Essa pesquisa foi financiada com recursos próprios do pesquisador e recebeu contrinuição do laboratório APAE – Salvador, para a realização dos exames laboratoriais.

5. 1 FREQUÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA

Uma paciente do grupo de expostos (parturientes de neonatos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer) apresentou sorologia positiva para doença celíaca (1/54), com frequência de soropositividade para a doença celíaca neste grupo de 1,85% (IC 95%: 0,00% - 5,57%). A dosagem do anticorpo IgA antitransglutaminase desta paciente foi 38,0U/mL, considerado positivo quando superior a 10,0 U/mL e a dosagem de IgA sérica foi de 127,8mg/dL, normal para os valores de referência deste exame (maior que 7,0 mg/dL). No grupo de comparação (mães de recém-nascidos à termo ou pós-termo e com peso maior que 2.500g) não houve amostras positivas para a doença celíaca. Considerando-se a amostra total da população avaliada neste estudo (1/161) a frequência de soropositividade de doença celíaca foi de 0,62% (IC 95%: 0,00% - 1,85%).

5. 2 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

A Tabela 2 apresenta a comparação entre as variáveis demográficas avaliadas no estudo entre os dois grupos da amostra: grupo de expostos e grupo de comparação.

Tabela 2 - Estimativas para a média e desvio-padrão das variáveis estudadas nos subgrupos da amostra (expostos e comparação)

Variáveis	Grupo		P-valor (Teste <i>t</i>)
	Expostos (n=54)	Comparação (n=107)	
	Média (Desvio- padrão)	Média (Desvio- padrão)	
Idade (em anos)	26,3 (7,3)	26,8 (7,2)	0,6912
Peso ao nascer (gramas)	1.947,8 (574,0)	3.394,7 (513,4)	0,0000
Idade gestacional (dias)	241,5(25,3)	275,6 (7,9)	0,0000
Número de abortos	0,3 (0,7)	0,5 (0,9)	0,2912
Número de consultas pré-natal	5,4 (2,3)	6,1 (2,5)	0,1538

n = Número de observações na amostra

5.2.1 Realização de acompanhamento pré-natal

Quanto ao acompanhamento por profissional de saúde durante o período pré-natal, 92,6% (50/54) das mulheres do grupo de expostos e 94,4% (101/107) das pacientes do grupo de comparação responderam que tiveram ao menos uma avaliação pré-natal, sendo que a média de consultas no pré-natal por paciente foi de 5,4 (\pm 2,3) e 6,1 (\pm 2,5) nestes grupos, respectivamente.

Considerando-se as pacientes primíparas, observou-se que todas fizeram acompanhamento pré-natal (100%) apesar de apenas 34% (18/53) terem realizado sorologias durante a gestação. Comparando-as com as outras pacientes do estudo, não houve diferença estatística entre os grupos no que tange à realização de acompanhamento pré-natal e realização de sorologias (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência da realização de acompanhamento pré-natal e sorologias de acordo com o número de gestações ou a primiparidade

Variáveis	Primeira Gestação				P-valor
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Sorologia					
Não	72	67,9	35	66,0	0,8111 ¹
Sim	34	32,1	18	34,0	
Pré-natal					
Não	8	7,5	0	---	0,0527 ²
Sim	98	92,5	53	100,0	

Observação: Diferença nos subtotais se deve a dados perdidos.

n = Número de observações na amostra.

¹ Teste Qui-quadrado de Pearson; ² Teste Exato de Fisher.

5.2.2 Realização de sorologias durante a gestação

Apenas 29,63% (16/54) das parturientes do grupo de expostos e 33,64% (36/107) do grupo comparação referiram ter feito algum exame sorológico para pesquisa de doenças

infecção contagiosa durante a gestação, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos (Teste exato de Fisher: $p=0,7216$). A Tabela 4 exibe a frequência das pacientes que realizaram sorologias, considerando-se o local onde foi feito o acompanhamento pré-natal. Pode-se observar que a frequência daquelas que realizaram sorologias foi maior entre as mulheres que realizaram o acompanhamento pré-natal em unidade hospitalar do que aquelas que fizeram o pré-natal em outras unidades (postos de saúde e clínicas particulares), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,0111$).

Tabela 4 - Frequência de parturientes que realizaram sorologias, considerando-se o local onde foi feito o acompanhamento pré-natal

Sorologia	Local do pré-natal				P-valor (Teste Qui- quadrado de Pearson)
	Hospital (n=39)		Outros (n=108)		
	n	%	n	%	
Não	19	48,7	77	71,3	0,0111
Sim	20	51,3	31	28,7	

n = Número de observações na amostra.

5.2.3 Complicações em gestações anteriores

A Tabela 5 apresenta a frequência de mulheres que referiram complicações em gestações anteriores, comparando-se os dois grupos da amostra, não tendo sido evidenciada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,5013$).

Tabela 5 - Frequência de parturientes que referiram complicações em gestações anteriores considerando-se a população estudada

Complicações em gestações anteriores	Grupo				P-valor (Teste Qui- quadrado de Pearson)
	Expostos		Comparação		
	n	%	n	%	
Não	16	55,2	48	62,3	0,5013
Sim	13	44,8	29	37,7	

n = Número de observações na amostra.

A Tabela 6 exibe a frequência da realização de sorologias na gestação atual considerando-se as mulheres que tiveram complicações em gestações anteriores. Observa-se que a frequência daquelas que realizaram sorologias foi maior entre as mulheres que referiram do que entre as mulheres que negaram complicações em gestações anteriores, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,0187$).

Tabela 6 - Frequência da realização de sorologias na gestação atual considerando-se as mulheres que tiveram complicações em gestações anteriores

Sorologia	Complicações em gestações anteriores				P-valor (Teste Qui- quadrado de Pearson)
	Não (n=64)		Sim (n=42)		
	n	%	n	%	
Não	49	76,6	23	54,8	0,0187
Sim	15	23,4	19	45,2	

n = Número de observações na amostra.

A Tabela 7 apresenta a frequência do acompanhamento pré-natal considerando-se as mulheres que referiram complicações em gestações anteriores.

Tabela 7 - Frequência do acompanhamento pré-natal considerando-se as mulheres que referiram complicações em gestações anteriores

Pré-natal	Complicações em gestações anteriores				P-valor (Teste Exato de Fisher)
	Não (n=64)		Sim (n=42)		
	n	%	n	%	
Não	5	7,8	3	7,1	1,0000
Sim	59	92,2	39	92,9	

n = Número de observações na amostra

5.2.4 Comorbidades associadas à gestação

Quanto à presença de comorbidades durante a gestação, os achados deste estudo estão apresentados na Tabela 8, sendo que de todas as variáveis analisadas houve diferença estatística significativa entre os grupos apenas quanto a ocorrência de infecção do trato urinário, que foi maior no grupo de comparação.

Tabela 8 - Comorbidades associadas à gestação no total da amostra estudada

Variáveis	Grupo				P-valor
	Comparação		Expostos		
	n=107	%	n=54	%	
Hipertensão	8	7,5	3	5,6	0,7522 ²
Diabetes	2	1,9	0	---	0,5514 ²
Uso de medicamentos	100	93,5	47	87,0	0,2352 ²
Drogas ilícitas	0	---	1	1,9	0,3396 ²
Tabagismo	4	3,8	1	1,9	0,6635 ²
Etilismo	32	29,9	13	24,5	0,4764 ¹
DHEG	4	3,7	6	11,1	0,0866 ²
ITU	31	29,0	8	14,8	0,0478¹
Sífilis	2	1,9	2	3,7	0,6025 ²
TVP	2	1,9	1	1,9	1,0000 ²

Observações: Diferenças nas estimativas absolutas e relativas se devem a dados perdidos.

