

THAYSA MARIA GAMA ALBUQUERQUE LEÃO DE
MENEZES

**DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM CARDIOMIOPATIA DILATADA E MIOCARDITE**

RECIFE

2011

Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes

**Doença Celíaca em pacientes pediátricos com cardiomiopatia
dilatada e miocardite**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Eugênia Farias Almeida Motta

RECIFE

2011

Menezes, Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de
Doença celíaca em pacientes pediátricos com
cardiomiopatia dilatada e miocardite / Thaysa Maria
Gama Albuquerque Leão de Menezes. – Recife: O
Autor, 2011.

85 folhas: il., fig. e quadros; 30 cm
Orientador: Maria Eugênia Farias Almeida Motta
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do
Adolescente, 2011.

Inclui bibliografia, apêndices e anexos.

1. Doença celíaca. 2. Miocardite. 3.
Cardiomiopatia dilatada. 4. Prevalência. 5.
Diagnóstico. I. Motta, Maria Eugênia Farias Almeida.
II. Título.

616.34

UFPE
CDD (20.ed.) CCS2011-224

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Sílvio Romero Barros Marques

PÓS REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO

Francisco de Souza Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

COORDENADORA DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Prof^a. Dra. Heloísa ramos Lacerda de Melo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

COLEGIADO

Prof^a. Dr^a. Gisélia Alves Pontes da Silva (Coordenadora)

Prof^a. Dr^a. Marília de Carvalho Lima (Vice-coordenadora)

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Prof^a. Dr^a. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima

Prof^a Dra. Bianca Arruda Manchester de Queiroga

Prof^a Dra. Cláudia Marina Tavares de Arruda

Prof^a. Dr^a. Cleide Maria Pontes

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Prof^a Dra. Luciane Soares de Lima

Prof^a. Dr^a. Maria Eugênia Farias Almeida Motta

Prof^a. Dr^a. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos

Prof^a. Dr^a. Mônica Maria Osório de Cerqueira

Prof. Dr. Pedro Ismael Cabral de Lira

Prof^a Dra. Rosemary de Jesus Machado Amorim

Prof^a. Dr^a. Sílvia Regina Jamelli

Prof^a. Dr^a. Sílvia Wanick Sarinho

Prof^a. Dr^a. Sônia Bechara Coutinho

Prof^a. Dr^a. Sophie Helena Eickmann

Roseane Lins Vasconcelos Gomes (Representante Discente – Doutorado)

Plínio Luna de Albuquerque(Representante Discente – Mestrado)

SECRETARIA

Paulo Sérgio Oliveira do Nascimento

Juliene Gomes Brasileiro

Janaína Lima da Paz

À minha família, grande incentivadora de todos os meus projetos

Às crianças que participaram desse estudo, que são a maior motivação para prosseguir
nessa sacerdótica missão da pediatria

Agradecimentos

À minha mãe e minha avó Diva pelo amor incondicional e incentivo em todos os meus projetos. Pelo exemplo de vida, família, trabalho e fé.

Ao meu pai que não está mais aqui para ver a realização de mais um sonho, porém onde quer que ele esteja deve se sentir bastante orgulhoso.

À minha orientadora Maria Eugênia Motta, que me adotou nesse período, ensinou-me com dedicação, paciência e sabedoria o caminho da pesquisa científica, sabendo dosar incentivo e cobrança. Com certeza esse trabalho não seria realizado sem a sua participação

Ao meu marido, Mário pelo apoio, paciência e incentivo aos meus sonhos. Companheirismo e amor dedicado a mim e às crianças. Também pela participação na elaboração desta dissertação.

Aos meus filhos Bruno e Pietra, pela alegria e motivação que me trazem todos os dias da minha vida. Por suportar a ausência e compensar com carinho imenso nos momentos que estamos juntos

À minha família, irmãos, cunhadas, sobrinhos, sobrinhas, avós, tios, tias, sogro e sogra pelo suporte emocional e logístico.

Aos meus colegas de mestrado, meu agradecimento por esses dois maravilhosos e inesquecíveis anos, principalmente Sheva, Carina e Flávia. Essa jornada foi muito melhor com a presença de vocês.

À Dra. Sandra Mattos e à Dra. Margarida Antunes por suas valiosas contribuições e disponibilidade em ajudar.

Às minhas amigas Janine, Anuska, Manuela e Taciana pela amizade, apoio e viabilização deste projeto.

Aos professores da pós-graduação por contribuírem na minha iniciação a pesquisa científica

Aos colegas da cardiopediatria do IMIP, pelos ensinamentos, à Dra. Luziene Bonates por ter me cedido seu ambulatório para realização desse trabalho.

Aos colegas de trabalho pelo apoio, incentivo e compreensão.

À Ana Clara pela ajuda e cuidado com minha família durante a realização deste trabalho.

Aos pacientes e a seus familiares pela participação nesse trabalho e que tanto me ensinaram.

À equipe do laboratório de imunologia do IMIP pela execução dos exames, principalmente Dra. Josemar Nobre pela sua disponibilidade, gentileza e dedicação.

Aos funcionários da secretaria da pós graduação, Paulo, Juliene e Janaína, pela dedicação e competência que realizam seu trabalho.

Ao IMIP, representado pela Dra. Sueli Arruda, que cedeu o espaço para coleta de dados.

À CAPES pela concessão do material necessário para a realização das sorologias.

“ Não há nada errado com a imaginação, desde que ela seja criticamente controlada pelos fatos”

Albert Einstein

Resumo

A percepção da doença celíaca vem mudando nos últimos anos. É descrita uma forma silenciosa, na qual o diagnóstico é realizado mais tarde, pois se apresenta com sintomas gastrointestinais discretos e ainda uma forma que se manifesta através de doenças extraintestinais. Estudos mostram uma associação entre doença celíaca e miocardite ou cardiomiopatia dilatada. Mecanismos autoimunes e inflamatórios são descritos, explicando a interação entre o coração e o intestino, **através da alteração da permeabilidade intestinal**. O objetivo desse estudo foi verificar a prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes com miocardite/cardiomiopatia dilatada. A amostra consistiu de 56 crianças acompanhadas no Serviço de Cardiologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, IMIP, as quais foram submetidas à realização de sorologias antitransglutaminase e antiendomísio. Foi observada uma prevalência de 1,8% (1/56) de doença celíaca, confirmada por biópsia, em pacientes com miocardite/cardiomiopatia dilatada. O quadro clínico da doença celíaca é silencioso nos pacientes com cardiomiopatia dilatada ou miocardite. A prevalência em torno de 1,8% nos pacientes com miocardite ou cardiomiopatia dilatada enfatiza a importância da pesquisa de doença celíaca nesses pacientes para um diagnóstico e tratamento precoce, evitando piora clínica dos pacientes do ponto de vista cardiológico. São necessários mais estudos em crianças para esclarecer a associação.

Descritores: doença celíaca, miocardite, cardiomiopatia dilatada, prevalência, diagnóstico.

Abstract

Celiac disease's perception is changing during the last years. A silent form is being described, in which the diagnosis is lately done, because diecreet gastrointestinal symptoms' and a form that present as an extra intestinal disease. Studies show an association between celiac disease, myocarditis and dilated cardiomyopathy. Autoimmune and inflammatory mechanisms are described, explaining the interaction between bowel and heart, provoked by **intestinal permeation alterations**. This study aim to verify the prevalence of celiac disease in children and adolescents with myocarditis/dilated cardiomyopathy. The sample was constituted for 56 children that are followed in cardiology department of Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, IMIP, that were submitted to realization of antitransglutaminase human tissue and antiendomysium serologies. It was observed a 1.8% (1/56) prevalence of celiac disease, confirmed by biopsy, in patients myocarditis/ dilated cardiomyopathy. Clinical picture of celiac disease is silent in patients with dilated cardiomyopathy and myocarditis. A 1,8% prevalence of celiac disease in patients with dilated cardiomyopathy or myocarditis emphasizes the search for celiac disease in those patients for an early diagnosis and treatment avoiding a cardiac deterioration. More studies are needed to clarify the association.

, **Descriptors:** celiac disease, myocarditis, dilated cardiomyopathy, prevalence, diagnosis.

Lista de figuras e tabelas

Artigo de Revisão		
Quadro 1.	Soroprevalência de doença celíaca em pacientes com miocardite e cardiomiopatia dilatada.....	24
Quadro 2.	Prevalência de alterações cardíacas em pacientes com doença celíaca	25
Capítulo de Métodos		
Figura 1.	Fluxograma da pesquisa	46
Quadro 1	Classificação de Marsh.....	48
Quadro 2.	Variáveis do estudo	49
Artigo Original		
Figura 1.	Sintomas gastrointestinais de pacientes com cardiomiopatia dilatada e miocardite	61
Quadro 1.	Informações clínicas e tratamento de pacientes com ICC	62

Lista de abreviações e siglas

AHA – American Heart Association

tTG – Anticorpo Antitransglutaminase Tecidual Humana

CDC – Centers of Disease Control and Prevention

cm – Centímetros

CMD – cardiomiopatia dilatada

ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

EMA – Anticorpo antiendomísio

ESPGHAN – Sociedade européia de gastroenterologia e nutrição pediátrica

IC – Insuficiência Cardíaca

IgA – Imunoglobulina A

IMC – Índice de massa corpórea

IMIP – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

INF γ – Inteferon gama

IL-I β – Interleucina 1-beta

IL-II – Interleucina 2

Kg – Quilograma

m² – metro quadrado

OMS – Organização mundial de saúde

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TG2 – transglutaminase 2

TNF α – Fator de necrose tumoral

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

WHO – World Health Organization

Sumário

1. Apresentação	16
2. Revisão da literatura	20
Introdução.....	22
Prevalência de doença celíaca em pacientes com cardiomiopatia dilatada	22
Doença celíaca	26
Miocardite	27
Cardiomiopatia dilatada	28
Interface entre doença celíaca, miocardite e cardiomiopatia dilatada	30
Alteração cardíaca inicial causando modificações secundárias à permeabilidade intestinal	30
Alteração da mucosa intestinal causando alteração cardíaca secundária.....	31
Deficiência de micronutrientes	31
Translocação bacteriana	31
Reação imune	32
Fator tempo na relação doença celíaca e miocardite/ cardiomiopatia dilatada	33
Comentários	34
Recomendações	34
Referências	35
3. Métodos	41
Aspectos gerais	42
Planejamento do estudo	42
Local e período do estudo	42
População	43
Critérios de inclusão e exclusão	43
Aspectos éticos	43

Operacionalização da pesquisa	44
Variáveis do estudo	50
Banco de dados	51
Análise estatística	51
Referências	51
4. Artigo original	53
Resumo	55
Abstract	56
Introdução	57
Métodos	58
Resultados	61
Discussão	64
Referências	67
5. Considerações finais	71
Apêndices	74
Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido	75
Apêndice B – Formulário	78
Anexo.....	83
Anexo – Carta de aprovação do Comitê de ética em Pesquisa	84

1-APRESENTAÇÃO

Apresentação

A percepção da doença celíaca vem mudando nos últimos anos, podendo se apresentar sob diversas formas clínicas (LUDVIGSSON *et al.*, 2004; MUSTALAHTI, 2006). Uma delas é a forma silenciosa, que se caracteriza por sintomas gastrointestinais discretos e àquelas em que existem condições associadas, doenças extraintestinais (FASANO, 2005; REWERS, 2005, ESPGHAN, 2011). A doença celíaca tem sido descrita em associação com miocardite e cardiomiopatia dilatada. (CURIONE *et al.*, 1999; FRUSTACI *et al.*, 2002; GOEL *et al.*, 2005; DE BEM *et al.*, 2006) Os mecanismos envolvidos na origem da doença celíaca e da miocardite/cardiomiopatia dilatada podem explicar a presença das duas doenças de forma causal.

O quadro clínico da doença cardíaca é mais evidente que o da doença celíaca, dificultando a identificação da doença intestinal, cujos sinais e sintomas podem ser mais discretos, além do déficit pôndero-estatural e da anemia ser passíveis de ocorrer em ambas às doenças.

Pacientes com cardiomiopatia dilatada e miocardite necessitam tratamento de longo prazo, com repercussões na qualidade de vida devido ao difícil controle da doença, em muitos casos, além da necessidade de utilizar várias medicações. Assim, houve o interesse de estudar a associação entre cardiomiopatia dilatada/miocardite e doença celíaca, a fim de realizar diagnóstico precoce e beneficiar os pacientes com cardiopatia a partir da identificação e do tratamento da doença celíaca. Dessa forma, este estudo foi norteado pela pergunta condutora “Qual a frequência de doença celíaca em pacientes pediátricos com miocardite e cardiomiopatia dilatada?”.

