

Celiac disease in first-degree relatives of patients

Doença celíaca em familiares de primeiro grau de portadores

Margarida M. Castro-Antunes¹, Roberta Magalhães², Josemar M. M. Nobre³,
Bruna P. Silva⁴, Giselia A. P. Silva⁵

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência da doença celíaca e descrever as alterações histológicas, manifestações clínicas e condições associadas de um grupo de familiares de primeiro grau de celíacos na cidade de Recife (PE), Nordeste do Brasil.

Método: O estudo foi realizado em ambulatórios de gastropediatria da cidade de Recife. Foram incluídos no estudo 174 familiares de primeiro grau submetidos à pesquisa do anticorpo antitransglutaminase IgA. Os familiares com sorologia positiva foram convidados a realizar biópsia do intestino delgado (classificadas segundo Marsh) e avaliação do peso, estatura, manifestações clínicas e condições associadas à doença celíaca. Foram utilizados os testes de qui-quadrado e de Fisher para avaliar as diferenças, considerando-se significativo o valor de $p < 0,05$.

Resultados: O anticorpo antitransglutaminase IgA foi positivo em 20,1% (34/174) dos familiares (IC95% 14,6-26,5). Não se observou diferença na positividade da sorologia quanto ao grau de parentesco, nem quanto ao sexo. Vinte e dois pacientes submeteram-se a biópsia. Treze apresentaram alterações histológicas grau III de Marsh; sete, grau I; e dois, grau zero, conferindo uma prevalência presumível de 11,5%. Todos os pacientes, exceto um, eram sintomáticos; o único paciente sem sintomas tinha baixa estatura.

Conclusão: A prevalência de doença celíaca nesse grupo de familiares foi elevada. Todos os novos casos identificados tinham sintomas ou condições associadas. Nesse grupo, houve uma frequência elevada de indivíduos com sorologia positiva, sintomatologia sugestiva de doença celíaca e sem evidência de atrofia vilositária na mucosa intestinal.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(4):331-336: Doença celíaca, epidemiologia, diagnóstico, sorologia, patologia.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of celiac disease and to describe the histological alterations, clinical manifestations, and conditions associated with a group of first-degree relatives of celiac disease patients in the municipality of Recife, Northeast Brazil.

Method: The study was conducted in outpatient clinics of pediatric gastroenterology located in Recife. We included in the study 174 first-degree relatives who were screened for the anti-transglutaminase IgA antibody. Those relatives who had positive serological tests were invited to undergo a small intestine biopsy (classified according to Marsh). They were also evaluated regarding weight, height, clinical symptoms and conditions associated with celiac disease. The chi-square test and Fisher's exact test were used to assess the differences with a significance level of $p < 0.05$.

Results: The anti-transglutaminase IgA antibody was positive for 20.1% (34/174) of the relatives (95%CI 14.6-26.5). There was no difference in terms of positive serological tests regarding either degree of kinship or sex. Twenty-two patients underwent biopsy. Thirteen had histological alterations classified as Marsh stage 3; seven had stage 1; and two had stage zero, with a probable prevalence of 11.5%. All patients, except for one, had symptoms; the only patient with no symptoms was short.

Conclusion: Celiac disease prevalence in this group of relatives was high. All new cases identified were symptomatic or had associated conditions. In this group, there was a high frequency of individuals with positive serological tests, symptoms suggestive of celiac disease, and no evidence of villous atrophy in the intestinal mucosa.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(4):331-336: Celiac disease, epidemiology, diagnosis, serology, pathology.

1. Pós-Graduação, Saúde da Criança e do Adolescente, Centro de Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. Ambulatório de Gastroenterologia Infantil, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE.
2. Laboratório Marcelo Magalhães, Recife, PE.
3. Laboratório de Imunologia, IMIP, Recife, PE.
4. Acadêmica, Médico, UFPE, Recife, PE. Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).
5. Pós-Graduação, Saúde da Criança e do Adolescente, Centro de Saúde, UFPE, Recife, PE. Departamento Materno Infantil, Centro Ciências da Saúde, UFPE, Recife, PE.

Apoio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo: 475120/2006-1).

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Castro-Antunes MM, Magalhães R, Nobre JM, Silva BP, Silva GAP. Celiac disease in first-degree relatives of patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):331-336.