¹ Teste Qui-quadrado de Pearson; ² Teste Exato de Fisher.

DHEG= doença hipertensiva específica da gravidez

ITU= infecção do trato urinário

TVP=trombose venosa profunda

5.3 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE EXPOSTOS

Considerando-se a idade gestacional, entre os 54 neonatos das parturientes do grupo de expostos, 43 foram pré-termo (79,7%), 10 foram a termo (18,5%) e um foi pós-termo (1,9%). Com relação ao peso ao nascer, 42 apresentavam peso menor que 2.500g (77,8%), sendo que destes, nove tinham muito baixo peso (até 1.499g inclusive) e três tinham extremo baixo peso (até 1.000g inclusive). Doze neonatos das parturientes do grupo de expostos

tiveram peso ao nascer maior que 2.500g (22,2%). Considerando-se os 42 neonatos com baixo peso ao nascer, 37 deles foram, também, prematuros (88%).

5.4 CARACTERÍSTICAS DA PACIENTE COM SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA

Quanto à paciente com sorologia positiva para doença celíaca, a biópsia duodenal não evidenciou atrofia vilositária, entretanto esta paciente foi também positiva para a pesquisa de HLA-DQ2, tendo apresentado o alelo DQB*0201. As dosagens séricas de ferritina, ácido fólico e vitamina B12 desta paciente foram 44,9ng/mL, 14,2ng/mL e 432,8pg/mL, respectivamente, e estavam dentro dos limites de referência para a normalidade. No que se refere à história reprodutiva desta paciente e seus antecedentes obstétricos, seu neonato nasceu com 25 semanas de gestação, pesando 800g ao nascimento. Apesar do extremo baixo peso ao nascer, o recém-nascido foi considerado adequado para a idade gestacional (peso entre o percentil 10 e 90 para a idade gestacional). Ela realizou pré-natal no Hospital Geral Roberto Santos, seis consultas, entretanto não realizou sorologias. Apenas teste rápido para HIV e VDRL foram realizados na admissão da paciente na maternidade deste hospital. A gravidez atual era sua terceira gestação, sendo este o primeiro filho, visto que apresentou abortamento espontâneo na primeira gestação e parto prematuro na segunda gestação (24 semanas de idade gestacional) tendo o neonato, com 700g de peso ao nascer, ido ao óbito no primeiro dia de vida. A paciente negou histórico de hipertensão, diabetes, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas ou medicações durante a gravidez. O índice de massa corpórea da paciente antes de engravidar era de 25,7 Kg/m², caracterizando sobrepeso. Como sintomas relacionados à doença celíaca a paciente referiu alguns sintomas típicos como distensão abdominal e flatulência, bem como sintomas atípicos como constipação, aftas recorrentes e anemia persistente.

Nesse estudo, uma parturiente de neonato prematuro e com extremo baixo peso ao nascer apresentou dosagem sérica do anticorpo IgA antitransglutaminase positiva para a doença celíaca. Apesar de essa paciente não ter apresentado atrofia vilositária na biópsia intestinal, ela foi também positiva para a pesquisa do HLA-DQ2. Esse achado fortalece a inclusão da paciente com sorologia positiva para doença celíaca na forma clínica de doença celíaca latente, de acordo com a classificação atualmente aceita (FREEMAN, 2015).

De fato, considerando-se a doença celíaca latente, já foi demonstrado que pacientes com sorologia positiva para doença celíaca e ausência de atrofia vilositária podem evoluir para lesão intestinal característica da doença (KAUKINEN et al., 2010). No estudo de Iltanen et al. (1999), os autores demonstraram que nove crianças com diagnóstico sorológico de doença celíaca e ausência de atrofia vilositária, na biópsia inicial, apresentaram, na segunda biópsia, mucosa intestinal plana característica da doença celíaca, realizada entre 0,8-4,5 anos após a primeira. Grodzinsky et al. (2008), por sua vez, demonstraram que 11 de 19 crianças com anticorpos antiendomísio positivos e ausência de lesão da mucosa intestinal na biópsia inicial evoluíram, em um período de dois a sete anos, com enteropatia do intestino delgado, sugerindo que os anticorpos antiendomísio foram um fator preditor precoce de doença celíaca nestas crianças.

A fim de diferenciar pacientes com doença celíaca e ausência de atrofia vilositária dos pacientes com testes sorológicos falso-positivos, alguns autores têm descrito possíveis marcadores histológicos da doença que podem ser encontrados mesmo na ausência de lesão histológica do tipo Marsh III. Jarvinen et al. (2004) demonstraram que pacientes com doença celíaca latente e ausência de vilosidades atróficas apresentaram, no topo das vilosidades, contagem significativamente maior de linfócitos intraepiteliais gama-delta e CD3+ do que a dos controles não-celíacos. Em outro estudo, Paparo et al. (2005), avaliando pacientes com anticorpo IgA antiendomísio positivo e biópsia jejunal normal, encontraram marcadores imunohistoquímicos de ativação da resposta imune no epitélio, lâmina própria e criptas destes pacientes que apresentaram aumento na contagem de linfócitos intraepiteliais CD3+ e gama-delta, bem como aumento da contagem de células T expressando CD25+, ICAM-1 e HLA-DR. Entretanto, esses achados ainda não fazem parte dos critérios para o diagnóstico de doença celíaca.

Há de se ressaltar, que a ausência de lesão histológica diagnóstica da doença celíaca em pacientes com testes sorológicos positivos pode ser decorrente do caráter intermitente das lesões na mucosa intestinal, de forma que áreas de mucosa com atrofia de vilosidades podem

não ter sido biopsiadas. Essa assertiva foi demonstrada por Bonamico et al. (2008) que, estudando 665 crianças celíacas não tratadas que foram submetidas à biópsia de um fragmento de bulbo duodenal e quatro de duodeno distal, demonstraram que, em 16 delas, as lesões características da doença na mucosa intestinal estavam presentes somente no bulbo. Por outro lado, Pais et al. (2008), no mesmo ano, publicaram um estudo em que avaliaram, retrospectivamente, 247 pacientes que foram submetidos a múltiplas biópsias da mucosa intestinal e concluíram que a retirada de quatro fragmentos de duodeno distal permitia a comprovação do diagnóstico de doença celíaca em 100,0% dos casos. No presente estudo, foram avaliados cinco fragmentos da porção mais distal do duodeno da paciente submetida à biópsia intestinal, porém não foram encontradas lesões.

Vários têm sido os estudos relacionando prematuridade e baixo peso ao nascer à doença celíaca materna ativa (LUDVIGSSON, MONTGOMERY e EKBOM, 2005; ÖZGÖR; SELIMOĞLU, 2010; SALVATORE et al., 2007). Em uma recente meta-análise, Tersigni et al. (2014) demonstraram que pacientes celíacas têm maior risco de abortamentos ou de conceber recém-nascidos com baixo peso ao nascer, prematuros ou com restrição do crescimento intrauterino do que a população feminina geral, com risco relativo (RR) de 1,39 (IC 95%: 1,15 - 1,67), 1,75 (IC 95%: 1,23 - 2,49), 1,37 (IC 95%: 1,19 - 1,57) e 1,54 (IC 95%: 1,22 - 1,95) vezes, respectivamente. Baldassarre et al. (2012), em um estudo com um delineamento mais semelhante ao estudo em questão, avaliando 284 mães de neonatos pequenos para a idade gestacional (peso < percentil 10 para a idade gestacional), consideradas grupo A e, 196 mães de neonatos adequados para a idade gestacional (peso entre percentil 10 e percentil 90 para a idade gestacional), grupo B, encontraram soropositividade do anticorpo antitransglutaminase em duas pacientes da amostra, as quais pertenciam às mães incluídas no grupo A.