Como embasamento teórico para a dissertação, o capítulo de revisão aborda a fisiopatologia da doença celíaca, miocardite e cardiomiopatia e possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação da doença celíaca e cardiomiopatia

dilatada/miocardite. Foram pesquisados artigos originais e de revisão na base de dados Medline e Scielo com as palavras-chave “frequency”, “prevalence”, “celiac disease”, “myocardiopathy”, no período de 1999 até 2011 .

O artigo original teve como objetivo determinar a prevalência de doença celíaca em pacientes pediátricos com miocardite/cardiomiopatia dilatada.

É de fundamental importância o conhecimento da diversidade clínica de apresentação da doença celíaca. Tendo em vista que pacientes com miocardite/cardiomiopatia dilatada podem ser portadores da forma extraintestinal da doença, esses pacientes poderiam ser beneficiados com a dieta de isenção de glúten.

REFERÊNCIAS

1. CURIONE M.; BARABATO M.; De BIASE L.; VIOLA R.; Lo RUSSO L.; CARDI E. Prevalence of celiac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. **Lancet**. Roma, v. 354, n. 17, p.222-223, 1999.
2. De BEM R. S. T.; UTIAMA S. R. R.; NISIHARA R.M.; FORTUNATO J.A.; TONDO J.A.; CARMES E.R.; et al. Celiac Disease Prevalence in Brazilian Dilated Cardiomyopathy Patients. **Dig Dis Sci**. Paraná, v. 54, n. 5, p.1016-1019, 2006.
3. ESPGHAN. Guidelines for the diagnosis of celiac disease in children and adolescents. An evidence based approach. **JPGN**. Publised Ahead of Print. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a23d0, 2011.
4. FASANO A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. **Gastroenterology**. Baltimore, v. 128, n. 4, p. S68-S73,2005.
5. FRUSTACI A.; CUOCO L.; CHIMENTI C.; PIERONI M.; FIORAVANTI G.; GENTILONI N.; et al. Celiac Disease Associated With Autoimmune Myocarditis. **Circulation**. Roma, v. 105, p. 2611-2618, 2002.
6. GOEL N.K.; McBANE R.; KAMATH P. Cardiomyopathy Associated With Celiac Disease. **Mayo Clin Proc**. Rochester, v. 80, n.5, p.674-676, 2005.
7. LUDVIGSSON J.F.; ANSVED P.; FALTH-MAGNUSSON K. Symptoms and signs have changed in Swedish children with celiac disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. Suécia, v.38, p. 181-186, 2004.

8. MUSTALAHTI K. Unusual manifestations of celiaca disease. **Indian J Pediatr.** Calcutta, v. 73, p. 711-716, 2006.
9. REWERS M. Epidemiology of celiac disease:what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? **Gastroenterology.** Baltimore, v.128, n. 4, p.S47-51, 2005.

2- *REVISÃO DA LITERATURA*

Doença celíaca e cardiomiopatia dilatada – Existe uma associação casual?¹**Celiac disease and dilated cardiomyopathy – Is there a casual association?**

Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes*, Maria Eugênia Farias Almeida Motta*, PhD.

*Pós-graduação em saúde da criança e do adolescente do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Correspondência para: Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes, Av Norte, 3533 Bl PII apto 605 Tamarineira, Recife- PE, Brasil CEP 52051-000 Tel +55 81 3244-9404

Email: thaysamgal@gmail.com

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesses

¹Artigo formatado de acordo com as normas da revista arquivos brasileiros de cardiologia

1. INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma doença crônica do intestino delgado que é causada, em indivíduos geneticamente susceptíveis, por uma intolerância permanente ao glúten.^{1,2}

Estudos recentes têm descrito a doença celíaca em associação com outras doenças autoimunes, em praticamente todos os sistemas do organismo, incluindo diabetes mellitus tipo I, tireoidite autoimune, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, síndrome de Sjögren, doença de Addison e cardiomiotopatias.³⁻⁶

O intestino delgado é responsável pela digestão e absorção, inclusive de medicamentos e, uma vez que sua arquitetura esteja desarranjada pela doença celíaca, haverá alteração na permeabilidade intestinal. Dessa forma, ocorre má absorção de medicamentos e portanto, tratamento inadequado de algumas doenças cardíacas, com manutenção do quadro clínico, o que possibilita suspeitar da existência de doença celíaca.

A miocardite é uma doença inflamatória do miocárdio que provoca reações imunológicas que podem resultar em quadro clínico crônico, ou seja, na cardiomiotopatia dilatada (CMD). A CMD é um grupo de doenças do músculo cardíaco, de etiologia variada, caracterizada por disfunção e dilatação ventricular.

A associação da doença celíaca com miocardite ou CMD ainda não é bem compreendida. Esta revisão objetiva abordar aspectos fisiopatológicos implicados na possível associação entre CMD/miocardite e doença celíaca.

1.1 Prevalência de doença celíaca em pacientes com cardiomiopatia dilatada e miocardite

Foram pesquisados artigos originais na base de dados Medline e Scielo com as palavras-chave “frequency”, “prevalence”, “celiac disease”, “myocardopathy”, no período de 1999 até 2011, para investigar a frequência de doença celíaca em pacientes com CMD (Quadro 1).^{1,2,4,6-10} O percentual de doença celíaca nos pacientes com CMD e miocardite variou entre 1,9 e 5,7%.^{1,2,4,6-10} A faixa etária dos pacientes investigados nos estudos foi de adultos a idosos e a grande maioria dos pacientes apresentava insuficiência cardíaca congestiva grave, permeando entre as classes funcionais III e IV, quando o paciente apresenta dispneia aos pequenos esforços e ao repouso, respectivamente, segundo os critérios da *American Heart Association* (AHA).

Usando as mesmas palavras-chave, foram identificados artigos originais envolvendo pacientes com doença celíaca para determinar a presença de miocardite e CMD (Quadro 2).¹¹⁻¹⁵ Nestes pacientes com doença celíaca, foi encontrado variado percentual de comprometimento cardíaco.

Quadro 1 – Soroprevalência de doença celíaca em pacientes com miocardite e cardiomiopatia dilatada

AUTORES, LOCAL DO ESTUDO, AMOSTRA	IDADE (anos)	ANTICORPO DETERMINADO	SOROPREVALÊNCIA e/ou ALTERAÇÃO CARDÍACA
Frustaci A et al.2002.1 Itália N = 187	41 ± 14,3	anti-tTG e EMA	Anti-tTG – 6,9% EMA – 4,4%
Vizzardi E et al.2008.2 Itália N = 182	52 ± 12	anti-tTG e EMA	Anti-tTG + EMA – 0,6%
De Bem RST et al. 2006.4 Brasil. N = 74	47,3 ± 13,2	anti-tTG e IgA EMA	Anti-tTG – 6,76% EMA – 2,70%
Prati D et al. 2002.6 Itália N = 275	53 ± 13	EMA	EMA – 2,2%
Not T et al. 2008.8 Itália N = 238	56 (29-73)	anti-tTg e EMA	Anti-tTG – 2,1% EMA – 1,68%
Curione M et al. 2008.13 Itália. N = 1193	42 anos (média)	Anti-tTG EMA	3,36%
Curione M et al. 1999.14 Itália N = 52	47 anos (média)	EMA	5,7%
Peracchi M et al. 2002.15 Itália. N = 288 casos em estágio final de falência cardíaca	65 anos (homens) e 53,4 anos (mulheres) – (idade média)	Anti-tTG EMA	Anti-tTG IgA - 47,6% Anti-tTG rh – 49,1% EMA negativo

Quadro 2 – Prevalência de alterações cardíacas em pacientes com doença celíaca

AUTORES, LOCAL DO ESTUDO, AMOSTRA	IDADE (anos)	ALTERAÇÃO CARDÍACA
Bardella MT et al. 2004. ⁷ Itália N = 668 com doença celíaca	35,6	Falência cardíaca detectada em 0,72%
Polat TB et al. 2008. ⁹ Turquia. N= 45 crianças (EMA = 25 positivo e 20 negativo)	10.8 ± 4,5	EMA negativo – ECO normal EMA positivo – Velocidade sistólica do miocárdio da valva mitral menor
Elfström P et al. 2007. ¹⁰ Suécia N = 14332 com doença celíaca	2/3 menores de 16 anos 1/3 adultos	Crianças Miocardite – 3,45% CM - 1,72% Pericardite – 3,16% CMD - 0,34% Adultos Miocardite – 4,4% CM - 22,8% Pericardite – 18% CMD - 14,3%
Fonager K et al. 1999. ¹¹ Dinamarca. N = 893 pacientes com doença celíaca	não especifica	Incidência de cardiomiopatia 1-300 (1982-86) 18-251(1987-92)
Lionetti E et al. 2006. ¹² Itália N = 40	14 anos (mediana)	Alterações cardiográficas - 22,5%.

1.2 Doença celíaca

A doença celíaca é uma enteropatia imunomediada. Representa uma das causas mais importantes de diarreia crônica e falha de crescimento na infância.⁴ A intolerância ao glúten leva a inflamação da mucosa intestinal em indivíduos expostos a essa proteína. É considerada uma doença complexa e multifatorial, pois envolve genética, imunologia e fatores ambientais.⁴ Alguns dos marcadores genéticos de doença celíaca são o HLA DQ2 e DQ8 – representam 40% do risco, contudo a herança é poligênica e outros genes estão envolvidos.^{3,4,16-19}

A doença celíaca pode ser caracterizada por uma síndrome de má absorção, com diarreia, esteatorreia e perda de peso, denominada forma clássica. Há alguns anos, tem sido evidenciado que a doença celíaca pode se apresentar de várias formas clínicas, incluindo manifestações extradigestivas como anemia ferropriva, osteopenia, distúrbios neurológicos, amenorreia, infertilidade, osteomalácia, dermatite herpetiforme e coagulopatias.^{1,20} Há relatos de que a intensidade dos sintomas está relacionada com o grau de inflamação, devido a ação de citocinas próinflamatórias, e não com o grau da lesão. A lesão de mucosa intestinal também está ligada ao desencadeamento da autoimunidade. A prevalência real da doença celíaca é subestimada, pela ampla apresentação das formas clínicas da doença celíaca. Podem ser classificadas como: 1) forma latente: pacientes com predisposição genética, sem sinais de ativação imunológica contra o glúten; ausência de sintomas e de alterações histológicas, mas com risco de desenvolver a doença posteriormente.²¹⁻²³; 2) forma silenciosa: sintomas discretos, testes sorológicos e alterações histológicas positivas¹⁹; 3) forma ativa: sintomatologia presente, sorologias positivas e alterações típicas da mucosa intestinal (classificação 3 de Marsh – atrofia de vilosidades, hiperplasia de criptas glandulares e infiltrado intraepitelial de linfócitos); pode ser subdividida em forma clássica e atípica.^{24,25}

É discutido se pacientes com doença celíaca não tratada têm maior probabilidade de desenvolver doenças autoimunes extraintestinais, sendo que a prevalência das

doenças autoimunes está relacionada com o tempo de exposição ao glúten.^{1,7} No entanto, nos pacientes diagnosticados ainda na infância e prontamente tratados, o risco é menor, mostrando que o tempo é importante no desenvolvimento de alterações clínicas secundárias à persistência da exposição ao glúten.

A marca sorológica é a presença de autoanticorpos circulantes antitransglutaminase (tTG), com sensibilidade de 85 a 100% e especificidade de 76 a 100%, a depender da técnica realizada, e antiendomísio (EMA) com sensibilidade de 97% e especificidade de 98%, sugerindo fortemente o diagnóstico, devido à sua boa correlação com a histologia intestinal alterada²⁶.

É uma doença histologicamente caracterizada por atrofia vilositária, hiperplasia de criptas e linfocitose intraepitelial, sendo a biópsia intestinal considerada o padrão de referência para o diagnóstico.^{1,2} Essas alterações histológicas caracterizam modificações na permeabilidade intestinal de maior ou menor extensão e intensidade, secundárias ao processo inflamatório imune, e suas repercussões. As alterações da mucosa intestinal aumentam a possibilidade de absorção de glúten, por ser uma molécula de maior peso, que não seria absorvida facilmente sem essas alterações, e déficits nutricionais, que implicam em desnutrição e desenvolvimento de outras doenças, inclusive extraintestinais, como a própria cardiomielite.

O único tratamento disponível na atualidade é a retirada do glúten da dieta, que permite resolução do processo inflamatório imune e retorno da integridade da mucosa intestinal, com o consequente desaparecimento das alterações secundárias.