Artigo submetido em 09.03.2010, aceito em 05.05.2010.

doi:10.2223/JPED.2013

Introdução

A doença celíaca (DC) é determinada por alterações inflamatórias e autoimunes desencadeadas pelo glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis¹. Ela acomete entre 0,5 e 1% da população mundial, e o seu tratamento é a dieta de isenção de glúten por toda a vida. No Brasil, embora inicialmente tida como rara, os novos estudos sorológicos evidenciaram que a DC está presente em 0,15 a 1,75 % da população geral²⁻⁵. Essa frequência é semelhante à encontrada na maioria dos países europeus⁶.

Os familiares de primeiro grau de pacientes celíacos compartilham fatores de risco genéticos e ambientais para DC, portanto, são os indivíduos de maior risco para desenvolver essa doença⁷. Neles, a frequência de DC é de 10 a 20 vezes maior que a da população geral. Por esse motivo, é consenso que, nesses indivíduos, se deva realizar busca ativa por meio de sorologia, mesmo nos que se dizem assintomáticos^{8,9}.

Segundo o critério de 1990, da Sociedade Europeia de Gastroenterologia e Nutrição (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), o diagnóstico da DC se baseia na presença de: atrofia vilositária em biópsia de intestino delgado (Marsh III), clínica e sorologia durante o consumo de glúten e normalização desses parâmetros após a retirada dessa proteína da dieta¹⁰. Contudo, utilizando-se esses parâmetros, são frequentes as situações de indefinição diagnóstica. Em 2005, a Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia e Nutrição Pediátrica (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN) publicou uma orientação diagnóstica revisando o critério da ESPGHAN e abordando as situações especiais de diagnóstico⁸. Essa orientação recomenda realizar sorologia em indivíduos de grupos de risco, mesmo que assintomáticos, após os 3 anos de idade.

Em muitos dos familiares com sorologia positiva para DC, não se evidencia atrofia vilositária na biópsia do intestino delgado. Muitos deles, além disso, têm sintomas inespecíficos ou são assintomáticos¹¹. Embora, atualmente, alterações inflamatórias mínimas (Grau I de Marsh) ainda não sejam suficientes para o diagnóstico de DC, alguns autores sugerem que os pacientes em que foram evidenciadas essas alterações, se tiverem sorologia positiva e sintomas, deveriam ser submetidos a um teste com dieta de isenção de glúten e acompanhamento^{12,13}.

Outro aspecto do diagnóstico é que, no Brasil, como em outros países em desenvolvimento, as enteroinfecções e a desnutrição crônica são muito frequentes e podem determinar alterações na mucosa intestinal que se confundem com as da enteropatia celíaca^{14,15}. A população brasileira, pela sua miscigenação, tem características genéticas diferentes da europeia, onde a maioria dos estudos foi realizada, e, portanto, pode também ter formas de apresentação clínica e histológica características.

Baseado nesses pressupostos, o objetivo desse estudo foi determinar a prevalência da DC e descrever as alterações histológicas, manifestações clínicas e condições associadas de um grupo de familiares de primeiro grau de celíacos na cidade de Recife (PE), Nordeste do Brasil.

Método

População, local e desenho do estudo

A pesquisa foi realizada em ambulatórios de gastroenterologia infantil de Recife, Nordeste do Brasil, no período de agosto de 2007 a março de 2009. Pacientes com diagnóstico pregresso de DC foram identificados como casos-índice, e os seus familiares de primeiro grau, maiores do que 18 meses, convidados a participar da pesquisa. Considerou-se caso-índice o indivíduo cujo diagnóstico havia sido firmado conforme o critério da ESPGHAN de 1990¹⁰, independentemente do tempo de acompanhamento. Os familiares que aceitaram participar do estudo foram submetidos a coleta de 5 mL de sangue, avaliação de peso e estatura e respondiam a um questionário que investigava sintomas. Os familiares que tiveram sorologia positiva foram convidados a submeter-se a biópsia intestinal.