Em um outro estudo, Kumar et al. (2011), realizaram dosagem dos anticorpos anti gliadina IgA e IgG, IgA antitransglutaminase e IgA antiendomísio em 104 mulheres com abortamentos recorrentes, 104 mulheres com história inexplicada de natimortos, 230 mulheres com infertilidade sem causa aparente, 150 mães de neonatos com restrição do crescimento intrauterino e 305 mulheres saudáveis (grupo-controle). Após resultados dos testes sorológicos para a doença celíaca, os autores encontraram soroprevalência de doença celíaca, por soropositividade de IgA antitransglutaminase, de 6,7% no grupo de mulheres com abortos recorrentes, 5,7% no grupo com história de natimortos, 5,65% no grupo com infertilidade, 9,33% no grupo com restrição do crescimento intrauterino e 1,3% no grupo controle.

Esses dados da literatura, parecem justificar a indicação de triagem para doença celíaca em gestantes, ou, ao menos, naquelas com antecedentes de eventos adversos em gestações anteriores, como o nascimento de neonatos com baixo peso ao nascer, prematuridade ou restrição do crescimento intrauterino. Vale destacar ainda que o custo dos testes sorológicos para a doença celíaca são, em muito, bem menores do que os custos, financeiros e emocionais, que podem advir da hospitalização e intercorrências dos recém-nascidos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer.

No que tange à história reprodutiva da paciente com doença celíaca latente no presente estudo, observou-se que, apesar de não haver comorbidades maternas associadas ao provável aumento do risco para o nascimento de neonato prematuro e/ou com baixo peso ao nascer, essa era a sua terceira gestação e todas com intercorrências. Na primeira gravidez ocorreu abortamento por volta da quarta semana de gestação, na segunda o parto ocorreu com 24 semanas de gestação e o bebê, nascido com 700g, foi a óbito ainda no primeiro dia de vida e na gestação atual, o parto foi prematuro, com 25 semanas de idade gestacional, e o neonato pesou 800g ao nascer. Apesar dos antecedentes obstétricos dessa paciente e de ter realizado acompanhamento pré-natal em unidade hospitalar durante a gestação atual, nenhuma investigação para doença celíaca havia sido solicitada até sua inclusão neste estudo. Há de se considerar que essa paciente referiu sintomas típicos e atípicos relacionados à doença celíaca, como dor e distensão abdominal, flatulência, constipação, aftas recorrentes e anemia, embora nenhuma suspeita de doença celíaca houvesse sido aventada até o estudo atual.

As dosagens de ferritina, ácido fólico e vitamina B12 da paciente com doença celíaca latente nesta amostra estavam dentro dos limites de normalidade, bem como o seu índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional foi compatível com sobrepeso, a despeito de seu recém-nascido ter apresentado extremo baixo peso ao nascer. Esse fato é condizente com os dados da literatura, nos quais a associação de doença celíaca materna ativa com baixo peso ao nascer não parece ser justificada por má absorção ou deficiência de micronutrientes (CIACCI et al., 1996; SHER; MAYBERRY, 1996). Recentemente, Lebwohl et al. (2014) acompanhando, por um período de cinco anos, os achados histológicos de 337 mulheres celíacas tratadas, concluíram não haver associação significativa entre atrofia vilositária persistente e a ocorrência de baixo peso ao nascer (Odds Ratio:0,98; IC 95%: 0,41 - 2,39) ou de prematuridade (Odds Ratio: 1,66; IC 95%: 0,51 - 1,46), corroborando com a hipótese de que atrofia vilositária levando à deficiência de micronutrientes não parece ser a causa da maior ocorrência dessas comorbidades associadas à doença celíaca materna.

A possibilidade de persistência de alteração da mucosa intestinal, em pacientes tratados e com ausência de marcadores sorológicos positivos para a doença celíaca, já havia sido documentada na literatura. Wahab et al. (2002) acompanhando 158 pacientes com doença celíaca, demonstraram que apenas 65% dos pacientes apresentavam remissão das lesões histológicas durante um período de dois anos, após introdução de dieta isenta de glúten, e que a recuperação histológica da mucosa intestinal, depois de cinco anos de tratamento, ainda era incompleta ou estava ausente em cerca de 10% dos pacientes. Entretanto, a evolução dos pacientes tratados com dieta isenta de glúten e que mantêm alterações da mucosa intestinal é semelhante aos pacientes sem a doença celíaca, reforçando que as alterações imunológicas com a presença e participação dos autoanticorpos na doença celíaca ativa parecem ser o principal mecanismo patogênico dessa patologia.

Atualmente, ênfase tem sido dada à presença dos autoanticorpos maternos inibindo a atividade da transglutaminase tecidual presente nas células trofoblásticas como principal mecanismo de patogênese para o baixo peso ao nascer e outros desfechos negativos na gestação de mulheres celíacas não tratadas (ANJUM et al., 2009; DI SIMONE et al., 2010, 2013; SÓÑORA et al., 2014). Desse modo, reforça-se a indicação de triagem sorológica para a doença celíaca nas gestantes, tendo em vista a patogênese dessa doença associada à presença dos autoanticorpos. Destacam-se, ainda, os riscos a que são submetidas as gestantes celíacas não diagnosticadas se não lhes for indicada a dieta isenta de glúten, levando-se em conta que a presença dos autoanticorpos na doença celíaca está diretamente relacionada à sua ingestão.

Além disso, deve-se considerar a questão ética envolvida no risco da realização de endoscopia digestiva alta em gestantes e que as alterações histológicas da doença celíaca não parecem influenciar o prognóstico da gestação. De forma que, à luz dos dados atuais da literatura, a melhor conduta diante de uma gestante com sorologia positiva para doença celíaca parece ser considerá-la portadora de doença celíaca latente e indicar a dieta isenta de glúten. Por fim, há de se considerar que o diagnóstico de doença celíaca e a instituição do tratamento, com a introdução da referida dieta, permite às mulheres celíacas ter saúde reprodutiva comparável ao da população feminina sem a doença, além de prevenir as complicações tardias e malignas da doença (ELIAKIM e SHERER, 2001; FREEMAN, 2009; HALFDANARSON; LITZOW; MURRAY, 2007). Ainda assim, ou sobretudo mais importante, a dieta isenta de glúten permite a essas mulheres, excluindo-se outras comorbidades, a mesma chance de conceber recém-nascidos saudáveis em comparação à

população de mulheres sem doença celíaca (LUDVIGSSON; MONTGOMERY; EKBOM, 2005; MARTINELLI et al., 2000; TERSIGNI et al., 2014).

Outro dado relevante é que, nesse estudo, entre os grupos da amostra não houve diferença estatisticamente significativa de comorbidades maternas, possivelmente associadas à maior ocorrência de neonatos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer, como: tabagismo, etilismo, doença hipertensiva específica da gravidez, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, uso de medicamentos ou drogas ilícitas; à exceção de infecção do trato urinário que, entretanto, foi mais frequente no grupo de comparação. Vale ressaltar que a paciente diagnosticada com doença celíaca não apresentou nenhuma das comorbidades pesquisadas.