1.3 Miocardite

Miocardite é uma inflamação do músculo cardíaco. É a causa mais comum de falência cardíaca na faixa etária pediátrica, em crianças previamente saudáveis, embora aproximadamente 40% dos casos possam evoluir para cura espontânea.^{27,28}

A etiologia é principalmente por acometimento viral, que desencadeia reação inflamatória envolvendo citocinas, autoanticorpos, macrófagos, células natural-killer e células linfocíticas. Cerca de 27% dos pacientes com miocardite irão evoluir para cardiomiopatia dilatada.^{27,28-30}

Determinar a incidência da miocardite é difícil, porque algumas crianças não apresentam sintomas relacionados ao coração, embora possam ter sinais e sintomas referentes aos tratos respiratório e gastrintestinal, e outras podem ser até assintomáticas. Cerca de 32% dos casos podem mimetizar pneumonia e asma, 6% apresentam gastroenterite e apenas 29% apresentam sinais e sintomas cardiovasculares, como taquicardia, dispneia, turgência jugular, hepatomegalia, cardiomegalia à radiografia simples de tórax e disfunção cardíaca ao ecocardiograma.^{31,32}

Os sinais e os sintomas gastrintestinais podem ser provocados pela hipotensão que ativa o sistema nervoso simpático, causando vasoconstrição local e consequente isquemia intestinal.³¹ O contrário também pode ocorrer: lesão gastrintestinal provocada por invasão direta de bactérias, produção de toxinas ou mecanismos imunomediados que resultam em miocardite.^{31,32} O padrão-ouro para o diagnóstico é a biópsia endomiocárdica, que não é realizada rotineiramente, devido aos riscos de se biopsiar o ventrículo esquerdo. A suspeita clínica, em conjunto com exames complementares (radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma), vão firmar o diagnóstico.³²

1.4 Cardiomiopatia dilatada

Cardiomiopatia dilatada (CMD) é um grupo de doenças do músculo cardíaco, de etiologia variada, que se caracterizam por dilatação ventricular com disfunção contrátil, podendo acometer um ou ambos os ventrículos, mais frequentemente o ventrículo esquerdo.³³

A disfunção sistólica é a principal característica, porém, anormalidades da função diastólica têm sido reconhecidas, com implicações prognósticas.¹²

A CMD é a principal causa de insuficiência cardíaca em paciente sem outras anormalidades cardíacas, sendo a forma mais comum de cardiomiopatia na criança, com características progressivas e mortalidade de 75% em 5 anos após o início dos sintomas.¹² É a cardiomiopatia mais comum e razão para transplantes em adultos e crianças.^{33,34} A real incidência da CMD na criança é difícil precisar, em parte devido à variabilidade nos critérios diagnósticos e à heterogeneidade da etiologia.¹²

Acredita-se que o desenvolvimento da doença pode estar relacionado à resposta imunológica e aos genes que controlam esse processo. A maioria dos casos é considerada idiopática. Têm sido demonstradas alterações bioquímicas, celulares, moleculares e imunológicas importantes em pacientes com CMD.³⁵

Em aproximadamente 30 a 35% dos pacientes, é descrita uma forma genética da CMD, com determinação de alguns genes HLA de classe II.³³ Frustaci *et al* encontraram antígenos leucocitários humanos (HLA) DQ2-DR3 em 8 pacientes e 1 com DQ2-DR5(11)/DR7, totalizando 9 pacientes com doença celíaca e CMD associados.¹

Na faixa etária pediátrica, parece haver maior espectro de causas. Entretanto, a identificação é difícil.³³ Diferentes vírus cardiotrópicos têm sido descritos em mais de 50% dos pacientes pediátricos que desenvolvem cardiomiopatia inflamatória. A infecção viral pode ser o gatilho que desencadeia mecanismos imunológicos para o desenvolvimento da CMD.²⁹ Estudos em ratos demonstraram que alguns fatores do hospedeiro promovem a evolução de uma doença aguda (miocardite), para uma doença crônica (CMD), com o genótipo e o estado imunológico relatados como os principais.²⁹ Foi evidenciado que alguns ratos são mais suscetíveis ao desenvolvimento da CMD.²⁹ Essa suscetibilidade dependerá, também, do tratamento realizado. Por exemplo, ratos tratados com prednisona mantiveram o vírus por mais tempo no organismo, sugerindo que os imunocomprometidos sofrem maior ação desses vírus, levando à cronicidade da doença.²⁹ Durante a fase aguda da doença, a inoculação viral induz produção de citocinas, como interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF α), interferon- γ (INF- γ) e interleucina II (IL-2), que podem persistir na fase subaguda.²⁹ Essas citocinas estão presentes em pacientes humanos com miocardite, CMD e em pacientes com ICC. Há também um pico de linfócitos T de 7 a 14 dias após a inoculação viral,

coincidindo com o dano agudo no miocárdio.²⁹ Essas células imunes infiltrativas eliminam células miocárdicas infectadas.²⁹

A autoimunidade e a citotoxicidade direta da infecção viral persistente podem explicar o dano ao miócito e consequente progressão para uma doença crônica (CMD).^{28,29,35} A autoimunidade que se segue à miocardite resulta de interação complexa entre as respostas imunes celulares e humorais.^{28,35} Há estudos relatando a presença de anticorpos anticardíacos na ausência de infecção viral ativa sugerindo esse mecanismo.³⁵

Para buscar entender a relação entre coração e intestino, foram pesquisados artigos na base de dados Medline e Scielo com as palavras-chave “heart failure”, “gastrointestinal tract”, “bacterial translocation”, “inflammation”, no período de 1998 até 2011.

1.5 Interface entre doença celíaca, miocardite e cardiomiopatia dilatada

Interação negativa entre o coração e o intestino pode ocorrer quando um dos dois está comprometido.⁴ Ainda não está estabelecido se esse comprometimento é casual ou se há uma etiologia única no desenvolvimento das doenças.

- ✓ **Alteração cardíaca inicial causando modificação secundária da permeabilidade intestinal**

A falência cardíaca crônica é reconhecida como um estado crônico de inflamação. Níveis alterados de citocinas pró-infamatórias, como por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6, são relatados nesses pacientes. Ocorre, ainda, diminuição do pH da mucosa intestinal mesmo em níveis baixos de atividade, indicando isquemia intestinal e perfusão inadequada. Isso propicia aumento da permeabilidade intestinal,

dando início a uma sequência de eventos que geram doença intestinal consequente à doença cardíaca.³⁶

✓ **Alteração da mucosa intestinal inicial causando alteração cardíaca secundária**

Doença intestinal ou qualquer mecanismo que altere a função de barreira intestinal, como ocorre na sepse, pode modificar a permeabilidade intestinal e inverter a cascata de eventos inflamatórios, ou seja, a alteração da permeabilidade intestinal é a ligação entre os dois órgãos e gera doença cardíaca a partir de lesão intestinal.³⁶

Três mecanismos, interdependentes, têm sido descritos na tentativa de explicar a interação entre CMD e doença celíaca a partir da alteração da permeabilidade intestinal.

a) Deficiência de micronutrientes

Esse mecanismo sugere que a má absorção crônica da doença celíaca, por alterações na permeabilidade intestinal, desencadeia a CMD por levar à deficiência de micronutrientes. (reduzida absorção de ferro, cobre, zinco, cálcio, potássio, selênio e carnitina), importantes para a contratilidade cardíaca.¹³ A diminuição desses nutrientes gera, então, a disfunção contrátil, que é seguida pela dilatação, em uma tentativa compensatória. O tempo de exposição ao glúten contribui para a própria doença celíaca e perpetua a perda de nutrientes, via permeabilidade intestinal alterada de diversas origens: reação inflamatória direta, desorganizando a arquitetura do epitélio intestinal; produção de citocinas pró-inflamatórias produzidas localmente ou à distância do intestino.^{37,38}

b) Translocação bacteriana

Anormalidades na permeabilidade intestinal pela doença celíaca levam ao aumento da absorção sistêmica de抗ígenos luminais ou agentes infecciosos que, através de mecanismos imunomediados, levariam à CMD.^{12,38} A função de barreira intestinal é mantida por uma microbiota intestinal balanceada, com mucosa intestinal

intacta e sistema imune funcionando normalmente.³⁸ Se o intestino está lesado pela doença celíaca, podem ocorrer isquemia e nova perfusão, diminuindo a sua função de barreira e permitindo a passagem de micro-organismos (bactérias e/ou produtos de bactérias) através do intestino para outros órgãos – translocação bacteriana. Caso sejam internalizados, esses抗ígenos se ligam aos receptores de HLA de classe I ou II em linfócitos imunocompetentes e indiferenciados que, se estimulados, podem entrar na circulação sistêmica e migrar para o tórax, chegando ao coração e causando repercussões clínicas.³⁸

c) Reação Imune

Pode haver resposta imune simultânea contra抗ígenos presentes no intestino e no miocárdio. A translocação bacteriana promove a ativação de citocinas inflamatórias, gerando a inflamação que leva o paciente a apresentar falência cardíaca.³⁶

A transglutaminase 2 (TG2) causa modificações da mucosa intestinal, processo chave para a resposta imune da doença celíaca.¹⁸ Pacientes que desenvolvem anticorpos antitransglutaminase podem apresentar doença cardíaca concomitante, pois esse anticorpo também regula doenças cardíacas e vasculares, a partir de remodelamento, hipertensão, angiogênese e contratilidade muscular.^{10,39,40} Anticorpos que estabilizam a atividade da transglutaminase podem promover hiperplasia da íntima e fibrose miocárdica.⁴⁰ Os anticorpos antitransglutaminase são encontrados em pacientes com insuficiência cardíaca grave.^{10,41} No entanto, nas doenças cardíacas agudas, pode haver aumento da enzima transglutaminase, o que pode desenvolver anticorpos antitransglutaminase, mas não necessariamente doença celíaca, fazendo-se necessária a pesquisa do anticorpo antiendomílio em pacientes com alteração cardíaca grave.

1.6 Fator tempo na relação doença celíaca e miocardite/cardiomiopatia dilatada

A faixa etária mais avançada encontrada nos pacientes dos diversos estudos leva a questionar que o tempo de exposição ao glúten para o desenvolvimento de doença cardíaca pode ser longo.

De acordo com Frustaci *et al* e Not *et al*, quanto maior o tempo de exposição ao glúten, maior a chance de se desenvolver doença autoimune, porque o risco é significantemente maior em pacientes não tratados.^{1,7} Pacientes com diagnóstico recente de doença celíaca e exclusão do glúten da dieta têm menor chance de desenvolver doenças autoimunes. Estudo avaliando disfunção diastólica em pacientes pediátricos com doença celíaca não evidenciou diferença significativa entre crianças com doença celíaca e o grupo controle quanto à alterações cardíacas precoces.¹² Como o estudo foi realizado em crianças, o tempo de exposição ao glúten foi curto e a dieta de isenção de glúten restaura a permeabilidade intestinal, retirando o estímulo autoimune, o que dificulta o desenvolvimento da doença cardíaca por esse mecanismo.

Há estudos que sugerem que existe um pico de expressão fenotípica para doenças autoimunes nos expostos ao glúten, visto que a dieta sem glúten melhora a evolução clínica das manifestações extraintestinais da doença celíaca e a qualidade de vida do paciente.^{1,7} Apenas uma coorte que estudou 14.000 pacientes com e 69.000 indivíduos sem doença celíaca, para verificar o risco de se desenvolver doença cardíaca (miocardite, CMD e pericardite), englobou crianças e adultos, sendo encontrado maior risco em adultos, do que crianças com doença celíaca, desenvolverem CMD.¹³ Esses dados corroboram a hipótese de que maior tempo de doença celíaca seria necessário para o aparecimento de manifestações autoimunes cardíacas.

Os resultados dos estudos mostram grande variabilidade. As CMDs podem representar consequências de doenças crônicas como tireoidite autoimune, diabetes mellitus, vasculite, que sabidamente estão associadas com doença celíaca. Essa

observação levanta a hipótese da CMD ser um fator de confusão, ou seja, a doença celíaca estaria relacionada verdadeiramente com o diabetes mellitus ou a tireoidite e a CMD seria uma consequência dessas doenças autoimunes.² Pequenas amostras e o fato das CMDs serem consideradas por alguns autores fator de confusão podem contribuir para explicar a associação discreta em alguns estudos.

1.7 Comentários

Percebe-se que há uma explicação biológica para a associação entre doença celíaca e CMD, porém, ainda não se conseguiu definir se a associação é casual ou não. O que está bem definido é a interação entre o intestino e o coração, podendo a permeabilidade intestinal alterada de diversas causas, não apenas por doença celíaca, propiciar mecanismos fisiopatológicos para doenças cardíacas.

Os mecanismos que servem de gatilho para haver o comprometimento do intestino e do coração ainda estão sendo estudados. Sabe-se que a translocação bacteriana, provocada pela alteração da permeabilidade intestinal, desencadeia resposta imunológica e inflamatória que pode comprometer o órgão ainda são, visto que a agressão inicial pode vir tanto do coração, quanto do intestino doentes.