Sorologia

Três mL de sangue foram acondicionados em tubo seco para realização da sorologia. O sangue coletado foi centrifugado, e o soro obtido nesse processo, armazenado em tubos Eppendorf a -18 °C. A pesquisa do anticorpo antitransglutaminase tecidual (tTG) no soro foi feita pela técnica de ELISA semi-quantitativa com *kit* comercialmente disponível (ImmuLisa™, IMMCO Diagnostics Inc, Buffalo, NY, EUA). O exame foi realizado em duplicata em duas leitoras distintas e foi considerado positivo o indivíduo cujas duas leituras foram maiores do que 25 UI/mL, conforme estabelecido pelo fabricante.

Biópsia intestinal

Quatro a seis fragmentos de mucosa foram coletados em bulbo e duodeno distal por meio de endoscopia digestiva alta. A avaliação histopatológica, realizada após coloração por hematoxilina-eosina, utilizou a classificação de Marsh para diagnóstico de DC¹⁶.

Avaliação clínica

As medidas de peso e estatura foram realizadas pelo mesmo examinador e classificadas em percentis de acordo com a curva do Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁷. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado utilizando a razão do peso pelo quadrado da estatura. Para pesquisa de sintomas e condições associadas, utilizou-se formulário com respostas fechadas. Os sinais e sintomas foram agrupados em três categorias: 1) perda de peso; 2) gastrointestinais – dor abdominal, diarreia, constipação, distensão abdominal, flatulência, empachamento; 3) não gastrointestinais – aftas, dor articular, fadiga, irritabilidade, insônia, alopecia, dermatite. As condições mórbidas avaliadas foram: anemia, osteoporose, dermatite herpetiforme, tireoidite, convulsão, depressão, doenças reumatológicas, síndromes genéticas e nefropatia crônica.

Análise estatística

As frequências estão descritas em porcentagem com os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) e

as idades em mediana e percentil (P25-75%). Utilizaram-se os testes do qui-quadrado e de Fisher para testar diferenças entre as frequências e o teste *t* para testar as diferenças entre as médias. Considerou-se o valor do $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Aspectos éticos

Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os participantes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Fernando Figueira (IMIP), Recife (PE), e cumpriu as determinações da Declaração de Helsinque. Os indivíduos que tiveram diagnóstico de DC ou sorologia positiva foram encaminhados para acompanhamento em ambulatório especializado.

Resultados

Foram identificados 199 familiares de 66 casos-índice de DC, e 174 (87,4%) aceitaram participar e foram incluídos no estudo. Todas as famílias apresentavam apenas um indivíduo com diagnóstico prévio de DC. Os familiares eram 78 homens (44,8%) e 96 mulheres (55,2%). Quanto ao tipo de parentesco com o caso-índice, 49 eram pais, 63 mães e 62 irmãos. A idade dos pais variou entre 23 e 56 anos, mediana de 38 anos (P25-75% 33-42 anos), e a dos irmãos, de 20 meses a 27 anos, mediana de 13 anos (P25-75% 8-17 anos). Observou-se predomínio do sexo feminino na população estudada ($p = 0,05$).

Sorologia

O tTG foi positivo em 35/174 dos familiares, conferindo uma soropositividade de 20,1% (IC95% 14-26). Os resultados das sorologias, segundo o tipo de parentesco e sexo, estão descritos na Tabela 1. Não se observa diferença nas frequências da soropositividade da tTG quanto ao parentesco com o caso-índice, nem quanto ao sexo.

Histologia do intestino delgado

Dos familiares com sorologia positiva, 22/35 (62,8%) aceitaram submeter-se à endoscopia com biópsia. Dentre eles, 20/22 (90,9%) tiveram biópsias alteradas, sendo sete compatíveis com o grau I de Marsh e 13 com o grau III. Considerando-se como celíaco o paciente com biópsia alterada e sintomas, observamos uma frequência presumível de DC de 11,5% (IC95% 7,3-17,4). A Figura 1 demonstra a sequência e distribuição dos resultados das sorologias e biópsias.

Sintomas

Um dos dois familiares com tTG positiva e biópsia normal era assintomático, e o outro apresentava dor e distensão abdominal, diarreia, empachamento, flatulência, constipação, dor articular, fadiga, irritabilidade, alopecia e doença reumatológica sem diagnóstico definido. Na Tabela 2, estão descritos idade, parentesco, resultado da tTG, classificação da estatura, IMC, alterações histológicas, sintomas e condições associadas nos 20 familiares que tiveram biópsia alterada.