Quanto à história pré-natal das pacientes incluídas no estudo, chamou a atenção a pequena frequência de mulheres que realizou sorologias para doenças infectocontagiosas durante a gestação, sendo de apenas 29,63% (16/54) no grupo de expostos e, 33,64% (36/107), no grupo de comparação, embora a grande maioria das mulheres que não realizou essas sorologias, tanto do grupo de expostos quanto do grupo de comparação, tenha referido acompanhamento pré-natal por profissional de saúde durante a gravidez (92,6% e 94,4%, respectivamente). Esse dado pode levantar questionamentos quanto à qualidade do acompanhamento pré-natal destas mulheres, considerando-se que muitas referiram não ter realizado os exames porque não foram solicitados. Entretanto, mais comumente, as mulheres que não realizaram as sorologias para doenças infectocontagiosas durante o pré-natal informaram que não tiveram acesso à realização desses exames. Ainda no que se refere às sorologias, pôde-se observar que entre as gestantes que realizaram esses exames, 51,3% tiveram acompanhamento pré-natal em unidade hospitalar, enquanto 28,7% foram acompanhadas em outros serviços de saúde (postos de saúde ou clínicas particulares), podendo sugerir que as gestantes assistidas em unidade hospitalar tiveram acesso mais fácil aos exames solicitados do que as gestantes que buscaram atendimento em outras instituições.

Esse estudo possui limitações como o tamanho da amostra e a impossibilidade de ter sido realizado o estudo imunohistoquímico específico para marcadores sugestivos de doença celíaca na biópsia duodenal da paciente com sorologia positiva para a doença. Entretanto, o que ele se propõe é despertar os profissionais de saúde, que assistem as mulheres em idade reprodutiva e gestantes, para a possibilidade de detectar a doença celíaca, principalmente nas mulheres com queixa de infertilidade e naquelas com histórico de complicações em gestações anteriores. Estudos com maior poder e tamanho amostral ainda devem ser realizados para se definir o real papel da triagem sorológica para a doença celíaca nessas pacientes, mas não se

pode deixar de ressaltar a importância do diagnóstico e a instituição do tratamento dessa doença, evitando complicações tanto para as pacientes quanto para os recém-nascidos daquelas que conseguem conceber.

A partir dos objetivos propostos e dos resultados encontrados conclui-se que:

1. Nesse estudo, a frequência de soropositividade para doença celíaca foi de 0,62% (1/161) [IC 95%: 0,00% - 1,85%] e no subgrupo de parturientes de neonatos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer foi de 1,85% (1/54) [IC 95%: 0,00% - 5,57%].
2. Nesta amostra, considerando-se o índice de massa corpórea (IMC), a parturiente com sorologia positiva para doença celíaca não apresentou má nutrição pré-gestacional. Níveis alterados de ferritina, ácido fólico e vitamina B12 também não foram observados nesta paciente.
3. A parturiente com soropositividade do anticorpo antitransglutaminase nesta amostra não apresentou histologia característica da doença celíaca na biópsia duodenal. Porém, ela foi positiva para a pesquisa de HLA-DQ2, sendo considerada como portadora de doença celíaca latente.
4. Sintomas típicos e atípicos relacionados à doença celíaca foram referidos pela paciente com doença celíaca latente.
5. Considerando-se a história pré-natal e os antecedentes obstétricos das pacientes incluídas neste estudo pode-se concluir que: a maioria das pacientes realizou acompanhamento pré-natal por profissional de saúde, porém apenas aproximadamente 1/3 delas realizou sorologias para doenças infectocontagiosas durante a gestação, mesmo quando foram referidas complicações em gestações anteriores; a frequência de parturientes que realizaram sorologias foi maior entre as mulheres que fizeram o acompanhamento pré-natal em unidade hospitalar quando comparadas àquelas que fizeram o pré-natal em outras unidades; durante a gestação, etilismo e infecção do trato urinário foram, respectivamente, a comorbidade e a intercorrência mais frequentemente referidas.

ALAEDANI, A.; GREEN, P. Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a complex autoimmune disorder. **Ann. Intem. Med.**, Philadelphia, v. 142, n. 4, p. 289-298, 2005.

ANJUM, N. et al. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. **Reprod. Biol. Endocrinol.**, London, v.7, p. 16-22, 2009.

ARAÚJO, J. ; SILVA, G. A. P.; MELO, F. M. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v.82, n. 3, p. 210-214, 2006.

BAI, J. C. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, v. 47, n. 2, p. 121-126, 2013.

BALDASSARRE, M. E. et al. Usefulness of tissue transglutaminase type 2 antibodies in early pregnancy. **Immunopharmacol Immunotoxicol.**, New York, v. 34, n. 6, p. 932-936, 2012.

BAPTISTA, M. L. Celiac disease: a contemporary view. **Pediatrics**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 262-71, 2006.

BARKER, J. M.; LIU, E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations and Associated Autoimmune Conditions. **Adv. Pediatr.**, Chicago, v. 55, n. 1, p. 349-365, 2008.

BARONE, M. V. et al. Humoral immune response to tissue transglutaminase is related to epithelial cell proliferation in celiac disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 132, n. 4, p. 1245-1253, 2007.

BAUDON, J. J. et al. Diagnosing celiac disease. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, Chicago, v. 158, n. 6, p. 584-588, 2004.

BERHAN, Y.; BERHAN, A. A Meta-Analysis of Selected Maternal and Fetal Factors for Perinatal Mortality. **Ethiop J. Health Sci.**, Jimma, v. 24, Suppl.1, p. 55-68, 2014.

BEVAN, S. et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. **J. Med. Genet.**, London, v. 36, n. 9, p. 687-690, 1999.

BINGLEY, P. J. et al. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. **B. M. J.**, London, v. 328, n. 7435, p. 322-323, 2004.

BONA, G.; MARINELLO, D.; ODERDA, G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. **Horm. Res.**, Basel, v. 57, suppl. 2, p. 63-65, 2002.

BONAMICO, M. et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, New York, v. 47, n. 5, p. 618-622, 2008.

BRACKEN, S. et al. Altered gene expression in highly purified enterocytes from patients with active celiac disease. **BMC Genomics**, London, v. 9, p.377-391, 2008.

BRADLEY, R. ; ROSEN, M. P. Subfertility and Gastrointestinal Disease:“Unexplained” is

Often Undiagnosed. **Obstet. Gynecol. Surv.**, Baltimore, v. 59, n. 2, p. 108-117, 2004.

BRANDT, K.G.; SILVA, G.A. Soroprevalência da doença celíaca em ambulatório pediátrico, no nordeste do Brasil. **Arq. Gastroenterol., São Paulo**, v. 45, n. 3, p. 239-242, 2008.

CAPUTO, I. et al. Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies. **Amino Acids.**, Austria, v. 36, n. 4, p. 693-699, 2009.

CARROCCIO, A. et al. Comparison of Anti-Transglutaminase ELISAs and an Anti-Endomysial Antibody Assay in the Diagnosis of Celiac Disease: a prospective study. **Clin. Chem.**, Baltimore, v. 48, n. 9, p. 1546-1550, 2002.

CASTILLO, N. E.; THEETHIRA, T. G.; LEFFLER, D. A. REVIEW - The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. **Gastroenterology Report**, Oxford, v. 2014, p. 1-9, 2014.

CASTRO-ANTUNES, M. M. et al. Celiac disease in first-degree relatives of patients. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 331-336, 2010.

CATALDO, F. et al. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: a Italian multicentre study. **Gut**, London, v. 42, n. 3, p. 362-365, 1998.

CATALDO, F. et al. IgG1 antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. **Gut**, London, v. 47, n. 3, p. 366-369, 2000.

CATASSI, C. et al. Detection of celiac disease in primary care: A multicenter Case-Finding study in North America. **Am. J. Gastroenterol.**, London, v. 102, n. 7, p. 1-7, 2007.

CH'NG, C. L.; JONES, M. K.; KINGHAM, J. G. C. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. **Clin. Med. Res.**, Philadelphia, v. 5, n. 3, p. 184-192, 2007.

CIACCI, C. et al. Celiac disease and pregnancy outcome. **Am. J. Gastroenterol.**, London, v. 91, n. 4, p. 718-722, 1996.

CICCOCIOPPO, R. et al. Increased enterocyte apoptosis and Fas-Fas ligand system in celiac disease. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 115, n. 4, p. 494-503, 2001.