1.8 Recomendações

Pacientes com insuficiência cardíaca, sem resposta ao tratamento clínico, devem ser investigados para doença celíaca com os anticorpos antitransglutaminase e/ou antiendomísio e biópsia intestinal. Identificada a doença celíaca, a dieta de exclusão do glúten restaura a permeabilidade intestinal, promovendo melhor absorção dos

medicamentos. É preciso chamar a atenção dos cardiologistas para possíveis alterações intestinais nas cardiopatias, pois podem ser a causa da piora ou manutenção do quadro clínico, mesmo com o tratamento. De maneira idêntica, os gastroenterologistas devem estar alertas e investigar doenças cardíacas que cursam com ICC nos pacientes com doenças intestinais que alteram a permeabilidade intestinal, avaliando a necessidade de *screening* cardiológico.

O campo para pesquisas é promissor e permitirá a condução adequada dos pacientes cardíacos com provável doença celíaca. Estudos mais específicos sobre o tipo etiológico das cardiomiopatias e se etiologia viral e autoimune se relacionam com o desenvolvimento da doença celíaca e doenças cardíacas são necessários. Entender se pacientes que têm polimorfismo genético para doença celíaca, após desenvolverem doença cardíaca, começam a desenvolver a doença por mecanismos semelhantes, ou seja, se a expressão genética seria o diferencial que faz o paciente com cardiopatia desenvolver doença celíaca. É necessário o acompanhamento de pacientes pediátricos para poder correlacionar tempo de exposição ao glúten e o desenvolvimento da CMD. De mesma importância seriam estudos em pacientes com doença celíaca de diagnóstico recente, relacionando tempo de exposição ao glúten e detecção de sinais de disfunção precoce ao ecocardiograma, para investigar se pacientes com doença celíaca podem desenvolver CMD precocemente.

Referências

1. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, *et al.* Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation.* 2002;105:2611-8.
2. Vizzardi E, Lanzarotto F, Carabellese N, Mora A, Bertolazzi S, Benini F, Nodari S, Dei Cas L, Lanzini A. Lack of association of coeliac disease with idiopathic and ischaemic dilated cardiomyopathies. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68:692-5.

3. Goel NK, McBane R, Kamath P. Cardiomyopathy Associated With Celiac Disease. Mayo Clin Proc. 2005;80:674-6.
4. De Bem RST, Utiamo SRR, Nishihara RM, Fortunato JA, Tondo JA, Carmes ER, *et al.*: Celiac Disease Prevalence in Brazilian Dilatet Cardiomyopathy Patients. Dig Dis Sci. 2006;51:1016-9.
5. Briani c, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. Autoimmune Rev. 2008;7:644-50.
6. Prati D, Bardella MT, Perracchi M, Porretti L, Cardillo M, Pagliari C, *et al.* High frequency of celiac disease in candidates to heart transplant. Dig Liver Dis. 2002;34:39-43.
7. Not T, Faleschini E, Tommasini A, Repetto A, Pasotti M, Valentina B, *et al.* Celiac disease in patients with sporadic and inherited cardiomyopathies and their relatives. Eur Heart J. 2003;24:1455-61.
8. Curione M, Barbato M, Cugini P, Amato S, Da Ros S, Di Bona S, *et al.* Association of cardiomyopathy and celiac disease: an almost diffuse but still less know entity. A review. Arch Med Sci. 2008;4:103-7.
9. Curione M, Barbato M, De Biase L, Viola R, Lo Russo L, Cardi E. Prevalence of celiac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. The Lancet. 1999;354:222-3.
10. Peracchi M, Trovato C, Longhi M, Gasparini M, Conte D, Tarantino C, *et al.* Tissue Transglutaminase Antibodies in Patients With End Stage Heart Failure. Am J Gastroenterol. 2002;11:2850-4.
11. Bardella MT, Cantù P, Cesana BM, Piodi LP. Severe heart disease in celiac sprue and inflammatory bowel disease: a common pathogenesis? Scand J Gastroenterol. 2004;39:1304-5.

12. Polat TB, Urgancı N, Yalcın Y, Zeybek C, Akdeniz C, Erden A, *et al.* Cardiac function in children with coeliac disease during follow-up: insights from tissue Doppler imaging. *Dig Liver Dis.* 2008;40:182-7.
13. Elfström P, Hamsten A, Montgomery SM, Ekbom A, Ludvigsson JF. Cardiomyopathy, pericarditis and myocarditis in a population-based cohort of patients with celiac disease. *J Intern Med.* 2007;262:545-54.
14. Fonager K, Sørensen HT, Nørgård B, Thulstrup AM. Cardiomyopathy in Danish patients with celiac disease. *Lancet.* 1999;354:1561.
15. Lionetti E, Parisi G, Sciacca P, Mattia C, Pagliotta C, Spina M. Cardiac involvement in children with celiac disease and the effect of gluten free diet on cardiac performance. *Dig Liver Dis.* 2006;38:A87-120.
16. Castro-Antunes MM, Crovella S, Brandão LAC, Guimarães RL, Motta MEF, Silva GAP. Frequency distribution of HLA DQ2 and DQ8 in celiac patients and first-degree relatives in Recife, northeastern Brazil. *Clinics.* 2011;66:227-231.
17. Tye-Bin J, Anderson R. Immunopathogenesis of Celiac Disease. *Cur Gastroenterol Rep.* 2008;10:458-65.
18. Alaedini A, Green PHR. Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a Complex Autoimmune Disorder. *Ann Intern Med.* 2005;142:289-98.
19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* ESPGHAN guidelines for the diagnosis of celiac disease in children and adolescents. An evidence based approach. *JPEN.* DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0, 2011.
20. Vodjani A, O'Brian T. The Immunology of gluten sensitivity beyond the intestinal tract. *Eur J Infl.* 2008;6:1-10.

21. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007;37:86-105.
22. Ascher H. Paediatric aspects of celiac disease: old challenges and new ones. *Dig Liver Dis*. 2002;34:216-24.
23. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005;128:S68-73.
24. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128:S47-51.
25. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 1992;102:330-354.
26. Prati D, Bardella MT, Peracchi M, Porretti L, Scalamogna M, Conte D. Antiendomysial Antibodies in Patients With End-Stage Heart Failure. *AJG*. 2002;97:218-9.
27. Burian J, Buser P, Eriksson U. Myocarditis: the immunologist's view on pathogenesis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:359-64.
28. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular aspects. *Cardiovasc Res*. 2003;60:11-25.
29. Kawai C. From Myocarditis to cardiomyopathy: Mechanisms of inflammation and cell death: Learning from the past for the future. *Circulation*. 1999;99:1091-100.
30. Maier R, Krebs P, Ludewig B. Immunopathological basis of virus-induced myocarditis. *Clin Dev Immunol*. 2004;11:1-5.

31. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylon G, Thull-Freedman J. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics*. 2007;120:1278-85.
32. Checchia PA, Kulik TJ. Acute viral myocarditis: Diagnosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:S8-10.
33. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. *JAMA*. 2006;296:1867-76.
34. Burch M. Heart Failure in the young. *Heart*. 2002;88:198-202.
35. Mattos BP. Mecanismos celulares e biomoleculares na cardiomiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol*. 1999;72:507-11.
36. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, Von Haeling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1561-9.
37. Constanza AC, di Candia AM, Mesquita ET, Villacorta H. O intestino naiInsuficiência cardíaca: aspectos funcionais, imunológicos e terapêuticos. *Rev SOCERJ*. 2007;20:443-9.
38. Krack A, Sharma R, Figula HR, Anker S. The importance of gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2368-74.
39. Sane DC, Kontos JL, Greenberg CS. Roles of transglutaminase in cardiac and vascular diseases. *Front Biosci*. 2007;12:2530-45.
40. Sane DC. Antibodies to tissue transglutaminase: na immune link between the gut, the coronaries and the myocardium. *J Int Med*. 2007;263:1-3.

41. Schuppan D, Ciccocioppo. Celiac disease and secondary autoimmunity. *Dig Liver Dis.* 2002;34:13-5.

3-MÉTODOS

3. Métodos

3.1 Aspectos Gerais

3.1.1 Planejamento do estudo

Estudo exploratório envolvendo crianças e adolescentes com miocardite e cardiomielite dilatada no intuito de determinar a prevalência de doença celíaca. Após a inclusão do paciente no estudo, foi aplicado um formulário com perguntas sobre alimentação, sinais e sintomas gastrointestinais e cardiovasculares, medicações em uso e doenças familiares, além da realização de exame físico e antropometria. Em seguida, coletado sangue para dosar anticorpos antitransglutaminase tecidual humana (tTG) e antiendomílio (EMA) como *screening* para doença celíaca e imunoglobulina A (IgA), para descartar imunossupressão, pois os testes sorológicos são da classe IgA. No caso de positividade de um ou ambos anticorpos e IgA normal, o paciente seria submetido a endoscopia digestiva alta com biópsia intestinal para confirmação diagnóstica.

3.1.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), localizado em Recife, região Nordeste do Brasil, sendo um hospital geral de ensino, pesquisa e extensão que atende a população de Pernambuco e Estados circunvizinhos, além da população de alguns estados da região Norte. Foi realizado durante o período de dezembro de 2009 a fevereiro de 2011.

3.1.3 População

Crianças e adolescentes regularmente acompanhados no Serviço de Cardiologia Pediátrica do IMIP, com diagnóstico prévio de cardiomiopatia dilatada ou miocardite. A cardiomiopatia dilatada foi caracterizada pelo ecocardiograma por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou ambos os ventrículos, com fração de ejeção menor que 55% e dilatação ventricular, diâmetro diastólico final ventricular esquerdo maior que 112% do valor corrigido para idade e superfície corporal (ELLIOTT, 2000). A miocardite foi caracterizada por uma dilatação ou disfunção transitória que foi diagnosticada pelo ecocardiograma na época do diagnóstico. A faixa etária dos pacientes variou de 1 a 18 anos.

3.1.4 Critérios de inclusão e exclusão no estudo

Como a exposição ao glúten se faz necessária para o desenvolvimento da doença celíaca, o limite mínimo de um ano foi estabelecido para inclusão do paciente, acreditando-se que todas as crianças a partir de um ano já consomem alimentos que contêm glúten. Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de doença celíaca e pacientes com deficiência de IgA, pela possibilidade de falsos negativos.

3.1.5 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, sob o número 1541-09.

As mães das crianças selecionadas foram informadas sobre o objetivo do estudo, da importância de se pesquisar a doença celíaca nos pacientes com miocardite e cardiomiopatia dilatada, devido à piora do quadro clínico e falha terapêutica quando as doenças estão associadas, e dos benefícios para o coração quando a doença celíaca é tratada no paciente com cardiopatia. Então, foi solicitado o seu consentimento por escrito para participar da pesquisa, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – APENDICE A), cumprindo a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos.

Os resultados dos exames obtidos neste estudo foram divulgados às mães. As crianças e os adolescentes com sorologia antitranglutaminase negativa continuaram no Ambulatório de Cardiologia para dar seguimento ao acompanhamento da cardiopatia.

3.1.6 Operacionalização

Os pais e/ou responsáveis das crianças e dos adolescentes em acompanhamento por CMD ou miocardite no Serviço de Cardiologia Pediátrica foram convidados para inclusão do paciente no estudo e seguiram o fluxograma (Figura 1). Foi explicado o objetivo do estudo, e uma vez obtida à assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido, o pesquisador preencheu um formulário (APENDICE B) onde constam informações sobre peso, altura, sintomatologia cardíaca (dispneia ao repouso, grandes, médios e pequenos esforços, taquicardia), gastrintestinal (diarreia, esteatorreia, perda de peso, distensão abdominal) e hematológica (anemia). Foram usados os exames cardiológicos que constam nos prontuários, pois eles são repetidos periodicamente: o ECG é realizado a cada consulta e a radiografia de tórax e o ecodopplercardiograma a cada ano.

As medidas antropométricas foram aferidas de acordo com a técnica de GIBSON (1996), utilizando-se balança eletrônica (Filizola, Brasil) com capacidade de até 150 kg e sensibilidade de 100 g para obtenção do peso e estadiômetro com

sensibilidade de 0,1 mm (Científico Cescorf, Brasil) para aferição da estatura. A partir desses dados, foram calculados o índice de massa corpórea (IMC = peso (kg)/ altura (m)²). Com essas medidas, foram determinados os índices estatura para a idade e IMC para a idade no programa WHO AnthroPlus, expressos em escore z (De ONIS *et al.*, 2007).