Discussão

Neste estudo, observou-se uma soroprevalência de 20,1% e uma prevalência de DC estimada em 11,5%, em familiares de pacientes celíacos. Essa frequência é elevada e semelhante à da Europa e América do Norte^{13,18}. Os dois estudos brasileiros em familiares que temos conhecimento até o momento foram realizados no centro-sul do Brasil e encontraram a prevalência máxima de 4,8%. Ambos utilizaram o anticorpo antiendomísio (*anti-endomysial antibody*, EmA) para triagem inicial^{19,20}. Acreditamos que a diferença nas soroprevalências entre estes e o presente estudo tenha sido acentuada pelo fato de que o EmA, embora mais específico, é menos sensível do que o tTG²¹.

Optamos pela tTG IgA como teste único para triagem dos familiares pela sua alta sensibilidade, baixo custo e facilidade técnica. A maior causa de falso-negativo da tTG IgA é a

Tabela 1 - Frequência do anticorpo antitransglutaminase segundo sexo e grau de parentesco com o caso-índice

	tTG presente (n = 35)		tTG ausente (n = 139), n (%)	Total (n = 174), n	p
	n (%)	IC95%			
Parentesco					
Pai	12 (24,5)	14,0-37,9	37 (75,5)	49	
Mãe	14 (22,2)	13,2-33,7	49 (77,8)	63	
Irmã(o)	9 (14,5)	7,3-25,0	53 (85,5)	62	0,31
Sexo					
Masculino	14 (17,9)	10,6-27,6	64 (82,1)	78	
Feminino	21 (21,9)	14,4-31,0	75 (78,1)	96	0,51
Total	35 (20,1)	14,6-26,5	139 (79,9)	174	

IC95% = intervalo de confiança de 95%; IgA = imunoglobulina A; tTG = anticorpo antitransglutaminase tecidual humana IgA.

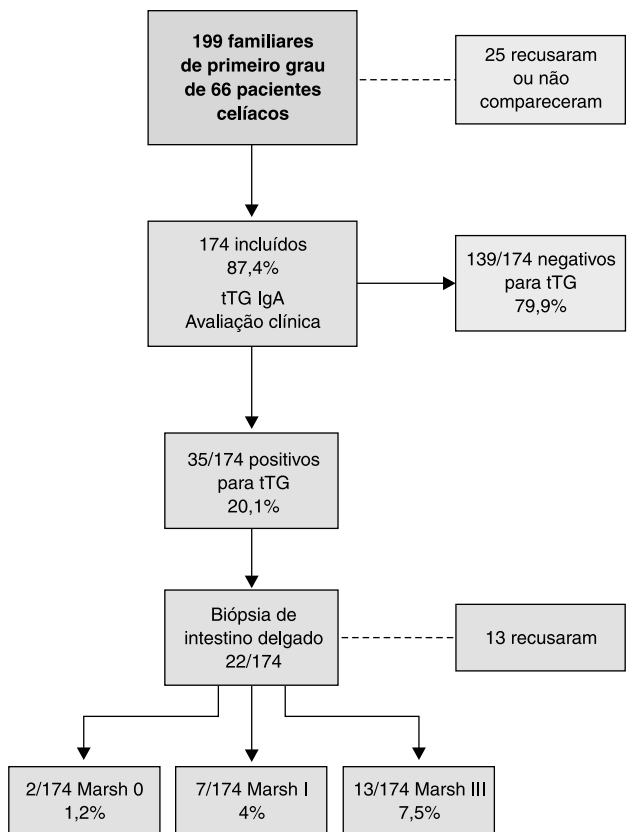
deficiência de IgA. Na população brasileira, a deficiência de IgA ocorre em cerca de 0,1%, uma das menores relatadas no mundo²², e mesmo considerando a maior frequência dentre celíacos, essa possibilidade nesse grupo é baixa.

Uma das maiores limitações operacionais do estudo foi a dificuldade de retorno dos familiares provenientes de zonas afastadas da cidade do Recife. Por esse motivo, 13/34 (37%) dos pacientes com sorologia positiva não se submeteram

Tabela 2 - Idade, parentesco com o caso-índice, resultado do anticorpo antitransglutaminase, percentis da estatura e índice de massa corporal, classificação histológica e características clínicas dos 20 familiares de primeiro grau com biópsia alterada

Paciente	Idade (anos)	Parentesco	tTG	pEst	pIMC	Marsh	Sintomas e condições mórbidas
1	29	Pai	32	2	96	I	Assintomático
2	36	Mãe	30	39	58	I	Alopecia, tireoidite autoimune
3	33	Pai	199	21	81	I	Dor articular, fadiga
4	11	Irmã	32	32	16	I	Constipação, aftas r ecorrentes
5	46	Mãe	28	8	67	I	Diarreia, aftas recorrentes, dor articular
6	35	Mãe	25	36	84	I	Dor e distensão abdominal, diarreia, empachamento, flatulência, dor articular, fadiga, irritabilidade, insônia, anemia
7	29	Mãe	29	1	80	I	Náuseas, dor e distensão abdominal, flatulência, constipação, aftas recorrentes, fadiga, insônia, anemia
8	2	Irmão	69	33	8	III	Perda de peso, diarreia, distensão e dor abdominal, vômitos, aftas recorrentes
9	14	Irmã	207	73	56	III	Constipação, fadiga, irritabilidade
10	33	Mãe	27	18	89	III	Dor e distensão abdominal, empachamento, constipação, aftas recorrentes, fadiga, dor articular
11	44	Mãe	68	14	94	III	Dor e distensão abdominal, vômito, náuseas, empachamento, constipação, aftas recorrentes, tireoidite
12	42	Pai	175	9	51	III	Dor abdominal, empachamento, flatulência, constipação, fadiga
13	17	Irmã	30	0	18	III	Perda de peso, dor articular, fadiga, anemia, doença reumatológica, osteoporose
14	47	Pai	45	18	64	III	Flatulência, irritabilidade
15	45	Mãe	81	3	79	III	Dor abdominal, empachamento, distensão abdominal, constipação, dor articular, fadiga, alopecia, anemia
16	28	Mãe	113	20	52	III	Perda de peso, náusea, constipação, dor articular, fadiga, irritabilidade, depressão
17	14	Irmã	26	53	25	III	Perda de peso, náuseas, empachamento, distensão abdominal, flatulência, constipação, aftas recorrentes, fadiga, irritabilidade
18	11	Irmã	33	49	48	III	Constipação, aftas recorrentes, alopecia
19	36	Pai	55	73	76	III	Dor e distensão abdominal, diarreia, empachamento, flatulência, aftas recorrentes, dor articular, insônia
20	46	Mãe	25	2	72	III	Dor e distensão abdominal, dor articular, fadiga

pEst = classificação da estatura em percentis, de acordo com o CDC 2000; pIMC = classificação do índice de massa corporal em percentis, de acordo com o CDC 2000; tTG = anticorpo antitransglutaminase humana. Alterações de biópsia classificadas segundo Marsh.



IgA = imunoglobulina A; tTG = anticorpo antitransglutaminase tecidual humana.

Figura 1 - Fluxograma da pesquisa com a distribuição dos resultados das sorologias e biópsias, classificadas segundo Marsh

a biópsia. É provável que alguns desses pacientes sejam portadores de DC e que a frequência desse grupo seja ainda maior do que a observada.

Outro dado encontrado no estudo foi que, dentre os 22 pacientes que se submeteram a biópsia, sete tiveram alterações mínimas (grau I de Marsh). Nesses casos, podemos levantar a possibilidade de um falso-positivo da sorologia, de a coleta do fragmento não ter sido realizada numa área acometida do intestino delgado ou a DC encontrar-se numa fase inicial, em que ainda não há atrofia vilositária. Nessa população, é relevante considerar o diagnóstico diferencial com a enteropatia ambiental, endêmica nessas regiões, e que pode ter apresentação clínica e histológica semelhante à DC. Dados semelhantes foram encontrados na Índia, Egito e Turquia, países onde a população vive em condições comparáveis às do Brasil^{14,23,24}. Nesse contexto, a sorologia e o acompanhamento da resposta clínica à dieta de isenção de glúten seriam imprescindíveis para o diagnóstico.

Todos os pacientes diagnosticados no estudo, exceto um, eram sintomáticos, e o que se dizia assintomático tinha baixa estatura. Possivelmente, por serem sintomas de menor intensidade e pouco específicos, não os motivou a procurar diagnóstico. Embora muitos estudos já tenham demonstra-

do que uma parcela elevada de pacientes com constipação, dispepsia e síndrome do intestino irritável são portadores de DC não diagnosticada, a suspeição diagnóstica nessas situações ainda é baixa^{25,26}.

Esses dados reforçam a necessidade de busca ativa com sorologia nos familiares de pacientes celíacos, inclusive em populações não europeias. Em países em desenvolvimento, a sorologia e o acompanhamento são fundamentais para diagnóstico em familiares. Sugerimos ainda que, nos que tiverem biópsia inconclusiva e que sejam pouco sintomáticos, devem ser considerados testes com dieta de isenção de glúten e novas biópsias para avaliação.

Agradecimentos

A Sérgio Santos, pela coleta de sangue, transporte e processamento das amostras.

À equipe do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), pela centrifugação e armazenagem das amostras de sangue.

Referências

1. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest*. 2007;117:41-9.
2. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:689-92.
3. Crovella S, Brandão L, Guimarães R, Filho JL, Arraes LC, Ventura A, et al. Speeding up coeliac disease diagnosis in the developing countries. *Dig Liver Dis*. 2007;39:900-2.
4. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JÁ, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:43-9.
5. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brasil. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1020-5.
6. Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2004;36:492-8.
7. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:150-4.
8. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1-19.
9. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical guideline 86. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. May 2009. [online] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG86CostReport.pdf>.
10. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
11. Esteve M, Rosinach M, Fernandes-Banares F, Farré C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut*. 2006;55:1739-45.

12. Tursi A, Brandimarte G. *The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy*. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:6-7.
13. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. *Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study*. *Arch Intern Med*. 2003;163:286-92.
14. Groover R, Puri AS, Aggarwal N, Sakhuja P. *Familial prevalence among first-degree relatives of celiac disease in North India*. *Dig Liver Dis*. 2007;39:903-7.
15. Cataldo F, Montalto G. *Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem*. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2153-9.
16. Marsh MN. *Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue')*. *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
17. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. *2000 CDC growth charts for the United States: methods and development*. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2002;246:1-190. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
18. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. *The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review*. *Gastroenterology*. 2005;128:S57-67.
19. Kotze LM, Utiyama SR, Nishiara RM, Zeni MP, de Sena MG, Amarante HM. *Antidendomyosium antibodies in Brazilian patients with celiac disease and their first-degree relatives*. *Arq Gastroenterol*. 2001;38:94-103.
20. Almeida PL, Gandolfi L, Modelli IC, Martins Rde C, Almeida RC, Pratesi R. *Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients*. *Arq Gastroenterol*. 2008;45:69-72.
21. Biagi F, Pezzimenti D, Campanella J, Vadaça GB, Corraza GR. *Endomysial and tissue transglutaminase antibodies in celiac sera: a comparison not influenced by previous serological testing*. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:955-8.
22. Carneiro-Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, de Araujo MN, Riberiro MA, Porto MH. *Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1989;17:213-6.
23. Bhatnagar S, Gupta SD, Mathur M, Phillips AD, Kumar R, Knutton S, et al. *Celiac disease with mild to moderate histologic changes is a common cause of chronic diarrhea in Indian children*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:204-209.
24. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A. *Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:136-40.
25. Usai P, Manca R, Cuomo R, Lai MA, Boi MF. *Effect of gluten-free diet and co-morbidity of irritable bowel syndrome-type symptoms on health-related quality of life in adult coeliac patients*. *Dig Liver Dis*. 2007;39:824-8.
26. Giangreco E, D'agate C, Barbera C, Puzzo L, Aprile G, Naso P, et al. *Prevalence of celiac disease in adult patients with refractory functional dyspepsia: value of routine duodenal biopsy*. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6948-53.

Correspondência:
Margarida M Castro-Antunes
Av. Beira Rio, 240/2402, Ilha do Retiro
CEP 50750-400 - Recife, PE
Tel.: (81) 3446.8660
E-mail: margarida.mmcastro@gmail.com