CLEMENTE, M. G. et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. **Gut**, London, v. 52, n. 2, p. 218-223, 2003.

COLLIN, P. et al. Infertility and coeliac disease. **Gut**, London, v. 39, n. 3, p. 382-384, 1996.

COLLIN, P. et al. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 23, n. 4, p. 464-483, 2002.

CONCEIÇÃO-MACHADO, M. E. P. et al. Triagem sorológica para doença celíaca em adolescentes. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v.18, n.1, p.149-156, 2015.

CRANNEY, A. et al. The Canadian Celiac Health Survey. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 52, p. 1087-1095, 2007.

DICKEY, W.; MCMILLAN, S. A.; CALLENDER, M. E. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, v. 25, n. 1, p. 328-329, 1997.

DIETERICH, W. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigens of celiac disease. **Nat. Med.**, New York, v. 3, n. 7, p. 797-801, 1997.

DIETERICH, W. et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 115, n. 6, p. 1317-1321, 1998.

DIETERICH, W. et al. Autoantibodies of patients with coeliac disease are insufficient to block tissue transglutaminase activity. **Gut**, London, v. 52, n. 11, p. 1562–1566, 2003.

DINIZ-SANTOS, D.R; MACHADO, A.P.S.L; SILVA, L.R. Doença celíaca. In: CARVALHO, E.; SILVA, L.R.; FERREIRA, C.T. (Ed.). *Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria*. São Paulo: Manole, 2012. p. 359-405.

DIPPER, C. R. et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v. 30, n. 3, p. 236-44, 2009.

DI SABATINO, A. et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. **Autoimmunity Rev.**, Amsterdam, v. 11, n. 10, p. 746–753, 2012.

DI SIMONE, N. et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. **Am. J. Gastroenterology**, London, v. 105, n. 10, p. 2254-2261, 2010.

DI SIMONE, N. et al. Potential New Mechanisms of Placental Damage in Celiac Disease: Anti-Transglutaminase Antibodies Impair Human Endometrial Angiogenesis. **Biology of Reproduction**, Rome, Italy, v. 89, n. 4, p. 1-11, 2013.

DRAGO, S. et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. **Scand J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 41, n. 4, p. 408-419, 2006.

ELIAKIM, R.; SHERER, D. M. Celiac disease: fertility and pregnancy. **Gynecol. Obstet. Invest.**, Basel, v. 51, n. 1, p. 3-7, 2001.

EMAMI, M. H. et al. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase in patients suspected of having celiac disease in Iran. **J. Gastrointest. Liver Dis.**, Romania, v. 17, n. 2, p. 141-146, 2008.

ESPOSITO, C. et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. **Gut**, London, v. 51, n. 2, p. 177–181, 2002.

- FASANO, A. et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 163, n. 3, p. 286-292, 2003.
- FASANO, A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. **Curr. Opin. Gastroenterol.**, Philadelphia, v. 22, p. 674-679, 2006.
- FERGUSON, R.; HOLMES, G. K.; COOKE, W. T. Coeliac disease, fertility, and pregnancy. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 17, n. 1, p. 65-68, 1982.
- FERNANDES, R. S. R. et al. Prognóstico obstétrico de pacientes portadoras de diabetes mellitus pré-gestacional. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 34, n.11, p. 494-498, 2012 .
- FORTUNATO, F. et al. Results from ad hoc and routinely collected data among celiac women with infertility or pregnancy related disorders: Italy, 2001-2011. **Sci. World J.**, New York, doi: 10.1155/2014/614269, p. 614269, 2014..
- FRASER, J. S.; CICLITIRA, P. J. Pathogenesis of coeliac disease: implications for treatment. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v. 7, n. 6, p. 772-776, 2001.
- FREEMAN, H. J. Adult celiac disease and its malignant complications. **Gut and Liver**, Seoul, v. 3, n. 4, p. 237-246, 2009.
- FREEMAN, H. J. Celiac Disease: A Disorder Emerging from Antiquity, Its Evolving Classification and Risk, and Potential New Treatment Paradigms. **Gut and Liver**, Seoul, v. 9, n. 1, p. 28-37, 2015.
- GAMA E SILVA, T. S.; FURLANETTO, T. W. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 122-126, 2010.
- GANDOLFI, L. et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 95, n. 3, p. 689-692, 2000.
- GARDNER, A. J.; MUTTON, K. J.; WALKER-SMITH, J. A. A Family Study of Coeliac Disease. **J. Paediatr. Child Health**, Melbourne, v. 9, n. 1, p. 18-24, 1973.
- GRECO, L. et al. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. **Gut**, Naples, Italy, v. 53, n. 1, p. 149-151, 2004.
- GRIFFIN, M.; CASADIO, R.; BERGAMIN, C. M. Transglutaminases: Nature's biological glues. **J. Biochem.**, London, v. 368, pt. 2, p. 377-396, 2002.
- GRODZINSKY, E. et al. IgA endomysium antibodies an early predictor for celiac disease in children without villous atrophy. **Acta Paediatr.**, Oslo, v. 97, n. 7, p. 972-976, 2008.
- HADZISELIMOVIC, F.; GENETO, R. Celiac disease, pregnancy, small for gestational age:role of extravillous trophoblast. **Fetal and Pediatric Pathology.**, Philadelphia, v. 26, n. 3, p.125-134, 2007.

- HADZISELIMOVIC, F. Celiac disease and placental expression of IGF-IR ant tTG in relation to intrauterine growth retardation. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, New York, v. 40, n. 5, p. 666, 2005.
- HALFDANARSON, T. R.; LITZOW, M. R.; MURRAY, J. A. Hematologic manifestations of celiac disease. **Blood**, New York, v. 109, n. 2, p. 412-421, 2007.
- HÖGBERG, L. et al. Familial Prevalence of Coeliac Disease: a Twenty-Year Follow-up Study. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 38, n. 1, p. 61-65, 2003.
- HOULSTON, R. S.; FORD, D. Genetics of coeliac disease. **QJM**, Oxford, v. 89, n. 10, p. 737-743, 1996.
- HUSBY, S. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, New York, v. 54, n.1, p. 136-160, 2012.
- HUSBY, S.; MURRAY, J. A. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 11, p. 655–663, 2014.
- ILTANEN, S. et al. Changing jejunal gamma-delta T cell receptor (TCR)-bearing intraepithelial lymphocyte density in CD. **Clin. Exp. Immunol.**, London, v. 117, n. 1, p. 51-55, 1999.
- JACINTO, E; AQUINO, E. M. L; MOTA, E., L., A. Mortalidade perinatal no município de Salvador, Bahia: evolução de 2000 a 2009. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 5, p. 846-853, 2013.
- JACKSON, J. E. et al. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. **Fertil. Steril.**, New York, v. 89, n. 4, p. 1002-1004, 2008.
- JARVINEN, T. et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 39, n. 5, p. 428-33, 2004.
- KAGNOFF, M. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 117, n. 1, p. 41-49, 2007.
- KALLIOKOSKI, S. et al. Celiac Disease-Specific TG2-Targeted Autoantibodies Inhibit Angiogenesis Ex Vivo and In Vivo in Mice by Interfering with Endothelial Cell Dynamics. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 6, n. e65887, p. 1-7, 2013.
- KAUKINEN, K. et al. Coeliac disease a diagnostic and therapeutic challenge. **Clin. Chem. Lab. Med.**, Berlin, v. 48, n. 9, p. 1205-1216, 2010.
- KEAVENY, A. P. et al. No significant difference in antigenicity or tissue transglutaminase substrate specificity of Irish and US wheat gliadins. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 45, n. 4, p. 755–762, 2000.