3.2 Fluxograma

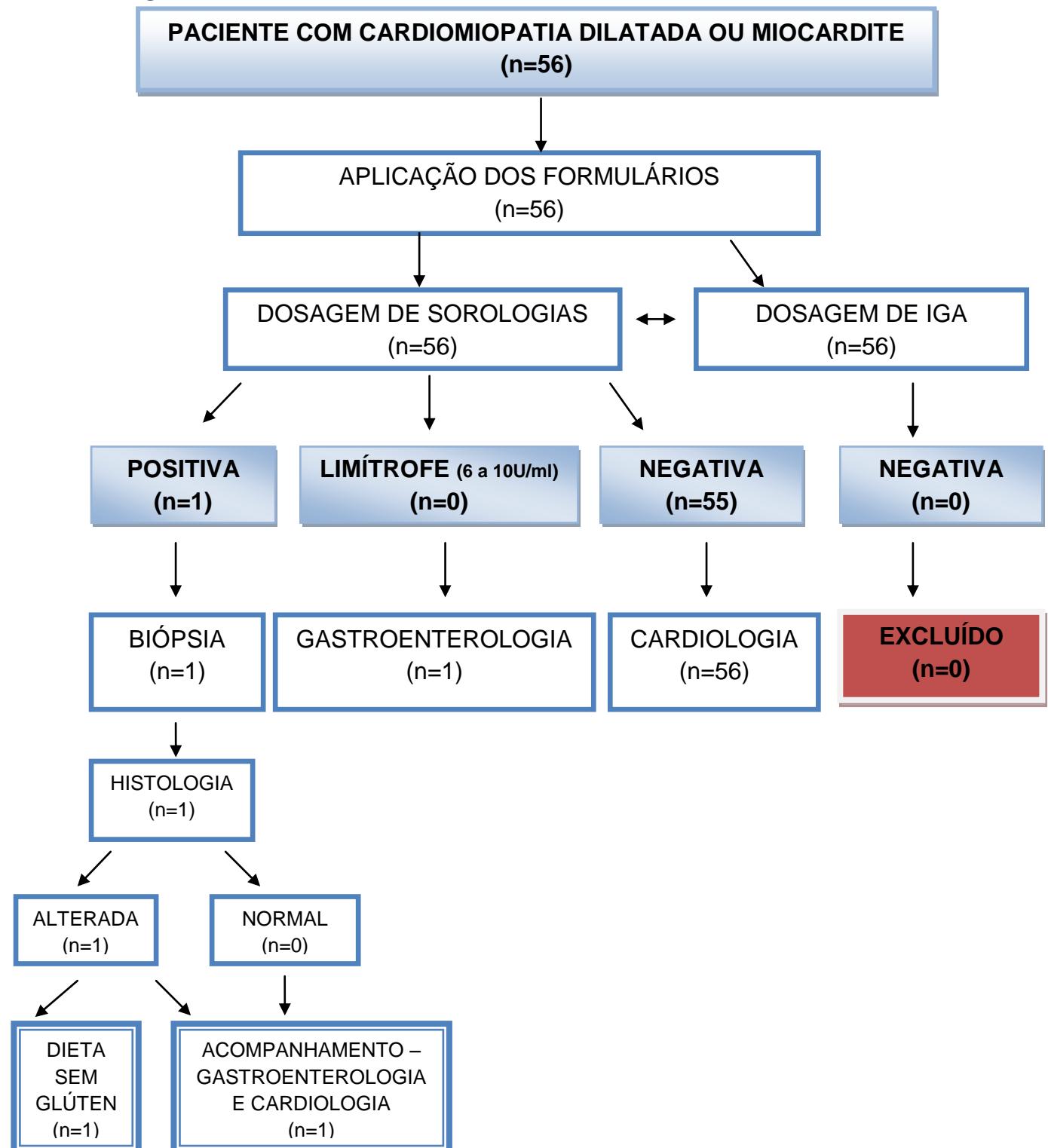


Figura1 – Fluxograma da pesquisa

Foram coletados exames laboratoriais por punção venosa periférica, realizada por um técnico de laboratório do IMIP. Inicialmente, foram coletados 10 ml de sangue periférico para dosagem dos anticorpos.

O anticorpo antitransglutaminase tecidual humana, um ensaio immunoenzimático, foi determinado com o kit Orgentec – (Diagnostika – GmbH, Alemanha), com positividade para os resultados maiores que 10U/ml, segundo orientação do fabricante, **consideramos como resultado limítrofe valores entre 6 e 10U/ml**. A realização do teste seguiu estes passos: 1) Preparo do número de tiras necessárias para os calibradores, soros controlados e amostras pré-diluídas em duplicado; 2) Pipetados 100 μ l de calibradores, soro controle e amostras pré-diluídas nos poços; 3) Incubado durante 30 min à temperatura ambiente (20-28°); 4) Desprezado o conteúdo dos poços e lavar 3 vezes com 300 μ l de solução de lavagem. 5) Pipetados 100 μ l do conjugado em cada poço; 6) Incubado 15 minutos em temperatura ambiente; 7) Desprezado o conteúdo dos poços e lavado 3 vezes com 300 μ l de solução de lavagem; 8) Pipetados 100 μ l de solução de TMB em cada poço; 9) Incubado em 15 minutos à temperatura ambiente. 10) Adicionados 100 μ l de solução de paragens (*stop solution*) a cada poço e deixados em repouso, durante 5 minutos. 11) Leitura da densidade óptica a 450nm e calculados os resultados.

A dosagem do anticorpo antiendomísio, utilizando o kit IMMCO diagnóstico (Genbiotest diagnostic LTDA), com positividade para os resultados maiores que 20U/ml, segundo orientação do fabricante, foi realizado pela técnica de imunofluorescência indireta. Trata-se de teste de imunofluorescência para detecção semiquantitativa de anticorpos antiendomísio IgA específico no soro humano e plasma. A detecção de anticorpos antiendomísio é realizada numa secção de esôfago de macaco que contenha uma musculatura lisa. Os anticorpos reagem com camadas de tecido conectivo, que circundam as fibras musculares da musculatura lisa. Uma reação IgA EMA positiva mostra uma fluorescência homogênea do tecido conectivo, uma fluorescência reticular de todo tecido é visível. Os citoplasmas das células musculares aparecem escuros, sem reação fluorescente.

A sorologia para IgA foi realizada, pois as sorologias antitransglutaminase e antiendomisio são da classe IgA, podendo então se obter resultados falso-negativos. A sorologia para IgA, realizada com o kit Roche Diagnostics – Alemanha, com positividade para os resultados referenciados pelo fabricante, de acordo com a idade, citados na Tabela 1.

Tabela 1 – Valores de referência para IgA

Idade	Valores de referência
1 a 3 anos	0,20-1,00 g/l (20-100 mg/dl)
4 a 6 anos	0,27-1,95 g/l (27-195 mg/dl)
7 a 9 anos	0,34-3,05 g/l (34-305 mg/dl)
10 a 11 anos	0,53-2,04 g/l (53-204 mg/dl)
12 a 13 anos	0,58-3,58 g/l (58-358 mg/dl)
14 a 15 anos	0,47-2,49 g/l (47-249 mg/dl)
16 a 19 anos	0,61-3,48 g/l (61-348 mg/dl)

A biópsia para a obtenção de tecido intestinal para avaliar a histologia, foi realizada via endoscopia digestiva alta, com no mínimo 4 fragmentos da segunda porção do intestino delgado do paciente com sorologia anti-tTG/ou EMA positivas e. Os fragmentos foram fixados em solução de formol a 10%, incluídos em parafina, cortados e corados pela hematoxilina-eosina.

O tecido obtido através da biópsia foi classificado segundo os critérios de Marsh para o diagnóstico da doença celíaca em graus 0, I, II e III(MARSH, 1992, VILLANACCI, 2011). O quadro 1 descreve essa classificação.

As crianças foram mantidas no Ambulatório de Cardiologia para dar seguimento ao acompanhamento da cardiopatia.

Marsh 0	Mucosa normal
Marsh I	Lesão infiltrativa. Vilosidades infiltradas por linfócitos intraepiteliais (>30 linfócitos por 100 enterócitos).
Marsh II	Lesão hiperplásica. Hiperplasia dos elementos glandulares, arquitetura normal, linfócitos intraepiteliais aumentados ($>30/100$)
Marsh III	Graus variáveis de atrofia de vilosidades com hiperplasia das criptas glandulares. Altura da superfície do enterócito reduzida, com a borda em escova irregular. Infiltrado de linfócitos intraepiteliais ($>30/100$)

Quadro1 – Classificação de Marsh para diagnóstico histológico da doença celíaca (MARSH, 1992, VILLANACCI, 2011).

3.3 Variáveis do estudo

Tipo	Nome	Definição	Categorização	Resultados Permitidos
Da caracterização da amostra	Sexo	Autoexplicativa	Qualitativa	Masculino (1) Feminino (2)
	Idade	Idade em meses, no momento da inclusão do estudo	Quantitativa	Meses
	Índice de massa corpórea para a idade	IMC em relação à idade, expresso em escore z	Quantitativa	Média + desvio-padrão
	Índice estatura para a idade	Estatura em relação à idade, expresso em escore z	Quantitativa	Média + desvio-padrão
	Sintomas Digestivos	Hábito intestinal, diarréia, distensão abdominal, dor abdominal, pirose	Qualitativa	Sim (1) Não (2)
	Sintomas Cardiovasculares	Dispneia aos esforços, taquicardia	Qualitativa	Sim (1) Não (2)
	Doenças autoimunes Familiares	Síndrome de Donw, doenças da tireóide, diabetes e doença celíaca	Qualitativa	Sim (1) Não (2)
Definidoras de suspeita de doença celíaca	Anti-tTG EMA		Quantitativa	g/dl
	Biópsia/histologia	Avaliação dos patologistas das lâminas de biópsia, coletadas pela endoscopia digestiva alta e classificadas segundo a classificação de Marsh para doença celíaca	Categórica, nominal	Tipo 0 (0) Tipo I (1) Tipo II (2) Tipo III (3)

Quadro 2 – Variáveis do estudo

3.4 Banco de dados

As informações obtidas foram armazenadas em um banco de dados do programa de estatística Epi-Info, versão 6.04, sendo utilizados os programas Check e o Validate para assegurar a consistência dos dados.

3.5 Análise estatística

A prevalência de doença celíaca foi calculada através da proporção dos indivíduos com sorologia positiva em relação à amostra estudada, calculando-se o intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

REFERÊNCIAS

1. De ONIS M.; ONYANGO A.W.; BORGHI E.; SIYAM A.; NISHIDA C.; SIEKMANN J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull World Health Org.** Genebra v. 85, n.9, p.660-667.2007
2. ELLIOTT P. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. **Heart** Londres, v. 84, p. 106-112, 2000.
3. GIBSON R.S. Principles of nutritional assessment. **New York: Oxford University**; New York, p. 187-93, 1990.
4. MARSH M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. **Gastroenterology**. Manchester, v.102, n. 1, p.330-354,1992.

5. VILLANACCI V.; CEPPA P.; TAVANI E.; VINDIGNI C., VOLTA U. Celiac disease: the histology report. **Digestive and Liver Disease**. Genova, v. 43S, p. S385-S395, 2011

4. ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de Doença Celíaca em Crianças e Adolescentes com Miocardite e Cardiomiopatia Dilatada².

Celiac Disease prevalence in children and adolescents with myocarditis and dilated cardiomiopathy

Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes*, Maria Eugênia Farias Almeida Motta*, PhD.

*Pós-graduação em saúde da criança e do adolescente do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Correspondência para: Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes, Av Norte, 3533 Bl PII apto 605 Tamarineira, Recife- PE, Brasil CEP 52051-000 Tel +55 81 3244-9404

Email: thaysamgal@gmail.com

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesses

²Artigo formatado de acordo com as normas da revista jornal de pediatria

Resumo

Objetivo - Determinar a prevalência de doença celíaca em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada e miocardite.

Métodos - Foram avaliados 56 pacientes, na faixa etária pediátrica de 1 a 18 anos, portadores de cardiomiopatia dilatada ou miocardite, acompanhados no serviço de cardiologia do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira. Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de doença celíaca e com deficiência de IgA, pela possibilidade de falsos negativos. A classe funcional da insuficiência cardíaca foi determinada segundo os critérios da American Heart Association, como classe funcional I, II, III e IV, de acordo com a gravidade da dispneia. O diagnóstico de miocardite foi relatado em prontuário, de acordo com a admissão, e o de cardiomiopatia dilatada, pelo ecocardiograma, a partir da presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou ambos os ventrículos, com fração de ejeção menor que 55% e dilatação ventricular, diâmetro diastólico final ventricular esquerdo maior que 112% do valor corrigido para idade e superfície corporal. Nos pacientes incluídos no estudo foi aplicado um formulário, onde constam informações sobre sintomatologia gastrointestinal e cardiológica. Em seguida foram dosadas sorologias para anticorpos antitransglutaminase tecidual humana (TTG) e antiendomísio (EMA). Aqueles com sorologia positiva foram encaminhados à biópsia intestinal para avaliação histológica e definição de doença celíaca, segundo os critérios de Marsh.

Resultados – Uma das 56 crianças apresentou sorologia antitransglutaminase positiva (1,8%), porém EMA negativo. A histologia intestinal demonstrou atrofia total das vilosidades. Cerca de 30% dos pacientes apresentaram sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Sinais e sintomas gastrointestinais foram frequentes nos pacientes, em especial dor abdominal (70%, 39/56).