- KINGHAM, J. G. C.; PARKER, D. R. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. **Gut**, London, v. 42, n. 1, p. 120-122, 1998.
- KHASHAN, A. S. et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. **Hum. Reprod.**, Oxford, v. 25, n. 2, p. 528-534, 2010.
- KIEFTE-DE JONG, J.C. Levels of antibodies against tissue transglutaminase during pregnancy are associated with reduced fetal weight and birth weight. **Gastroenterology**. Philadelphia, v. 144, n. 4, p. 726-735, 2013.
- KLÖCK, C.; DIRAIMONDO, T. R.; KHOSLA, C. Role of transglutaminase 2 in celiac disease pathogenesis. **Semin. Immunopathol.**, Berlin, v. 34, n. 4, p. 513-522, 2012.
- KORPONAY-SZABÓ, I. R. et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. **Gut**, London, v. 53, p. 641-648, 2004.
- KOTZE, L. M. S. Gynecology and obstetric findings related to nutritional status and adherence to gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. **J. Clin. Gastroenterology**, New York, v. 38, n. 7, p. 567-574, 2004.
- KOTZE, L. M. S. Doença Celíaca. **J. Bras. Gastroenterol.**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p. 23-34, 2006.
- KRAMER, M. S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bull. World Health Organ.**, Geneve, v. 65, n. 5, p. 663-737, 1987.
- KUMAR, A. et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. **Fertil Steril**. New York, v. 95, n. 3, p. 922-927, 2011.
- KUMAR, V. et al. Celiac Disease and Immunoglobulin A Deficiency. How Effective are the Serological Methods of Diagnosis? . **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, Washington, v. 9, n. 6, p. 1295-1300, 2002.
- KUMAR, V.; RAJADHYAKSHA, M.; WORTSMAN, J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, Washington, v. 8, n. 4, p. 678-685, 2001.
- LAMMERS, K. M. et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 135, n. 1, p. 194- 204 e3, 2008.
- LANSKY, S.; FRANÇA, E. Mortalidade infantil neonatal no Brasil: situação, tendências e perspectivas. In: Rede Interagencial de Informações para saúde. Demografia e saúde: contribuição para análise de situação e tendências. Brasília: OPAS, 2009. p. 83-112.
- LEBWOHL, B. et al. Mucosal Healing in patients with celiac disease and outcomes of pregnancy: a nationwide population-based study. **Clin Gastroenterol Hepatol.**, Philadelphia, v. 2014, p. S1542-3565, 2014. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.018.

LEBWOHL, B. et al. Diagnosis of celiac disease. **Gastrointest Endosc Clin N Am.** Philadelphia, v. 22, n. 4, p. 661-677, 2012.

LEFFLER, D. A.; SCHUPPAN, D. Update on serological testing in celiac disease. **Am. J Gastroenterol.**, London, v. 105, n. 12, p. 2520-2524, 2010.

LEWIS, N. R.; SCOTT, B. B. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose celiac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v. 24, n. 1, p. 47-54, 2006.

LUDVIGSSON, J. F.; MONTGOMERY, S. M.; EKBOM, A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 129, n. 2, p. 454-463, 2005.

MACHADO, A. P. S. L. et al. Doença celíaca e osteoporose: revisão atualizada da literatura. **Rev. Ci. Méd. Biol.**, Salvador, v. 9, Supl.1, p. 65-72, 2010.

MACHADO, A. P. S. L. et al. Undiagnosed celiac disease in women with infertility. **J Reprod Med.**, Chicago, v. 58, n. 1-2, p. 61-66, 2013.

MACIEL, L. M. Z. ; MAGALHAES, P. K. R.. Tireóide e gravidez. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 52, n. 7, p. 1084-1095, 2008.

MAHMUD, F. H. et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v. 80, n. 11, p. 1429-1434, 2005.

MAKHARIA, G. et al. Celiac disease: variations of presentations in adults. **Indian J. Gastroenterol.**, Bombay, v. 26, n. 4, p. 162-166, 2007.

MAKI, M. et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 348, n. 25, p. 2517-2524, 2003.

MAINARDI, E. et al. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, v. 35, n. 3, p. 245-248, 2002.

MAIURI, L. et al. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 119, n. 4, p. 996-1006, 2000.

MALAMUT, G. et al. IL15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. **J. Clin Invest.**, New York, v. 120, p. 2131-2143, 2010.

MARINÉ, M. et al. Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v. 15, n. 11, p. 1331-1338, 2009.

MARSH, M. N. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 102, n. 1, p. 330-354, 1992.

MARTINELLI, D. et al. Reproductive life disorders in celiac women. A case-control study. **BMC Gastroenterology (Online)**, London, v. 10, p. 89-97, 2010.

MARTINELLI, P. et al. Celiac disease and unfavourable outcome of pregnancy. **Gut**, London, v. 46, n. 3, p. 332-335, 2000.

MELONI, G. F. et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. **Hum. Reprod.**, Oxford, v. 14, n. 11, p. 2759-2761, 1999.

MARTINS, C. L. S. et al. Celiac disease and female infertility: a frequently neglected association. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 10, p. 601-606, 2006.

MERESSE, B. et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. **Immunity**, Cambridge, v. 21, n. 3, p. 357-366, 2004.

MOLTENI, N.; BARDELLA, M. T.; BIANCHI, P. A. J. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. **Clin. Gastroenterol.**, London, v. 12, n. 1, p. 37-39, 1990.

MOORE, M. L; GAINER, C. L. Celiac disease and preterm and/or low birthweight births. **MCN Am J Matern Child Nurs.**, New York, v. 39, n. 2, p. 88-93, 2014.

MYRSKY, E. et al. Coeliac disease-specific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. **Clin. Exp. Immunol.**, Oxford, v. 152, n. 1, p.111-119, 2008.

NOBRE, S. R.; SILVA, T.; PINA CABRAL, J. E. Doença celíaca revisitada. **GE J. Port. Gastroenterol.**, Lisboa, v. 14, p. 184-193, 2007.

NORGARD, B. et al. Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study. **Am. J. Gastroenterol.**, Danish, v. 94, n. 9, p. 2435-2440, 1999.

NOT, T. et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. **Diabetologia**, Berlin, v. 44, n. 2, p. 151–155, 2001.

OBERHUBER, G.; GRANDITSCH, G.; VOGELSANG, H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 11, n. 10, p. 1185-1194, 1999.

OLIVEIRA, R. P. et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 19, n. 1, p. 43-49, 2007.

ODII, B. O.; COUSSONS, P. Biological functionalities of Transglutaminase 2 and the possibility of its compensation by other members of the transglutaminase family. **Scientific World J.**, New York, v. 2014, ID 714561, 13 p., 2014.

ÖZGÖR, B.; SELIMOĞLU, A. M. Coeliac disease and reproductive disorders. **Scand J Gastroenterol.** Oslo, v. 45, n. 4, p. 395-402, 2010.

PAIS, W. P. et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? **Gastrointest. Endosc.**, St. Louis, v. 67, n. 7, p. 1082-1087, 2008.

PAPARO, F. et al. Clinical, HLA, and small bowel immunohistochemical features of children with positive serum antiendomysium antibodies and architecturally normal small intestinal mucosa. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 10, p. 2294-2298, 2005.

PELLICANO, R. et al. Women and celiac disease; association with unexplained infertility. **Minerva Medica**, Torino, v. 98, n. 3, p. 217-219, 2007.

PEREZ, M. I. V. et al. Marcadores serológicos y genéticos em El diagnóstico y seguimiento de La enfermedad celiaca. **An. Pediatria**, Paris, v. 62, n. 5, p. 412-419, 2005.

PRATESI, R. et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 38, n. 7, p. 747-750, 2003.

ROBINSON, N. J. et al. Tissue transglutaminase expression and activity in placenta. **Placenta**, London, v. 27, n. 2-3, p. 148-157, 2006.

ROBINSON, N. J. et al. A Role for Tissue Transglutaminase in Stabilization of Membrane-Cytoskeletal Particles Shed from the Human Placenta. **Biology of Reproduction**, Manchester, United Kingdom, v. 77, n. 4, p. 648-657, 2007.

ROSTOM, A.; MURRAY, J.; KAGNOFF, M. American Gastroenterological Association Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 131, n. 6, p. 1981-2002, 2006.

RUBIO-TAPIA, A. et al. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 107, p. 1538-1544, 2012.

RUBIO-TAPIA, A. et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Boston, USA. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 108, n. 54, p. 656-676, 2013.

RUSSO, P. A.; CHARTRAND, L. J.; SEIDMAN, E. Comparative analysis of serologic screening tests for the initial diagnosis of celiac disease. **Pediatrics**, Evanston, v. 104, n. 1 pt1, p. 75-78, 1999.

SALVATORE, S. et al. Prevalence of undiagnosed celiac disease in the parents of preterm and/or small for gestational age infants. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 102, n. 1, p. 168-173, 2007.

SATEGNA-GUIDETTI, C. et al. Autoimmune thyroid diseases and coeliac disease [see comment]. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 10, n. 11, p. 927-931, 1998.

SCLOWITZ, I. K. T.; SANTOS, I. S. Fatores de risco na recorrência do baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intra-uterino e nascimento pré-termo em sucessivas gestações: um estudo de revisão. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 6, p. 1129-1136, 2006.

- SHAHBAZKHANI, B. et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 15, n. 5, p. 475-478, 2003.
- SHAMALY, H. et al. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, Stockholm, v. 83, n. 12, p. 1184-1188, 2004.
- SHEINER, E.; PELEG, R.; LEVY, A. Pregnancy outcome of patientes with know Celiac disease. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, Amsterdan, v. 129, n. 1, p. 41-45, 2006.
- SHER, K. S.; MAYBERRY, J. F. Female fertility, obstetric and gynaecological history in celiac disease: a case control study. **Acta Paediatr. Suppl.**, Oslo, v. 412, p. 76-77, 1996.
- SOLLID, L. M et al. Evidence for a Primary Association of Celiac Disease to a Particular HLA-DQ a/β Heterodimer. **J. Exp. Med.**, New York, v. 169, n. 1, p. 345-350, 1989.
- SOLLID, L. M. Genetics of the immune response to gluten in celiac disease. **Dig. Dis.**, Basel, v. 16, n. 6, p. 345-347, 1998.
- SOLLID, L. M. Coeliac Disease: Dissecting a Complex Inflammatory Disorder. **Nature Rev. Immunol.**, London, v. 2, n. 9, p. 647-655, 2002.
- SÓÑORA, C. et al. Tissue transglutaminase on trophoblast cells as a possible target of autoantibodies contributing to pregnancy complications in celiac patients. **Am. J. Reprod. Immunol.**, New York, v. 72, n. 5, p. 485-95, 2014.
- STAZI, A. V.; MANTOVANI, A. Celiac disease. Risk factors for women in reproductive age. **Minerva Ginecol.**, Torino, v. 52, n. 5, p. 189-196, 2000.
- STEPNIAK, D.; KONING, F. Celiac disease - sandwiched between innate and adaptative immunity. **Hum. Immunol.**, New York, v. 67, n. 6, p. 460-468, 2006.
- STERN, M. et al. Serum antibodies against gliadin and reticulín in a family study of coeliac disease. **Eur. J. Pediatr.**, Berlin, v. 135, n. 1, p. 31-36, 1980.
- TAMURE, S. et al. Serological and histological correlations in celiac disease. **Rom. J. Intern. Med.**, Romania, v. 45, n. 3, p. 263-268, 2007.
- TATA, L. J. et al. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 128, n. 4, p. 849-855, 2005.
- TERSIGNI, C. et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. **Hum. Reprod. Updat.**, Oxford, v. 20, n. 4, p. 582-593, 2014.
- TIAGO, L. F.; CALDEIRA, A., P.; VIEIRA, M. A. Fatores de risco de baixo peso ao nascimento em maternidade pública do interior de Minas Gerais. **Pediatria**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 8-14, 2008.

TOMMASINI, A. et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 89, n. 6, p. 512-515, 2004.

TREVISIOL, C. et al. High prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected hospital population in north-eastern Brasil (Recife, Pernambuco). **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, New York, v. 39, n. 2, p. 214-5, 2004.

TRIGONI, E. et al. Celiac disease in adult patients: specific autoantibodies in the diagnosis, monitoring, and screening. **J. Autoimmune Dis.**, London, v. 2014, ID 623514, 2014.

TURSI, A. et al. High Prevalence of Celiac Disease Among Patients Affected by Crohn's Disease. **Inflamm. Bowel Dis.**, New York, v. 11, n. 7, p. 662-666, 2005.

VIANA, K. J. et al. Peso ao nascer de crianças brasileiras menores de 2 anos. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 2, p. 349-356, 2013.

VILLALTA, D. et al. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, v. 1109, p. 212-220, 2007.

VOLTA, U. et al. IGA class anti-endomysial antibodies on human umbilical Cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. **Dis. Dis. Sci.**, New York, v. 40, n. 9, p. 902-905, 1995.

ZINTZARAS, E.; GERMENIS, A. E. Performance of antibodies against tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease: meta-analysis. **Clin. Vaccine Immunol.**, Washington, v. 13, n. 2, p. 187-192, 2006.

WAHAB, P. J.; MEIJE, J. W. R.; MULDER, C. J. J. Histologic Follow-up of People With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 118, p. 459-463, 2002.

WESTERBERG, D. P. et al. New strategies for diagnosis and management of celiac disease. **J. Am. Osteopath. Assoc.**, Chicago, v. 106, n. 3, p. 145-151, 2006.

WILCOX, A. J. On the importance- and the unimportance-of birth weight. **Int. J. Epidemiol.**, London, v. 30, n. 6, p. 1233-1241, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: **WHO**, 1995. (Technical report series, n °.854).

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do Projeto de Pesquisa: **PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PARTURIENTES DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS E/OU COM BAIXO PESO AO NASCER**

Você está sendo convidado (a) a participar voluntariamente de um estudo que o **Centro de Estudos de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas** e o **Hospital Geral Roberto Santos** estão desenvolvendo. Antes de concordar em participar desta pesquisa é importante que você leia este documento. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de doença celíaca em mães de recém-nascidos que nasceram pequenos para a idade gestacional. A doença celíaca é uma intolerância permanente ao glúten, proteína encontrada no trigo, centeio e cevada, que acomete indivíduos com predisposição genética e pode se manifestar por sintomas típicos como diarreia e perda de peso até sintomas atípicos como abortos recorrentes, infertilidade, osteoporose e anemia ferropriva. Estima-se que as gestantes celíacas não tratadas tem maior risco para conceber recém-nascidos prematuros e/ou com baixo peso ao nascer.

Para qualquer dúvida que ocorra durante sua participação no estudo, você poderá contatar com Dr^a. Ana Paula Machado, nos telefones: (71) 8856-5176/ (71) 3283- 8319 – Centro de Estudos em Gastroenterologia e Hepatologia pediátricas, Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, situado na Rua Padre Feijó S/N, 4º andar. Os resultados dos exames realizados estarão disponíveis neste endereço a partir de 15 dias após a coleta. Caso tenha questões relacionadas aos seus direitos como participante do estudo, você poderá contatar o Comitê de Ética do Hospital Geral Roberto Santos.

Eu, _____, fui convidada por Dr^a. Ana Paula de Souza Lobo Machado a participar do projeto de pesquisa com o título acima citado.

Ao aceitar participar, reconheço que estou ajudando no estudo sobre **PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PARTURIENTES DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS E/OU COM BAIXO PESO AO NASCER**

permitindo benefícios futuros para mim mesma e para outras pessoas. Os pesquisadores não estarão sendo remunerados para a realização deste estudo, assim como os pacientes voluntários não receberão benefícios financeiros para a sua participação no mesmo e não terão seus nomes divulgados. Ao aceitar participar do estudo, concordo em responder a perguntas sobre minha história clínica e ceder amostras do meu sangue para exames sorológicos constantes no protocolo de pesquisa sem nenhum custo financeiro pessoal e sei que terei livre acesso aos resultados destes exames tão logo eles estejam disponíveis. Dependendo dos resultados dos exames de sangue, Dra. Ana Paula Machado poderá solicitar a realização de uma consulta com o especialista e endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado. Este exame visa tão somente à confirmação do diagnóstico sorológico e eu poderei me recusar a ser submetida a ele, se assim desejar.

Declaro que minha participação no Estudo é voluntária, visando apenas contribuir para a ampliação do conhecimento sobre a associação entre Doença Celíaca e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e/ou prematuros. Estou esclarecida de que minha recusa em participar do estudo será considerada um fato normal, sem qualquer tipo de consequência para mim. Declaro que minhas perguntas foram respondidas em linguagem que eu compreendi e estou ciente, ainda, de que posso sair da pesquisa em qualquer fase do projeto.

COMO TENHO DIFICULDADE PARA LER sim () não () O ESCRITO ACIMA, ATESTO TAMBÉM QUE A DR^a. ANA PAULA MACHADO, OU UM COMPONENTE DE SUA EQUIPE, APÓS A LEITURA PAUSADA DESTE DOCUMENTO, ESCLARECEU TODAS AS MINHAS DÚVIDAS E, COMO DOU MINHA CONCORDÂNCIA PARA PARTICIPAR DO MESMO, COLOCO ABAIXO A MINHA ASSINATURA DE PRÓPRIO PUNHO OU À ROGO.

Nome do Participante

Código na pesquisa

Assinatura do Participante ou representante legal

Data

Assinatura do Pesquisador

Data

APÊNDICE B – Ficha individual de pacientes

PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PARTURIENTES DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS E/OU COM BAIXO PESO AO NASCER

FICHA INDIVIDUAL DE PACIENTES

1) DADOS GERAIS

Código: _____

Nome: _____ Prontuário: _____

Nome do Cônjuge : _____

Idade: _____ anos

Procedência _____ Telefone: _____

Peso (antes do parto): _____ Kg Altura: _____ m

IMC (antes do parto): _____ Kg/m² () Desnutrição () Eutrofia () Sobrepeso () Obesidade

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS E NEONATAIS

Idade da menarca _____

Data da última menstruação _____

Há quanto tempo tentando engravidar: _____

G _____ P _____ A _____

Aborto(s) espontâneo(s)? sim (____) não(____)

Se sim: Quantos? _____ Idade gestacional (de cada um) _____

Complicações em gestações anteriores? sim (____) não (____) não se aplica (____)

Se sim, quais? _____

Peso ao nascimento dos filhos anteriores e idade gestacional, respectivamente: (____) não se aplica

Pré-natal? sim (____) não (____)

Quantas consultas? _____ Peso do RN: _____ Idade gestacional: _____

Aonde fez o pré-natal (que unidade ou instituição de saúde)? _____

Sorologias:

É portadora de : Hipertensão? sim (____) não (____) Diabetes? sim(____) não (____) Outros problemas de saúde:

Uso de medicações durante a gestação? sim (____) não (____)

Se sim, quais?

Uso de drogas ilícitas durante a gestação? sim(____) não (____)

Se sim, quais?

Tabagismo durante a gestação? sim (____) não (____)

Se sim, quantos cigarros/dia?

Etilismo durante a gestação? sim (____) não (____)

Se sim, tipo de bebida e quantidade/dia:

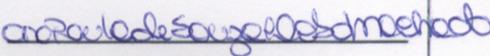
Intercorrências: _____

ANEXO A- Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PARTURIENTES DE RECÉM-NASCIDOS PEQUENOS PARA A IDADE GESTACIONAL		2. CAAE:	
3. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
4. Nome: Ana Paula de Souza Lobo Machado			
5. CPF: 885.752.765-49		6. Endereço (Rua, n.º): DOS JASMINS CANDEAL n.200 ap.103-A SALVADOR BAHIA 40296200	
7. Nacionalidade: BRASILEIRA		8. Telefone: 7133545176	9. Outro Telefone: 10. Email: analobomachado@uol.com.br
11. Cargo:			
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>23</u> / <u>02</u> / <u>2012</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
Não se aplica.			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética

	
HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	
<p>Salvador, 20 de maio de 2013.</p>	
<p>PARECER Protocolo de Pesquisa CEP/HGRS Nº 08/2013</p>	
<p>1. Identificação</p>	
<p>Título do Projeto: Prevalência de doença celíaca em mães de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional em Salvador-Bahia Pesquisador: Responsável: Ana Paula de Souza Lobo Machado Instituição Proponente: Universidade Federal da Bahia</p>	
<p>2. Sumário do Projeto</p>	
<p>O estudo faz parte de uma linha de pesquisa em doença celíaca do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos e Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira da Universidade Federal da Bahia. Trata-se de um estudo de caso controle a ser realizado envolvendo 200 parturientes com recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e 400 parturientes com recém-nascidos de com peso adequado para a idade gestacional. O presente estudo será realizado em uma organização hospitalar de grande porte e alta complexidade situada na cidade de Salvador-Bahia. O objeto de estudo contempla a análise da ocorrência da doença celíaca em recém-nascido de baixo peso para a idade gestacional no período de junho a dezembro de 2013, tendo como critérios de inclusão:</p>	
<p>- parturientes de recém-nascido para a idade gestacional.</p>	
<p>E como critério de exclusão parturiente:</p>	
<p>- com diagnóstico prévio de doença celíaca - que estejam em tratamento (dieta isenta de glúteno) - tenham recém-nascido com má formação congênita.</p>	
<p>Geral</p>	
<p>Determinar a prevalência de doença celíaca em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional no período de junho a dezembro de 2013 em uma organização hospitalar pública de Salvador-Bahia.</p>	
<p>Específicos</p>	
<p>Não apresenta</p>	

ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética

4. Considerações quanto ao atendimento aos requisitos das resoluções do CNS

A estrutura do projeto de pesquisa está adequada e segue os conteúdos do Capítulo VI da Resolução 196/96, evidenciando a obtenção de dados a respeito da associação da doença celíaca materna com a ocorrência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e os sintomas gastrointestinais mais frequentes relatados por essas mulheres. Apresenta informações quanto ao orçamento e cronograma de execução coerente.

A coleta de dados será realizada por meio de entrevista às parturientes selecionadas e essas serão submetidas a exames de sorologia. A partir do resultado da sorologia, se necessário será solicitado consulta com especialista e endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado. Esclarece que os resultados dos exames ficarão disponível no Centro de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica, Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, a partir de quinze dias após a coleta. Apresenta termo de concordância dos laboratórios: do Hospital Geral Roberto Santos, de Análises Clínicas (LABAC/APAE) e Laboratório DNA para realização dos exames inclusos no protocolo de pesquisa.

A pesquisa apresenta benefícios quanto a elucidação da associação entre a doença celíaca e os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.

5. Conclusão

Aprovado.

Atenciosamente,


Maria do Espírito Santo da Silva
Coren - 10623
Coordenadora do CEP/HGRS



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>