Conclusão – A frequência de doença celíaca em pacientes com cardiomiopatia dilatada e miocardite foi de 1,8%. É importante investigar doença celíaca nos pacientes com essas doenças cardíacas para evitar evolução das doenças.

Descritores: cardiomiopatia, miocardite, prevalência, diagnóstico.

Abstract

Objective – Determine celiac's disease frequency in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy.

Methods – Were evaluated 56 patients, in pediatric age group from 1 to 18 years old, with dilated cardiomyopathy or myocarditis, followed in Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira cardiology department. Were excluded patients with previous diagnosis of celiac disease and IgA deficiency, because the possibility of false-negatives. Functional class of cardiac insufficiency were determined following the America Heart Association criteria, as functional class I, II, III and IV, according to the severity of dyspnea. Myocarditis diagnosis was related in patients record, according to the admission, and dilated cardiomyopathy by echocardiography with systolic dysfunction of left ventricle or both ventricles, ejection fraction lower than 55%, ventricular dilatation, left ventricular diastolic diameter bigger than 112% of the correct value for age and body surface. In patients included in this study was apply a form with information about gastrointestinal and cardiologic symptoms, after that anti tissue transglutaminase (tTG) and anti endomisial (EMA) serologies were dosed. Those with positive serologies were sent to intestinal biopsy to histological evaluation and definition of celiac disease according Marsh criteria.

Results – One of 56 children (1,8%) presented positive antitransglutaminase serology, but negative EMA. The histology showed total villi atrophy. 30% of patients presented symptoms and signs of cardiac insufficiency gastrointestinal symptoms and signs were frequent, specially abdominal pain, 70% (39/56).

Conclusion – The frequency of celiac disease in pediatric patients with dilated cardiomyopathy or myocarditis was 1,8%. It is important to investigated celiac disease in patients with this conditions to avoid the progression of this disease.

Descriptors: cardiomyopathy, myocarditis, prevalence, diagnosis.

1. Introdução

A miocardite é uma doença inflamatória, sendo os vírus a causa mais comum.¹ A cardiomiopatia dilatada (CMD) tem causa desconhecida na maioria dos casos.² Alguns mecanismos imunológicos são descritos em seu desenvolvimento, levantando a possibilidade de que alguma doença de base ou mecanismos fisiopatológicos acometendo outros sistemas possam ser determinantes, originando doença cardíaca e de outro sistema concomitante, levando à persistência e/ou piora dos sintomas cardiovasculares.^{1,3,4} Há pacientes com CMD que são refratários ao tratamento clínico, o que pode conduzir à deterioração da função cardíaca e inclusão na lista de transplantes cardíacos.

Uma possível doença associada em pacientes com CMD/miocardite é a doença celíaca. Estudos em adultos mostram que a prevalência de doença celíaca em pacientes com CMD varia de 1,9 a 5,7%.⁵⁻¹¹ Mecanismos autoimunes e inflamatórios ocorrem nas duas doenças e a alteração da permeabilidade intestinal propicia o desenvolvimento conjunto de CMD/miocardite e doença celíaca.⁴

Alterações de absorção de micronutrientes e presença de antígenos luminais ou agentes infecciosos favorecem mecanismos imunes e inflamatórios contra antígenos presentes no intestino e no miocárdio.¹² Alterações na permeabilidade intestinal, decorrentes de dano infeccioso ou inflamatório no intestino, desorganizam sua arquitetura e permitem que endotoxinas alcancem o coração e alterem a função e/ou a estrutura cardíaca.¹³ No Brasil, estudo realizado com 74 adultos inscritos em uma lista para transplante cardíaco detectou prevalência de 6,7% para anticorpos anti-transglutaminase e 2,7% para o antiendomísio. Estudos no Brasil mostram que, em doadores de sangue, a prevalência de doença celíaca variou de 0,16% (confirmados com biópsia) e 1,5% (anti-transglutaminase), destacando que a prevalência da doença celíaca em pacientes com alterações cardíacas possa ser maior.^{8, 14, 15}

Os cardiologistas não suspeitam de doença celíaca, uma vez que os sinais e os sintomas cardíacos não chamam a atenção para essa doença. Da mesma forma, outros

profissionais da área clínica podem aguardar presença de diarreia crônica, esteatorreia e perda de peso para diagnosticar doença celíaca, porém sabe-se que a apresentação clínica da doença celíaca pode ser diversa. O diagnóstico atual é mais precoce, devido à melhor acurácia nos exames de triagem (sorologias antitransglutaminase e antiendomíseo), em pacientes com sintomas não clássicos da doença (sintomas gastrointestinais discretos ou ausentes). O paciente com cardiopatia também apresenta perda de peso, falha no crescimento, distensão abdominal, anemia, sintomas que são comuns às duas situações e dificultam relacioná-los com doença intestinal.

Como pacientes adultos com CMD/miocardite foram diagnosticados com doença celíaca em alguns estudos^{2,5,8,10,12,16,17}, e obtiveram sucesso no tratamento da doença cardíaca com dieta isenta de glúten, **reverteram as alterações ecocardiográficas previamente encontradas**^{12,17}, há necessidade de estudos que verifiquem essa possibilidade na criança. Os pacientes com CMD/miocardite e doença celíaca são refratários ao tratamento clínico para insuficiência cardíaca ou desenvolvem arritmia, o que leva a uma piora na classe funcional e, às vezes, ao transplante cardíaco. Esse quadro seria evitado no caso de confirmar doença celíaca e instituir dieta isenta de glúten. Assim, este estudo foi desenvolvido com o objetivo de determinar a prevalência de doença celíaca em pacientes com CMD/miocardite.

2. Métodos

2.1 Pacientes

No período de dezembro de 2009 a novembro de 2010, 56 crianças com diagnóstico clínico de miocardite ou cardiomiopatia dilatada estavam sendo acompanhadas regularmente no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e foram incluídas no estudo. A miocardite foi definida de acordo com a apresentação clínica, no paciente com taquicardia ou arritmia, taquidispneia, cardiomegalia e/ou disfunção sistólica transitória

ao ecocardiograma, conforme diagnóstico de entrada, relatados no prontuário, sendo incluídos apenas aqueles que não obtiveram remissão total dos sintomas. A alteração cardíaca da cardiomiopatia dilatada foi definida por presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo ou ambos os ventrículos, com fração de ejeção menor que 55% e dilatação ventricular e diâmetro diastólico final ventricular esquerdo maior que 112% do valor corrigido para a idade e a superfície corporal, no ecocardiograma.¹⁸

Foram incluídas crianças maiores de um ano, pois a exposição ao glúten se faz necessária para o desenvolvimento da doença celíaca. O critério de exclusão foi crianças com deficiência de IgA e diagnóstico prévio de doença celíaca. Os pacientes responderam a um formulário com perguntas sobre sintomas gastrintestinais, sintomas cardiovasculares relacionados com miocardite e CMD, doenças familiares relacionadas com doença celíaca e medicamentos em uso. Além disso, foi realizado exame físico completo para identificação de sinais de doença cardíaca e gastrintestinal.

De acordo com a clínica, os pacientes foram classificados nas classes funcionais que caracterizam insuficiência cardíaca, conforme critério da American Heart Association (AHA), que considera a gravidade da dispneia – classes funcionais I, II, III e IV, respectivamente, dispneia aos grandes, médios, pequenos esforços e ao repouso.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IMIP, sob número 1541-09. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

2.2 Estudo sorológico

As crianças foram submetidas aos testes sorológicos antitransglutaminase tecidual humana (tTG) e antiendomísio (EMA) IgA.

A dosagem do anticorpo antitransglutaminase tecidual humana foi realizada utilizando o Kit Orgentec – (Diagnostika – GmbH, Alemanha), seguindo as orientações do fabricante. Consideraram-se positivos os resultados maiores que 10 U/mL. A

dosagem do anticorpo antiendomísio foi determinada utilizando o kit IMMCO diagnóstico (Genbiotech Diagnostica LTDA, Brasil), de acordo com a orientação do fabricante. Consideraram-se positivos os resultados maiores que 20 U/mL. As sorologias para IgA foi determinada utilizando o kit Roche Diagnostics – Alemanha, com positividade para os resultados referenciados pelo fabricante.

2.3 Avaliação da condição nutricional

A condição nutricional foi avaliada com base na idade, peso, comprimento e altura. A aferição das medidas foi feita conforme recomendação de Gibson.¹⁹ O peso foi mensurado em balança digital pesa-bebê ou plataforma (Filizola, Brasil). O comprimento foi aferido com estadiômetro de bebê. A altura foi aferida com estadiômetro de parede (Toneli, Brasil). Os índices estatura para a idade e massa corpórea para a idade foram calculados no Programa WHO AnthroPlus, expressos em escore z.

2.4 Histologia intestinal

Biópsia intestinal foi realizada por meio de endoscopia digestiva alta, nos pacientes com sorologia antitransglutaminase e/ou antiendomísio positivas para avaliação histológica e caracterização de doença celíaca segundo os critérios de Marsh²⁰, considerando como doença celíaca o paciente que fosse classificado a partir de Marsh II, porém pacientes com qualquer grau de alteração histológica seriam encaminhados para o ambulatório de gastroenterologia, pelo risco de desenvolverem a doença posteriormente.

2.5 Análise estatística

As informações obtidas foram armazenadas em um banco de dados do programa de estatística Epi-Info, versão 6.04. A prevalência de doença celíaca foi calculada através da proporção dos indivíduos com sorologia e histologia intestinal positivas em relação à amostra estudada, calculando-se o intervalo de confiança de 95% (IC95%).²¹

3. Resultados

Foram estudadas 56 crianças e adolescentes, sendo 57% (32/56) do sexo feminino. A mediana de idade foi 96 meses (mínima 12 meses; máxima 225 meses). Nenhum dos pacientes tinha diagnóstico de doença celíaca antes da inclusão na pesquisa ou deficiência de IgA. A sorologia antitransglutaminase tecidual humana foi positiva em um paciente do sexo feminino, com biópsia intestinal demonstrando leve linfocitose intraepitelial e atrofia focal de vilosidades. Dessa forma, a prevalência de doença celíaca foi de 1,8% (IC95% = 0,04 – 9,5%). O EMA foi negativo em todos os pacientes do estudo.

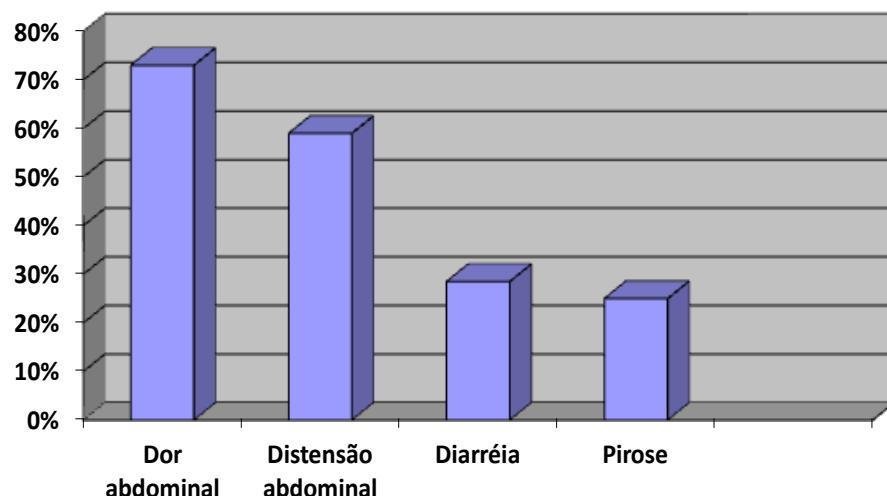
A paciente com doença celíaca tinha dez anos de idade (cinco anos de doença cardíaca) e apresentava dispneia aos grandes esforços. Na avaliação cardíaca, identificou-se fração de ejeção de 49% e aumento discreto do ventrículo esquerdo. Estava em uso de inibidor de enzima de conversão de angiotensina e propranolol. Relatava diarreia, distensão e dor abdominal, porém não soube precisar o período de apresentação dos sintomas. O IMC para a idade e o índice altura para idade estavam normais.

No momento da entrevista, foram observados 30% (17/56) dos pacientes com dispneia, dos quais 23,5% (4/17) foram classificados na classe funcional IV; 29,5% (5/17), na classe funcional II, 35,3% (6/17), na classe funcional I. Dois pacientes não souberam classificar sua dispneia, portanto, apesar de apresentarem ICC, não se

identificou a classe funcional. Relato de dispneia prévia, à época do diagnóstico da doença cardíaca, ocorreu em 43% (24/56) dos pacientes. Ao exame físico, 51,7% (29/56) apresentavam palidez cutâneo-mucosa, 44,6% (25/56), sopro cardíaco, 30,7% (17/56), hepatomegalia e 7% (4/56), dispneia. Quanto aos exames complementares, 57,1% (32/56) estavam com alteração do eletrocardiograma e 59% (33/56) tinham cardiomegalia à radiografia de tórax e alteração da fração de ejeção. Todos os pacientes com ICC (17/56) relataram sintomas gastrointestinais e 47% (8/17) desses pacientes apresentavam comprometimento nutricional (Quadro 1). Informações clínicas e de tratamento dos pacientes com ICC são mostrados no Quadro 1.

Em relação aos sintomas gastrintestinais, os mais frequentes foram dor (73%; 41/56) e distensão abdominal (59%, 33/56) (Figura1). Familiares desses pacientes apresentavam diabetes mellitus em 30,3% (17/56) e doença celíaca em 3,5% (2/56,). 18% dos pacientes já foram internados por diarréia há mais de 15 dias.

Figura 1 – Sintomas gastrintestinais de pacientes com cardiomiopatia dilatada e miocardite



Quadro 1 – Informações clínicas e tratamento de pacientes com ICC. Índices de massa corpórea e altura idade expressos em escore z.

Idade em anos	Idade ao diagnóstico	Classe Funcional	Sintomas do TGI	Índice de massa corpórea para a idade	Índice altura para a idade	Quantidade de medicações anticongestivas
14	2a	II	diarreia, dor e distensão abdominal	-2,58	-1,89	4
1	NC	IV	diarréia e distensão abdominal	+1,23	-1,21	5
10	4m	I	dor e distensão abdominal	-3,16	-1,27	3
14	8m	NS	diarreia e distensão abdominal	-2,57	-2,01	4
17	1a	I	diarreia	+1,88	-1,33	3
3	8m	II	dor e distensão abdominal	-1,79	-1,70	2
14	12a	IV	dor e distensão abdominal	-0,61	-1,29	4
6	6a	IV	diarréia, dor e distensão abdominal	-0,53	-2,10	1
17	12a	II	diarreia, dor e distensão abdominal	+1,63	-0,43	0
1	1m	I	diarreia	-0,91	0,87	3
7	2a	I	dor abdominal	+0,85	+1,90	0
8	NC	II	dor e distensão abdominal	-3,15	+0,84	3
8	NC	NS	diarréia e dor abdominal	+0,24	-3,64	5
13	NC	IV	diarréia e dor abdominal	-0,62	+1,43	4
7	NC	I	dor e distensão abdominal	-3,75	+1,56	0
10	NC	I	diarreia, dor e distensão abdominal	-0,70	-1,65	1
17	NC	II	diarreia, dor e distensão abdominal	-0,34	-3,06	0

NC – Não consta no prontuário. NS – Não soube informar

4. Discussão

O estudo mostrou que pacientes pediátricos com CMD podem apresentar doença celíaca. A prevalência de doença celíaca em pacientes pediátricos com miocardite e cardiomiosite dilatada nesse estudo foi de 1,8%. O paciente com sorologia anti-tTG positiva e doença celíaca comprovada por histologia intestinal, tinha sintomas gastrointestinais discretos (dor e distensão abdominal, diarreia esporádica), que não chamam a atenção para a possibilidade de doença celíaca. Além disso, apresentava doença cardíaca há 5 anos, tempo aparentemente suficiente para desencadear os mecanismos autoimunes e inflamatórios para doença celíaca, porém com insuficiência cardíaca leve e condição nutricional adequada para idade, clínica que pode não alertar para o diagnóstico de doença celíaca.

A doença celíaca é frequente em pacientes com CMD ou miocardite. Estudos, em adultos encontraram maior prevalência, variando de 1,9% a 5,7%,^{2,5,8,10,16} quando comparado com a população em geral, em torno de 1%.^{14,15} Há também estudos mostrando pacientes com doença celíaca que desenvolveram CMD posterior ou alguma alteração precoce ao ecocardiograma.^{12,17}

Miocardite e CMD são frequentemente encontradas antes do diagnóstico de doença celíaca, pois os sinais e sintomas cardíacos são mais proeminentes. Além disso, a apresentação da doença celíaca pode se dar de forma bastante variada.²² A forma silenciosa pode se apresentar mais tarde, com sintomas extradigestivos e/ou gastrointestinais discretos.²³ A apresentação clínica com sintomas gastrintestinais mais discretos não chama a atenção para doença celíaca, sobretudo diante de um quadro de ICC, que desvia a atenção da sintomatologia gastrointestinal.

Os pacientes desse estudo com ICC apresentaram déficit nutricional em quase 50% dos casos e 100% deles relataram sintomas gastrointestinais como diarreia, dor e distensão abdominal, mostrando o comprometimento do sistema gastrointestinal nesses

pacientes. A caquexia cardíaca já é bem descrita na literatura, sendo a hipóxia, uma das principais responsáveis pela alteração da permeabilidade intestinal^{4,24,25}. O déficit nutricional e a presença dos sintomas gastrointestinais mostra que deve ser dada uma atenção especial ao sistema gastrointestinal, pois os pacientes com tais alterações têm importante depleção protéica, levando-o a debilitação, inanição, cicatrização lenta e imunodepressão. A insuficiência cardíaca é uma das mais importantes causas de internação hospitalar no Brasil, portanto o cardiologista deve estar atento ao sistema gastrointestinal dos pacientes com insuficiência cardíaca, mesmo na ausência de doença celíaca, pelo risco de aumentar a morbidade e tempo de internação nesses pacientes com déficit nutricional²⁴.

Por outro lado, alterações na permeabilidade intestinal podem levar a cardiomiopatia ou miocardite por deficiências nutricionais, pela diminuição da absorção de micronutrientes importantes para contração miocárdica e excitabilidade elétrica.²⁶ Também podem levar a absorção de agentes infecciosos que vão danificar o miocárdio.^{4,13} A injúria miocárdica também pode ser secundária a uma resposta imune contra抗ígenos presentes no intestino e no coração.^{4,13} Portanto, CMD ou miocardite devem chamar a atenção para o diagnóstico de doença celíaca, pois doença extraintestinal, com mecanismo autoimune envolvido, pode caracterizar uma forma atípica da doença celíaca.^{22,23,27}

Não é uma prática comum pesquisar anticorpos nos casos de miocardite e CMD. Frustaci *et al* encontraram anticorpos anticardíacos em todos os pacientes que foram positivos para doença celíaca. Assim, pode-se especular que há mecanismos autoimunes envolvidos no desenvolvimento da doença cardíaca.⁵

A maioria dos estudos foi feita com pacientes em lista de transplante ou em estágio avançado de insuficiência cardíaca, demonstrando que o atraso no diagnóstico de doença celíaca pode agravar a doença cardíaca.^{2,5,8,10} A paciente com doença celíaca deste estudo tem classe funcional I; a identificação precoce, ainda com ICC leve pode beneficiar essa paciente, impedindo a progressão da ICC e o comprometimento

nutricional. Portanto, não se deve esperar pela gravidade da doença cardíaca para pesquisar doença celíaca.

É descrito na literatura maior possibilidade de doenças com mecanismo autoimune em pacientes adultos com doença celíaca, ou seja, naqueles pacientes com doença celíaca nos quais o diagnóstico é realizado mais tarde. ⁵ A exposição crônica ao glúten interfere nesse mecanismo. Há poucos estudos nos quais o diagnóstico de doença celíaca foi feito em crianças com miocardite e cardiomiopatia dilatada. ^{12,17} Elfstrom *et al* concluíram que, apesar da associação não ser causal, o risco de pacientes com doença celíaca desenvolverem cardiopatia é maior quando o paciente é diagnosticado na vida adulta do que na infância.²⁸ É possível que tempo maior de exposição ao glúten, aliado aos fatores prováveis no desencadeamento do mecanismo autoimune nas manifestações extraintestinais, sejam responsáveis pela maior soroprevalência em pacientes adultos, do que crianças com CMD ou miocardite. Portanto, como tempo maior de exposição ao glúten parece ser necessário para o desenvolvimento de doença celíaca e considerando a possibilidade de associação entre CMD/miocardite e doença celíaca, os pacientes com ICC devem ser periodicamente avaliados por sorologia para melhor controle clínico.

Por outro lado, os poucos estudos em crianças com doença celíaca já mostraram alterações cardíacas discretas em crianças consumindo glúten. Polat *et al* observaram redução das alterações cardíacas em pacientes em dieta isenta de glúten.¹²

O estudo mostrou que crianças com CMD ou miocardite podem apresentar doença celíaca. O quadro clínico gastrintestinal e cardíaco discreto alerta para a indicação de triagem com anticorpos para doença celíaca nos pacientes com miocardite e/ou CMD. Os anticorpos têm alta sensibilidade e especificidade e sua identificação pode selecionar pacientes para avaliação de histologia intestinal. A dieta isenta de glúten no paciente com CMD/miocardite pode restaurar a permeabilidade intestinal, permitindo absorção adequada das drogas para tratamento da insuficiência cardíaca.

Dessa forma, pode haver repercussão positiva na condição clínica do paciente, minimizar a progressão da doença e postergar indicação de transplante cardíaco.

Algumas limitações podem ser observadas neste estudo. Os dados clínicos foram coletados a partir de relato dos pacientes, portanto, estão sujeitos a vieses de recordação. O tamanho amostral é aparentemente pequeno, mas é condizente com o número de atendimentos de ambulatórios de cardiologia específicos para CMD e miocardite. A etiologia da miocardite e da CMD não foi determinada, podendo interferir nos achados descritos.

O estudo demonstrou associação entre CMD/miocardite e doença celíaca. É importante pesquisar a doença celíaca nos pacientes com miocardite/CMD, assim como pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, especialmente aqueles com déficits nutricionais, devem ser periodicamente avaliados quanto à possibilidade de apresentarem doença celíaca.

REFERÊNCIAS

1. Kawai C. From Myocarditis to cardiomyopathy: Mechanisms of inflammation and Cell Death: Learning From the Past for the Future. *Circulation* 1999;99:1091-1100.
2. Curione M, Barbato M, De Biase L, Viola R, Lo Russo L, Cardi E. Prevalence of celiac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *The Lancet* 1999;354:222-3.
3. Calabreses F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular aspects. *Cardiovascular Research* 2003;60:11-25.
4. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, Von Haeling S, et al. Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1561-9.

5. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, *et al.* Celiac Disease Associated With Autoimmune Myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-8.
6. Vizzardi E, Lanzarotto F, Carabellese N, Mora A, Bertolazzi S, Benini F, Nodari S, Dei Cas L, Lanzini A. Lack of association of coeliac disease with idiopathic and ischaemic dilated cardiomyopathies. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(8):692-5.
7. Goel NK, McBane R, Kamath P: Cardiomyopathy Associated With Celiac Disease. *Mayo Clin Proc* 2005;80:674-6.
8. De Bem RST, Utiamo SRR, Nishihara RM, Fortunato JA, Tondo JA, Carmes ER, *et al.*: Celiac Disease Prevalence in Brazilian Dilatet Cardiomyopathy Patients. *Dig Dis Sci* 2006;51:1016-9.
9. Briani c, Samaroo D, Alaeddini A. Celiac Disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimmune Rev* 2008;7:644-50.
10. Prati D, Bardella MT, Perracchi M, Porretti L, Cardillo M, Pagliari C, *et al.* High frequency of celiac disease in candidates to heart transplant. *Dig Liver Dis* 2002;34:39-43.
11. Bardella MT, Cantù P, Cesana BM, Piodi LP. Severe heart disease in coeliac sprue and inflammatory Bowel disease: a common pathogenesis? *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:1304-5.
12. Polat TB, Urgancı N, Yalcin Y, Zeybek C, Akdeniz C, Erden A, *et al.* Cardiac function in children with coeliac disease durind follow-up: Insights from tissue Doppler imaging. *Dig Liver Dis* 2008;40:182-7.
13. Krack A, Sharma R, Figula HR, Anker S. The importance of gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2368-74.

14. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJP, Carvalho FO, Bordin JO, *et al.* High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2007; 19:43-49.
15. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of Celiac Disease Among Blood Donors in Brazil. THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 2000; 95(3):689-691.
16. Not T, Faleschini E, Tommasini A, Repetto A, Pasotti M, Valentini B, *et al.* Celiac disease in patients with sporadic and inherited cardiomyopathies and their relatives. Eur Heart J 2003;24:1455-61.
17. Lionetti E, Parisi G, Sciacca P, Mattia C, Pagliotta C, Spina M. Cardiac involvement in children with celiac disease and the effect of gluten free diet on cardiac performance. Dig Liver Dis 2006;38:A87-120.
18. Elliott P. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. Heart 2000;84:106-12.
19. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. New York: Oxford University; 1990. p. 187-93
20. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Celiac disease: the histology report. Digestive liver disease 2011; 43S:S385-S395.
21. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall; 1991.
22. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2007;37(3):86-105.

23. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128:S68-S73.
24. Andrade FN, Lameu EB. Caquexia Cardíaca. *Rev SOCERJ* 2005; 18(3):220-226.
25. Latado AL. Prescrição de Dieta na Insuficiência Cardíaca Crônica: Por Que Não Fazemos? *Arq Bras cardio* 2009; 93(5):454-455.
26. Curione M, Barbato M, Cugini P, Amato S, Da Ros S, Di Bona S, *et al.* Association of cardiomyopathy and celiac disease: an almost diffuse but still less known entity. A review. *Arch Med Sci* 2008;4,2:103-7.
27. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(2):S47-S51
28. Elfström P, Hamsten A, Montgomery SM, Ekbom A, Ludvigsson JF. Cardiomyopathy, pericarditis and myocarditis in a population-based cohort of inpatients with celiac disease. *J Intern Med*. 2007;262:545-54.

5- CONSIDERAÇÕES FINAIS

5. Considerações Finais

Percebe-se que associação entre doença celíaca e miocardite/cardiomiopatia dilatada é possível. A doença celíaca pode se manifestar como doença autoimune de diversos órgãos, inclusive o coração, daí a associação.

A miocardite e a cardiomiopatia dilatada podem não ser doenças essencialmente autoimunes, porém, através de doenças infecciosas, mecanismos imunomediados são desencadeados, explicando a fisiopatologia envolvendo doença celíaca, miocardite e cardiomiopatia dilatada.

A percepção da doença celíaca vem mudando nos últimos anos, permitindo que pessoas que não seriam diagnosticadas no passado, devido às manifestações extraintestinais e aos sintomas gastrointestinais discretos, hoje já o sejam. Isso se deve em parte ao grande número de estudos envolvendo a doença celíaca, chamando a atenção que a doença celíaca é uma doença multissistêmica e que deve ser investigada em situações que anteriormente não seriam, porque era considerada uma doença da infância, com falha no crescimento, diarreia crônica e perda de peso. Além disso, o avanço no diagnóstico complementar, com elevadas sensibilidade e especificidade dos marcadores sorológicos da doença (anti-tTG e EMA), sugerem fortemente o diagnóstico, de forma não invasiva, permitindo a detecção de casos não suspeitos.

Apesar de a associação ter sido observada em alguns estudos, ainda é necessário um maior investimento em estudos que esclareçam os mecanismos envolvidos na associação da doença celíaca com doenças do coração. A detecção de pacientes com cardiopatias apresentando doença celíaca chama a atenção aos cardiologistas, pois a doença celíaca piora o prognóstico cardiológico, talvez melhorando clinicamente o paciente após a retirada do glúten da dieta.

Os sintomas gastrointestinais e o déficit nutricional presentes nos pacientes com insuficiência cardíaca também merecem uma especial atenção dos cardiologistas pelas

implicações prognósticas, e talvez pela possibilidade de desenvolverem doença celíaca com o prolongar da ingestão de glúten.

Estudos futuros de seguimento, com maior casuística devem ser realizados para esclarecer a pergunta: Será que o diagnóstico precoce de doença celíaca na infância altera a história natural da cardiomiopatia dilatada? Para isso, chamamos a atenção de todos os assistentes para um diagnóstico precoce.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e esclarecido

Título: Soroprevalência para Doença Celíaca em Portadores de Cardiomiopatia Dilatada

Pesquisadora responsável: Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes

Ambulatório de Cardiologia do IMIP

Rua dos Coelhos, N°300, Boa Vista

Fone: 2122-4100; e-mail: thaysamgal@ig.com.br

Este termo de consentimento pode conter palavras que você não entenda. Por favor, pergunte ao entrevistador sobre palavras ou informações que você não entenda bem.

Estamos convidando o (a) seu (sua) filho (a) para participar deste estudo, que tem por objetivo identificar uma doença que afeta o intestino, chamada doença celíaca, que pode acontecer nos pacientes que tem o coração crescido. Caso deseje que o (a) seu (sua) filho (a) participe, será explicado como acontecerá o desenvolvimento do estudo e obtido o seu consentimento por escrito. A participação de seu (sua) filho (a) é voluntária, e caso não aceite que ele (a) participe, isso não impedirá o acompanhamento dele (a) no IMIP.

Em primeiro lugar, será realizada uma entrevista sobre o estado de saúde de seu (sua) filho (a), se ele (a) cansa quando vai subir uma escada, se cansa quando anda, se cansa quando vai pentear os cabelos, se ele consegue jogar bola, se ele tem diarréia de vez em quando, o que ele come, depois vai ser feito um exame de sangue. A partir da retirada de mais ou menos uma colher de sopa de sangue, vamos ver se ele pode ou não ter a doença no intestino. O sangue do seu filho será retirado no volume necessário para realizar o exame e guardado no freezer até a sua realização. Se houver sobra de sangue, ele ficará guardado no freezer por período de cinco anos a partir da data de retirada. Se por esse exame de sangue seu (sua) filho (a) puder ter a doença do intestino, ele (a) vai fazer outro exame que vai examinar a barriguinha dele por dentro, ele não vai sentir dor, vai ser feito uma anestesia, depois o médico vai colocar uma mangueirinha de borracha na boca do seu filho e vai ver como é o intestino dele por dentro. Depois desses exames, a senhora vai saber se seu (sua) filho (a) tem ou não a doença do intestino. Se ele (a) não tiver a doença, vai continuar sendo acompanhado no ambulatório de cardiologia do IMIP. Se ele tiver a doença, vai ser acompanhado também pelo médico que cuida da doença do intestino, e a senhora vai ser orientada sobre o tratamento dessa doença, que é feito com a retirada de algumas comidas da alimentação.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Os riscos do estudo são: alguma pergunta realizada pode causar vergonha, sendo garantido e respeitado o direito de não resposta se você assim o desejar;

a coleta de sangue pode causar desconforto, mas para diminuir o risco, o sangue será coletado por pessoa experiente. No exame da mangueirinha, seu (sua) filho (a) vai estar anestesiado para não sentir dor ou desconforto. Caso ele (a) apresente alguma complicaç^{ão} como dor na garganta, falta de ar ou alergia a algum medicamento, será prestado atendimento de imediato no próprio hospital, sendo dada toda assistência necessária para que não ocorra nenhum problema grave. Os benefícios do estudo são: se for identificada alteração no intestino de seu (sua) filho (a), ele (a) será tratado (a) no ambulatório para problemas do intestino. A partir do conhecimento das causas da doença do intestino, poderá ser feita orientação da alimentação, que é o tratamento da doença, obtendo-se melhora do problema do coração.

Declaro que tenho conhecimento dos direitos e das condições que me foram garantidas, assim como dos riscos e benefícios relacionados abaixo:

- 1) Vou responder perguntas sobre cansaço, sintomas na barriga de meu (minha) filho (a).
- 2) O sangue retirado de meu (minha) filho (a) serão guardados no freezer até a realização do exame e, se houver sobra, o sangue ficará guardado no freezer por período de cinco anos a partir da data de retirada.
- 3) Se for identificada doença no intestino do meu (minha) filho (a), ele será examinado e tratado no ambulatório de gastroenterologia.
- 4) Poderei perguntar em qualquer momento do estudo sobre qualquer dúvida. Tenho a garantia de receber resposta ou esclarecimento a respeito de tudo que será feito no estudo, riscos e benefícios e qualquer situação relacionada ao estudo.
- 5) Tenho total liberdade para desistir de participar do estudo em qualquer momento, sem que isso traga problema para mim ou para meu (minha) filho (a) ou para o tratamento dele (a).
- 6) Meu (minha) filho (a) não será identificado (a) fora do estudo e as informações e respostas que forem dadas serão usadas apenas para o estudo.
- 7) Receberei informações atualizadas sobre o estudo, ainda que elas me façam desistir da participação do meu (minha) filho (a).
- 8) Sei que as despesas para o estudo são de responsabilidade apenas dos pesquisadores.

Li e entendi as informações descrevendo este estudo e todas as minhas dúvidas em relação ao estudo e a participação de meu (minha) filho (a) _____ foram respondidas.

Concordo com todas as condições e dou livremente o consentimento para a participação de meu (minha) filho (a) no estudo.

Recife, ____ de ____ de 20__.

Nome do entrevistador

Assinatura

Nome da entrevistada (letra de forma)

Assinatura

APÊNDICE B – Formulário

Nº formulário: _____

Data atual: ___/___/___

SAME _____

Data de nasc.: ___/___/___

REGISTRO _____

Nome: _____

Nome da mãe _____

Endereço: _____

Fone: _____

Cidade: _____

Estado: _____

01. Sexo: fem 1

masc. 2

02. Idade _____ (anos)**03.** Peso _____ (Kg) ESTATURA _____ (cm)**04.** Seu filho (a) costuma comer alimentos como: pão, macarrão, bolo, biscoito?

() sim () não () não sabe informar

Desde que idade ele come alimentos desse tipo? _____

SINTOMAS GASTROINTESTINAIS**05.** Seu filho está fazendo cocô mole ou líquido, sem ter febre, sangue ou catarro no cocô?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

SE SIM:

Há quanto tempo está acontecendo isso? _____

SE NÃO: isso já aconteceu antes? [1] sim [2] não [9] não sabe informar

06. Seu filho faz cocô quantas vezes por semana?

_____ [9] não sabe informar
Há quanto tempo ele faz cocô _____ vezes por semana? _____

07. Seu filho já ficou internado com diarréia por mais de 15 dias?

() 1.sim () 2.não () 9.não sabe informar

08. Seu filho está se queixando de que sente a barriga inchada, cheia de gases?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

SE SIM:

Há quanto tempo ele sente isso? _____
SE NÃO: isso já aconteceu antes? [1] sim [2] não [9] não sabe informar

09. Seu filho está se queixando de dor na barriga?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

SE SIM:

há quanto tempo ele sente isso? _____
SE NÃO: isso já aconteceu antes? [1] sim [2] não [9] não sabe informar

10. Seu filho está se queixando de dor em queimação ou ardor por trás do peito, que sobe até a garganta?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

SE SIM:

Há quanto tempo ele sente isso? _____
SE NÃO: isso já aconteceu antes? [1] sim [2] não [9] não sabe informar

11. Seu filho fica irritado ou chora com facilidade, como se estivesse sentindo dor?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? _____

SINTOMAS CARDIOVASCULARES

12. Seu filho está se queixando de falta de ar?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? _____

Há quanto tempo ele sente isso? _____

Quando ele (a) sente que está com falta de ar: [1] sim [2] não

Quando ele (a) está parado sem fazer nada? _____

Quando ele (a) vai pentear os cabelos? _____

Quando ele (a) vai caminhando para escola? _____

Quando ele (a) corre? _____

SE NÃO: isso já aconteceu antes? [1]sim [2]não [9]não sabe informar

Que idade ele tinha quando aconteceu isso? _____

13. Seu filho está reclamando que o coração está acelerado?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

SE SIM: quantos dias por semana acontece isso? _____

Há quanto tempo ele sente isso? _____

SE NÃO: isso já aconteceu antes? [1] sim [2]não [9]não sabe informar

Que idade ele tinha quando aconteceu isso? _____

HISTÓRIA FAMILIAR

14. Na sua família alguém tem problema de tireóide?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

15. Na sua família alguém tem problema de diabetes?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

16. Na sua família tem alguém com síndrome de down?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

17. Na sua família tem doença celíaca?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

18. Seu filho tem anemia?

[1] sim [2] não [9] não sabe informar []

SE SIM: há quanto tempo ele está com isso? _____

SE NÃO: isso já aconteceu antes? [1] sim [2] não [9] não sabe informar
Que idade ele tinha quando aconteceu isso? _____

EXAME FÍSICO:

MEDICAÇÕES EM USO:

21. Qual (is) são os remédios que seu filho (a) toma para o coração:

Lasix _____ (mg/kg/dia)

Captopril _____ (mg/kg/dia)

Digoxina _____ (mg/kg/dia)

Carvedilol _____ (mg/kg/dia)

Aldactone _____ (mg/kg/dia)

Hidroclorotiazida _____ (____ mg/kg/dia)

DIAGNÓSTICO

CMD:

22. Resultado do Ecodopplercardiograma mais recente: DATA - ___/___/___

23. Resultado do eletrocardiograma mais recente: DATA - ___/___/___

24. Resultado do raio X de tórax mais recente: DATA ___/___/___

DC

25. Resultado da sorologia antitransglutaminase tecidual humana:

Valor absoluto: _____

() < 10 U/mL () > 10 U/mL

26. Resultado da sorologia antiendomílio :

Valor absoluto: _____

27. Resultado da biópsia de intestino delgado:

Laudo:

Critério de Marsh:

ANEXOS

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 1541 intitulado “**Soroprevalência de doença celíaca em portadores de cardiomiopatia dilatada**” apresentado pela pesquisadora **Thaysa Maria Gama Albuquerque Leão de Menezes** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião de 07 de outubro de 2009.

Recife, 08 de outubro de 2009.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira