



Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

Nº 815

Teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Cecília Menezes Farinasso - HAOC

Cinthia Gabriel Meireles - HAOC

Haliton Alves de Oliveira Junior - HAOC

Jessica Yumi Matuoka - HAOC

Mariana Marzullo Pedreira - HAOC

Mariana Michel Barbosa - HAOC

Patricia do Carmo Silva Parreira - HAOC

Priscilla Magalhães Loze - HAOC

Rosa Camila Lucchetta – HAOC

Thais Montezuma - HAOC

Viviane Del Lama Cardoso Salas - HAOC

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira – CGATS / DGITS / SECTICS / MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS / SECTICS / MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGATS / DGITS / SECTICS / MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS / SECTICS / MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS / SECTICS / MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de figuras

Figura 1: Fluxo de diagnóstico de acordo com o PCDT.	18
Figura 2: <i>Forest plot</i> da meta-análise relacionada a comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8.....	23
Figura 3: Curva HSROC da comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8.	24
Figura 4: Análise de custo-efetividade – QALY.....	35
Figura 5. Nuvem de palavras de procedimentos alternativos.....	53
Figura 6. Síntese temática das contribuições de experiência e opinião.....	53

Lista de quadros

Quadro 1: Procedimentos diagnósticos tabulados no SUS para Doença celíaca.	16
Quadro 2: Classificação histológica frequentemente utilizada para doença celíaca.	17
Quadro 3: Ficha técnica com a descrição da tecnologia (29).	19
Quadro 4: Valor considerado para preço de incorporação do exame de genotipagem HLA-DQ2/HLA-DQ8.	19
Quadro 5: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do GRADE da comparação Biópsia e HLA-DQ2.....	25
Quadro 6: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE da comparação Biópsia e HLA-DQ8.	26
Quadro 7: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE da comparação Biópsia e HLA-DQ2/DQ8.....	27
Quadro 8: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE da comparação IgA e HLA-DQ2.	28
Quadro 9: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE da comparação IgA e HLA-DQ8.	29
Quadro 10: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE da comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8.	30
Quadro 11: Análise de custo-efetividade – QALY.	35
Quadro 12: Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.	36
Quadro 13 - Contribuições da consulta pública.....	46
Quadro 14 - Trechos ilustrativos de contribuições acerca de opinião sobre a incorporação da tecnologia.....	50
Quadro 15 - Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com a tecnologia em avaliação.....	51
Quadro 16 - Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com outras tecnologias.....	52

Lista de tabelas

Tabela 1: Desfechos calculados por meio dos estudos incluídos para a comparação Biópsia versus HLA-DQ2 e/ou DQ8.....	22
Tabela 2: Desfechos calculados por meio dos estudos incluídos para a comparação tTG-IgA versus HLA-DQ2 e/ou DQ8.....	23
Tabela 3: Valores considerados para os exames de HLA, IgA, Biópsia e Anatomopatológico e as respectivas fontes.....	37
Tabela 4: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 1 biópsia + HLA, considerando o market share inicial de 30%.....	38
Tabela 5: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 2 IgA + HLA considerando o market share inicial de 30%.....	39
Tabela 6: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 3 IgA + HLA + biópsia considerando o market share inicial de 30%.	39
Tabela 7: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 4 IgA + HLA + biópsia considerando o market share inicial de 30%.	40
Tabela 8: Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº78/2022, de acordo com origem.	44
Tabela 9: Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 75/2022, no formulário técnico-científico.	44

Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	20
7. EVIDÊNCIAS DE ACURÁCIA DIAGNÓSTICA	21
8. QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS (GRADE)	24
9. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	31
10. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	32
11. ACEITABILIDADE.....	40
12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	40
13. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	41
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	43
16. CONSULTA PÚBLICA	43
17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	53
18. DECISÃO	54
19. REFERÊNCIAS	55
MATERIAL SUPLEMENTAR I – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	61
MATERIAL SUPLEMENTAR II - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	119
MATERIAL SUPLEMENTAR III – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	139



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação de testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Doença Celíaca. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelos autores, com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica, a custo-efetividade e o impacto orçamentário dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste de genotipagem HLA (Antígeno Leucocitário Humano - do inglês *Human Leukocyte Antigen*) DQ2 e HLA-DQ8.

Indicação: Pacientes com fatores de risco para doença celíaca.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A doença celíaca é uma doença autoimune de caráter inflamatório, causada pela sensibilidade ao glúten e proteínas associadas. É considerada um problema de saúde pública devido à sua prevalência, frequente associação a morbidade e surgimento de complicações graves. Apresenta-se na forma clássica e não clássica, e as manifestações clínicas variam desde diarreia crônica, vômitos, irritabilidade, anorexia, déficit de crescimento, distensão abdominal, diminuição do tecido celular subcutâneo, atrofia da musculatura glútea, podendo até gerar baixa estatura, anemia por deficiência de ferro, constipação intestinal, osteoporose, esterilidade, artralgia ou artrite e alguns tipos de epilepsia. A doença celíaca pode estar associada a fatores ambientais e genéticos, sendo que o último possui correlação com a presença dos alelos do Complexo Principal de Histocompatibilidade da Classe II que codificam os heterodímeros HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Dentro do contexto de predisposição genética, destacam-se os parentes de primeiro grau, que possuem um risco entre 5% a 20% de desenvolver a doença. Ademais, outras doenças autoimunes podem ser listadas como fatores de risco de desenvolver, a saber: como diabetes mellitus tipo 1, tireoidite autoimune, deficiência seletiva de IgA, Síndrome de Sjögren, colestase autoimune e miocardite autoimune; síndrome de Down, síndrome de Turner e síndrome de Williams. Atualmente, o diagnóstico é feito com base nas manifestações clínicas, dosagem sorológica de anticorpos anti-transglutaminase IgA e exame anatomopatológico por biópsia. Na maioria dos casos, o diagnóstico é subnotificado devido a dificuldades inerentes aos testes disponíveis.

Pergunta de pesquisa: Qual a acurácia diagnóstica dos exames de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco para esta condição?

Evidências clínicas: A revisão sistematizada recuperou 3.333 registros dos quais 108 foram selecionados por revisores independentes para leitura completa dos textos e cinco estudos foram incluídos. Dos estudos incluídos ao final da seleção, três apresentavam delineamento transversal e duas coortes prospectivas. A partir desses cinco estudos, foi possível avaliar os desfechos primários (sensibilidade e especificidade) e os desfechos secundários (valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa) comparando a genotipagem de HLA-DQ2, HLA-DQ8 e/ou HLA-DQ2:DQ8 com biópsia e teste sorológico de anticorpos anti-transglutaminase IgA. O risco de viés individual de cada estudo foi avaliado utilizando a ferramenta QUADAS-2, sendo que os cinco estudos incluídos



apresentaram alto risco de viés com relação ao critério de seleção e à interpretação do teste *index*. Foi conduzida a análise de acurácia diagnóstica comparando biópsia *versus* HLA-DQ2 e/ou DQ8 e IgA e o resultado da meta-análise genotipagem do HLA-DQ2/DQ8 *versus* IgA mostrou-se com alta sensibilidade e baixa especificidade. Por fim, foi mensurada a qualidade da evidência utilizando a metodologia GRADE que, no geral, mostrou uma qualidade baixa e muito baixa.

Avaliação econômica: A análise de custo-efetividade, para anos de vida ajustados pela qualidade, demonstrou que, ao comparar com o exame diagnóstico atualmente disponíveis no SUS (tTG-IgA associado a biópsia), o HLA DQ2/8 apresenta maior custo e menor efetividade. Desta forma, considerando o contexto do SUS, a adição do HLA DQ2/8 não irá promover melhora da qualidade de vida destes pacientes, assim como não será reduzido nenhum custo além do atualmente disponível.

Avaliação de impacto orçamentário: Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a incorporação do teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8, comparado a biópsia duodenal ou a testagem de tTG-IgA. Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027), com estimativas de impacto orçamentário ano a ano. Considerando o cenário 1 biópsia + HLA, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos seria de cerca de 713 milhões de reais. Já no cenário 2 tTG-IgA + HLA, com *market share* de 30%, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de 818 milhões de reais. No cenário 3 tTG-IgA + HLA + Biópsia, com o *market share* de 30%, o impacto orçamentário em cinco anos seria de 677 milhões de reais. Por fim, com o cenário 4 tTG-IgA + HLA + Biópsia considerando a população que relata ter reações adversas ao glúten, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de sete bilhões de reais. A análise de sensibilidade revelou que o custo do teste HLA-DQ2/DQ8 é a variável com maior potencial de afetar a estimativa de impacto orçamentário.

Recomendações internacionais: O *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE) recomenda a realização do teste genético em casos específicos, como em crianças que não fizeram biópsia ou em pessoas que possuem ingestão limitada de glúten e escolheram não realizar o teste de desafio do glúten; enquanto a agência *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) determina que fenotipagem do HLA como investigação adicional possui pouco valor no diagnóstico ou rastreamento devido à sua frequência na população em geral, apesar da forte associação do haplótipo HLA-B8, DR3, DQ2/DQ8 com doença celíaca. Não foram encontradas recomendações para o teste genético HLA-DQ2 e HLA-DQ8 no diagnóstico de doença celíaca na *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *American Society for Nutrition* (ASN), *Haute Autorité de santé* (HAS) e *Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG).

Considerações finais: A qualidade da evidência da presente revisão sistemática foi considerada baixa e os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés em vários domínios do QUADAS-2. As análises mostraram que a genotipagem do HLA-DQ2 e/ou



DQ8 apresentou alta sensibilidade e baixa especificidade, sendo capaz de identificar os indivíduos verdadeiramente positivos, sugerindo a aplicabilidade do teste como complementar ao diagnóstico da doença celíaca. A razão de custo-efetividade incremental foi de –R\$ 286,86 para o cenário IgA *versus* HLA e de –R\$214,64 por ano de vida ajustado pela qualidade ganho no cenário Biópsia *versus* HLA. Na análise de impacto orçamentário, o custo incremental calculado para o SUS foi de R\$ 120.060,76 para os cinco anos no cenário Biópsia *versus* HLA, com *market share* inicial de 30%. Ressalta-se que as limitações apresentadas em relação ao exame esofagogastroduodenoscopia podem apresentar resultados superestimados. Já o impacto incremental no cenário IgA *versus* HLA foi de R\$ 144.358,27 ao final dos cinco anos.

Recomendação preliminar da Conitec: O tema foi avaliado na 113ª Reunião Ordinária da Conitec em 5 de outubro de 2022. A recomendação inicial foi desfavorável à incorporação do teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8, por não fornecer diagnóstico conclusivo e ter grande impacto orçamentário em cinco anos.

Consulta pública: Foram recebidas 46 contribuições, sendo 25 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 21 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. No total, 24 expressaram que o teste de genotipagem HLA DQ2/DQ8 deve ser incorporado ao SUS e 1 participante não tinha opinião formada. De maneira geral, as contribuições abordaram a acessibilidade restrita aos exames clínicos para o diagnóstico de doença celíaca tanto na rede privada quanto pública e a necessidade de o exame ser ofertado a familiares de 1º grau.

Recomendação final da Conitec: As contribuições da consulta pública foram apresentadas à Conitec por ocasião da 117ª Reunião Ordinária, realizada em 29 de março de 2023. Os membros presentes do Comitê de Produtos e Procedimentos, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8 para diagnóstico da doença celíaca em pacientes com fatores de risco. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação Nº 812 / 2023.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco, publicada no Diário Oficial da União nº 81, seção 1, página 111, em 28 de abril de 2023.

4. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Doença Celíaca (DC), também conhecida como enteropatia autoimune, é uma doença inflamatória causada pela sensibilidade ao glúten e proteínas associadas. Caracteriza-se por linfocitose intraepitelial, hiperplasia de cripta e atrofia do intestino delgado (1). As respostas imunológicas promovem uma reação inflamatória em decorrência da infiltração da lâmina própria e do epitélio com células inflamatórias crônicas e atrofia das vilosidades, mediada pelos sistemas imunológicos inato e adaptativo. É desencadeado por fatores ambientais em indivíduos geneticamente predispostos.

Os pacientes com DC podem apresentar sinais clássicos, que incluem diarreia com fezes volumosas, fétidas e flutuantes devido à esteatorréia e flatulência. Tais sintomas são acompanhados pelas consequências da má absorção intestinal, como perda de peso, anemia grave, baixa estatura, distúrbios neurológicos por deficiência de vitamina B e osteopenia por deficiência de vitamina D e cálcio, transaminase hepática inexplicada, entre outros (2). Além disso, podem apresentar manifestações mucocutâneas (dermatite herpetiforme, glossite atrófica), doenças ósseas metabólicas e neuropsiquiátricas.

O mecanismo fisiopatológico da DC envolve a perda da tolerância imunológica aos antígenos do peptídeo derivado de prolaminas no trigo (gliadina), centeio (secalina), cevada (hordeína), e grãos relacionados presentes no glúten (3). Ao ser ingerido, o glúten é fragmentado por digestão péptica a proteínas mononuméricas denominadas gliadinas. A presença de gliadinas na mucosa do intestino delgado desencadeia a ativação da resposta imune inata e adaptativa e gera um processo inflamatório que induz a atrofia das vilosidades intestinais gerando má absorção de nutrientes e uma variedade de manifestações clínicas (4). Os peptídeos do glúten são capazes de estimular células dendríticas, macrófagos e células epiteliais intestinais a produzirem interleucinas que estimulam os linfócitos intraepiteliais, causando danos epiteliais (5). Quando presentes na mucosa do intestino, os peptídeos do glúten são desaminados pela transglutaminase tecidual (tTG), enzima envolvida na remodelação tecidual. Os produtos dessa reação se ligam com alta afinidade às moléculas do Antígeno Leucocitário Humano (do inglês *Human Leukocyte Antigen* - HLA) por meio das Células Apresentadoras de Antígeno (do inglês *Antigen-Presenting Cell* - APC), especificamente, às moléculas associadas à doença celíaca (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8) (6). Ademais, os peptídeos do glúten desaminados ativam os linfócitos T CD4+, ocasionando a morte celular e a remodelação do tecido com atrofia vilosa e hiperplasia de criptas, além de desencadear a maturação dos plasmócitos e subsequente produção de anticorpos anti-tTG e anti gliadina (7).

A prevalência global de DC é de 1,4% baseada em testes sorológicos e 0,7% baseada nos resultados de biópsias, sendo que esta varia de acordo com o sexo, idade e localização da população (8). Em mulheres não diagnosticadas, a prevalência de DC é de 0,589%, enquanto nos homens é 0,415%, portanto, o risco de apresentar uma doença celíaca não diagnosticada é maior em mulheres do que em homens (9). No Brasil, a doença celíaca é



subdiagnosticada e, de acordo com estudo realizado por Pratesi e col. (2003), a prevalência em adultos é de 2,11 a cada 1.000 pessoas e em crianças é de 5,4 a cada 1.000 pessoas. A prevalência de doença celíaca em idosos no Brasil é em torno de 0,1% e em crianças menores de quinze anos (média de idade de oito anos), a prevalência de diagnóstico confirmado por biópsia é de 0,54%, indicando uma prevalência 5,4 vezes maior de doença celíaca em crianças quando comparado a idosos (10).

No século 21, a incidência de doença celíaca em mulheres foi de 17,4 por 100.000 pessoas-ano, enquanto a incidência entre os homens foi de 7,8. A incidência em crianças foi de 21,3 por 100.000 pessoas-ano em comparação com 12,9 em adultos. As alterações médias anuais demonstram um aumento de 7,5% ao ano nas últimas décadas (11).

Tipos de doença celíaca

A DC pode se apresentar de diferentes formas. A forma clássica da doença é a forma mais frequente, tendo início nos primeiros anos de vida (12). É caracterizada pela presença de diarreia crônica, vômitos, irritabilidade, anorexia, déficit de crescimento, distensão abdominal, diminuição do tecido celular subcutâneo e atrofia da musculatura glútea (13). Além disso, é observado atrofia vilosa e resolução das lesões de mucosa e sintomas após a retirada de alimentos com glúten, geralmente dentro de semanas a meses.

A forma da doença atípica apresenta manifestações extra intestinais como anemia, defeitos de esmalte dentário, osteoporose, artrite, aumento das transaminases, sintomas neurológicos, dentre outras, incluindo doenças autoimunes associadas.

Quando a doença é subclínica ou assintomática, os pacientes são geralmente identificados durante uma endoscopia realizada para outras indicações ou por triagem sorológica de grupos de risco para transglutaminase tecidual. Embora frequentemente esses pacientes apresentem a remodelação arquitetônica característica da mucosa, principalmente atrofia vilosa, observada na doença celíaca clássica, eles não apresentam sintomas clínicos clássicos. Essa forma vem sendo avaliada a partir de marcadores específicos para a doença celíaca, principalmente entre familiares de primeiro grau de pacientes com DC (13).

O termo doença potencial refere-se a pacientes com anticorpos celíaco-específicos, mas com biópsia da mucosa duodenal normal, ou em pacientes com sorologia positiva e aumento de linfócitos intraepiteliais (lesão de Marsh 1). É caracterizada pela falta de sintomas ou sinais laboratoriais de má absorção. Além disso, os pacientes correm o risco de desenvolver doença celíaca clássica, e, portanto, devem ser informados dessa possibilidade e monitorados.

A doença refratária é caracterizada por sintomas persistentes de atrofia vilosa, mesmo com dieta livre de glúten. A persistência dos sintomas ocorre devido à baixa adesão alimentar ou outros distúrbios disabsortivos subjacentes.

Grupos de risco

Algumas condições representam grupos de risco para o desenvolvimento de DC, sendo elas: parentes de primeiro grau (pais e irmãos) de pacientes com DC; pacientes com anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro oral; pacientes com doenças autoimunes como diabetes mellitus dependente de insulina, tireoidite autoimune, deficiência seletiva de IgA, Síndrome de Sjögren, colestase autoimune e miocardite autoimune; em alguns distúrbios de alterações cromossômicas, como síndrome de Down, síndrome de Turner e síndrome de Williams; pacientes com histórico de infertilidade e história de aborto espontâneo; além de pacientes com dermatite herpetiforme (14,15). Existem evidências para o aumento da prevalência em grupos considerados de risco, nos quais estima-se que a frequência da DC possa ter aumentado de quatro a cinco vezes nos últimos 50 anos (16).

Parentes de primeiro grau possuem um risco entre 5% a 20% de desenvolver a doença. A DC apresenta relação com a presença dos alelos do Complexo Principal de Histocompatibilidade da Classe II, que codificam os heterodímeros HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (17). Cerca de 95% dos pacientes com DC são portadores do HLA-DQ2 (DQA1*05/DQB1*02) e os 5% restantes do HLA-DQ8 (DQA1*03/DQB1*03:02)(18). Dessa forma, um teste negativo para esses heterodímeros tem um valor preditivo negativo de cerca de 99% (16). Porém, sabe-se que nem todos os indivíduos que possuem um teste positivo para HLA-DQ2 ou DQ8 são portadores da doença, visto que são encontrados em aproximadamente 30% da população geral. Uma parcela considerável da população de ascendência europeia possui o genótipo HLA e a minoria desenvolve a doença celíaca (19). Assim, o teste genético é importante pelo seu alto valor preditivo negativo, uma vez que a ausência desses alelos torna o diagnóstico da DC improvável (16). No Brasil, a predisposição genética para HLA nos pacientes celíacos é em torno de 78% para HLA-DQ2, 13% para HLA-DQ2/DQ8 e 6% para HLA-DQ8 (18).

Prognóstico

Para um melhor prognóstico da patologia é essencial a identificação dos sintomas em seu estágio inicial e o acompanhamento com um médico especializado na área. Pacientes devidamente acompanhados devem excluir por completo o glúten de sua alimentação (20). Quando a alimentação é isenta dessa proteína logo no início dos sintomas ou após o diagnóstico confirmatório, a mucosa intestinal volta a sua atividade normal, diminuindo ou extinguindo as manifestações clínicas.

Há também indivíduos que, mesmo tendo uma dieta livre de glúten, continuam apresentando sintomas típicos da patologia. Nestes casos, podemos observar uma refratariedade da doença e, se não tratada, o paciente pode desenvolver condições malignas e não malignas da doença. As condições não malignas incluem esterilidade, doenças neurológicas e osteoporose. Em um estudo, a osteoporose foi encontrada em 47% dos pacientes que foram diagnosticados tardiamente. Já em crianças com DC

diagnosticadas precocemente e que fizeram o tratamento com isenção de glúten apresentaram densidade óssea normal (21).

Dentre as condições malignas mais conhecidas estão os carcinomas gastrointestinais e o linfoma. Holmes (1997) descreveu em seu estudo que em uma população de 673 indivíduos diagnosticados com doença celíaca, dez desenvolveram linfoma e 24 indivíduos desenvolveram carcinomas gastrointestinais (22).

Diante disso e para um melhor prognóstico da DC, o paciente deve fazer uma dieta isenta de glúten por toda a vida e acompanhamento multidisciplinar incluindo nutricionistas e psicólogos.

Diagnóstico

Os principais exames diagnósticos para doença celíaca, tabelados no Sistema Único de Saúde (SUS), podem ser consultados no **Quadro 1** (1).

Quadro 1: Procedimentos diagnósticos tabulados no SUS para Doença celíaca.

PROCEDIMENTO	CÓDIGO SIGTAP
DOSAGEM DE ANTICORPOS ANTITRANSGLUTAMINASE RECOMBINANTE HUMANO IGA	02.02.03.118-7
EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRÚRGICA OU POR BIÓPSIA (EXCETO COL)	02.03.02.003-0
ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA	02.09.01.003-7

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Segundo o guia da Sociedade Europeia para Estudo da Doença Celíaca (2019), deveriam ser testados para a doença indivíduos com as seguintes características: pacientes adultos com sinais ou sintomas sugestivos de má-absorção, parentes de primeiro grau de doentes celíacos e indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), sendo que estes últimos devem ser testados regularmente. A DC deveria ser excluída em pacientes com elevação sem causa aparente dos níveis de aminotransferase sérica (23).

Pacientes com sintomas de doença celíaca devem ser submetidos à triagem sorológica para anticorpos anti-transglutaminase IgA (Ttg-IgA) enquanto mantêm uma dieta com glúten. Este teste é o mais acurado e específico disponível para a avaliação de pacientes com suspeita de doença celíaca e, por este motivo, é o teste preferencial para detecção desta doença em qualquer idade (6,23,24). Os indivíduos que mostram dosagens normais de anticorpos anti-transglutaminase IgA possuem pouca probabilidade de apresentarem a doença celíaca, porém aqueles que obtiverem a elevação dos níveis desse anticorpo devem ser submetidos à biópsia do intestino delgado.

O diagnóstico da doença celíaca deve ser realizado por um gastroenterologista pediátrico. De acordo com a Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição, o diagnóstico de doença celíaca pode ser realizado sem biópsia, porém todos os seguintes critérios devem ser cumpridos (15):

- Sintomas sugestivos de doença celíaca (particularmente má absorção);
- Níveis séricos de anticorpos anti-transglutaminase (tTG-IgA) tipo 2 (tecidual) elevados em 10 vezes o limite normal superior;
- Anticorpos endomisiais positivos (EMA-IgA), em uma segunda amostra de soro;
- Alelos de risco para doença celíaca: HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 positivos;
- A omissão de biópsia duodenal só deverá ser permitida por pacientes/pais que entendam o diagnóstico e sejam comprometidos com uma dieta sem glúten.

A biópsia do intestino delgado é considerada padrão ouro para o diagnóstico de doença celíaca e geralmente é indicada se um teste sorológico prévio for positivo (19,25). As lesões na mucosa intestinal relacionadas a DC podem ser categorizadas em cinco estágios de acordo com a classificação de Marsh, modificada por Oberhuber. Lesões tipo 1 e 2 são compatíveis, mas não específicas para doença celíaca. No entanto, quando avaliadas juntamente com um resultado positivo de sorologia tTG-IgA ou EMA-IgA, podem indicar uma potencial DC. A lesão típica de DC é caracterizada como tipo 3 na classificação de Marsh-Oberhuber e é classificada em três estágios de acordo com a gravidade (**Quadro 2**) (26).

Na classificação de Marsh modificada na fase zero (0), o intestino delgado apresenta uma mucosa pré-infiltrativa; na fase um (1), há um aumento do número de linfócitos intraepiteliais para mais de 25 por 100 enterócitos em relação a cripta/vilosidade normal; na fase dois (2), ocorre a hiperplasia das criptas e aumento dos linfócitos intraepiteliais, além de um aumento da profundidade das criptas sem redução da altura das vilosidades; na fase três (3), acontece a atrofia vilositária (lesão celíaca clássica), apesar das lesões na mucosa, muitos pacientes são assintomáticos e classificados como subclínicos ou silentes (26,27).

Quadro 2: Classificação histológica frequentemente utilizada para doença celíaca.

MARSH MODIFICADO (OBERHUBER)	CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS		
	Aumento dos linfócitos intraepiteliais	Hiperplasia de Cripta	Atrofia vilosa
Tipo 0	Não	Não	Não

Tipo 1	Sim	Não	Não
Tipo 2	Sim	Sim	Não
Tipo 3a	Sim	Sim	Sim (parcial)
Tipo 3b	Sim	Sim	Sim (subtotal)
Tipo 3c	Sim	Sim	Sim (total)
> 40 linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos para Marsh modificado (Oberhuber); > 25 linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos para Corazza.			

Fonte: Rubio-Tapia (2013)(19)

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença celíaca, publicado em 2015, o fluxo de diagnóstico de indivíduos sintomáticos ou pertencentes ao grupo de risco seria o seguinte (Figura 1):

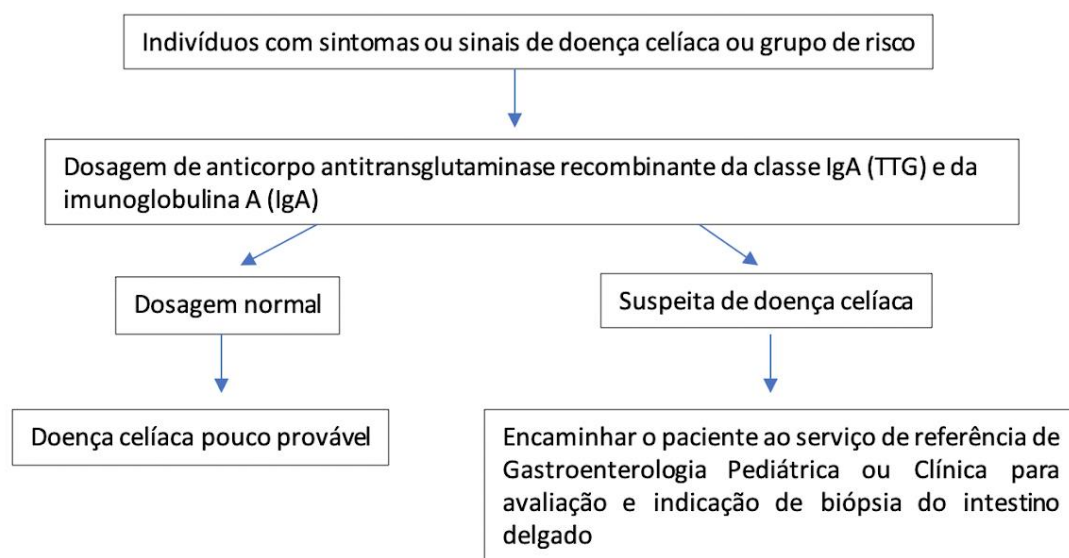


Figura 1: Fluxo de diagnóstico de acordo com o PCDT.

Recomenda-se repetir a dosagem de tTG-IgA em parentes de primeiro grau de pacientes com DC que sejam assintomáticos, ou em indivíduos com diagnóstico de doença autoimune ou doença não autoimune relacionada à doença celíaca. Se a dosagem do tTG-IgA for normal, mas a dosagem de imunoglobulina A (IgA) estiver alterada, deve ser considerada a probabilidade de falso negativo pela presença de imunodeficiência primária, e o indivíduo deverá ser encaminhado a serviço de referência em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica com vistas à realização de biópsia de intestino delgado. Caso o exame histopatológico seja positivo para lesão clássica da mucosa intestinal da doença celíaca, confirma-se o diagnóstico.

No caso de o indivíduo apresentar tTG-IgA anormal, IgA normal e biópsia de intestino delgado com resultado do exame histopatológico negativo exclui-se o diagnóstico de DC, e o resultado da dosagem de tTG-IgA deve ser considerado falso positivo. Contudo, o exame histopatológico deve ser revisto para confirmar a ausência de doença celíaca (28).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3: Ficha técnica com a descrição da tecnologia (29).

Tipo	Produto para saúde
Nome comercial	EUROArray HLA-DQ2/DQ8 (81148560031), EUROArray HLA-DQ2/DQ8 Direto (81148560071), EUROArray HLA-DQ2/DQ8-h Direto (81148560072)
Nome técnico	MARCADOR GENÉTICO PARA DOENÇA CELÍACA
Detentor do registro	EUROIMMUN BRASIL MEDICINA DIAGNOSTICA LTDA
Fabricante	EUROIMMUN AG
Descrição do método	O teste destina-se exclusivamente para a determinação molecular <i>in vitro</i> de doenças associadas aos alelos HLA-DQA1 e HLA-DQB1, que codificam para as subunidades alfa e beta das moléculas HLA-DQ2 e HLA-DQ8.
Amostra	Sangue com EDTA (método direto) ou DNA genômico isolado.

Preço para incorporação

Foram consultados os preços praticados em compras governamentais realizadas no âmbito federal. Sendo assim, foi considerado o valor de R\$216,66 (**Quadro 4**).

Quadro 4: Valor considerado para preço de incorporação do exame de genotipagem HLA-DQ2/HLA-DQ8.

Preço do teste HLA	Fonte
R\$ 216,66	Menor preço praticado nas compras federais extraídas no SIASG*

*Extração dos registros de compras públicas do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, por meio do DW SIASG Comprasnet, realizada dia 02/10/2020.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

É possível que pacientes permaneçam não diagnosticados na população geral, por isso, é necessário realizar rastreio ativo de casos para detectar todos os pacientes com doença celíaca (30,31).

Os alelos HLA-DQ codificam os heterodímeros MHC-DQ2 e DQ8, os quais são necessários, mas não suficientes, para desenvolver doença celíaca (32). Estima-se que ser portador deles contribua de 25 a 40% no risco genético de ter o agravo (32). Cerca de 90% dos pacientes com doença celíaca carregam tais heterodímeros, codificados pelos alelos DQA1*05 e DQB1*02 (33). Ademais, existe um gradiente de frequência de HLA que corresponde a diferentes níveis de risco (34,35). Por exemplo, considerando a prevalência de 1:100, esta sobe para 1:31 se a pessoa carrega HLA-DQ2.5, e para 1:12 se houverem duas cópias de HLA-DQB1*02 (35). A literatura sugere que pessoas carregadoras de outros haplótipos que não HLA-DQ2 e DQ8 têm menor probabilidade de desenvolver doença celíaca (31,32,36–38).

O teste de HLA é considerado importante pelo seu valor preditivo negativo, sendo que a doença celíaca seria altamente improvável se os alelos HLA-DQ2/DQ8 não forem identificados (33). Por outro lado, o resultado positivo significa predisposição genética para desenvolver o agravo (33). Estima-se que cerca de 30% da população carregadora dos alelos HLA-DQ2/DQ8 não têm a doença e somente 3% irão desenvolvê-la (33). Dessa forma, sugere-se que seja importante testar pela presença dos haplótipos de risco em indivíduos com fatores de risco para desenvolver doença celíaca. Pessoas com DM1 são um exemplo, uma vez que os fatores de risco genéticos se sobrepõem com a doença celíaca (39–41).

É possível formular estratégias de triagem para doença celíaca combinando mais de um teste diagnóstico. Diferentes estratégias de diagnóstico podem auxiliar principalmente casos complexos (ex. pacientes com deficiência de anticorpos), além de evitar biópsias duodenais em crianças com critérios clínicos e sorológicos específicos (42). Uma das abordagens é identificar indivíduos com risco genético para doença celíaca, e então testar para os marcadores sorológicos (43). Em teoria, tal abordagem deveria ser repetida conforme planejamento (43).

Existem consequências para o paciente, sua família e para a sociedade se a doença celíaca não for diagnosticada oportunamente. Crianças que testaram positivo para tTG-IgA e não apresentaram sintomas gastrointestinais tiveram densidade óssea mais baixa, o que pode significar que doença subclínica afetou a saúde esquelética e o desenvolvimento (31,44). Caso a doença celíaca não seja tratada pode haver complicações de longo termo, como má nutrição, doença hepática autoimune, neuropatia e malignidades intestinais (33,45). Ademais, indivíduos com doença celíaca não diagnosticada podem incorrer em custos substanciais para os sistemas de saúde, por complicações da falta de tratamento (46).

As diretrizes da Sociedade Europeia para Gastreenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) recomendaram o diagnóstico de doença celíaca sem biópsia duodenal em caso de sintomas consistentes, altos títulos de tTG-IgA e presença de anticorpo antiendomísio (EMA) (42). Seria o caso de crianças sintomáticas com títulos de tTG-IgA excedendo 10 vezes o valor limítrofe superior (47). Já no caso de crianças assintomáticas com fatores de risco para doença celíaca, a genotipagem com HLA foi recomendada pela ESPGHAN como teste inicial (42,47). A biópsia duodenal seria indicada em casos de sorologia positiva seguida de genótipo HLA positivo (42,47).

7. EVIDÊNCIAS DE ACURÁCIA DIAGNÓSTICA

7.1. Biópsia *versus* HLA-DQ2 e/ou DQ8

Quatro estudos abordaram essa comparação. Os resultados dos desfechos foram calculados por meio da tabela de contingência 2 x 2 e os estudos que possuíam nenhum paciente dentre os verdadeiro positivos (VP), falso negativos (FN), falso positivos (FP) e verdadeiro negativos (VN) foram acrescidos 0,5 em todos os valores de VP, FN, FP e VN (Tabela 1).

O estudo de Dias e col. (2010) (48) realizou primeiramente a avaliação do teste sorológico IgA-tTG em 56 mulheres com síndrome de Turner e somente duas foram positivas para a doença celíaca. Somente estas realizaram a biópsia e a genotipagem para HLA-DQ2, sendo confirmada a doença por meio da biópsia e do HLA-DQ2 em ambas. A partir desses dados foram calculados: sensibilidade 83%, especificidade 50%, valor preditivo positivo 83%, valor preditivo negativo 50%, acurácia 75%, razão de verossimilhança positiva 1,66 e razão de verossimilhança negativa 0,33.

Oliveira e col. (2014)(49) realizaram o teste sorológico para o tTG-IgA em 95 parentes de primeiro grau de indivíduos com doença celíaca, porém somente os indivíduos tTG-IgA positivos (5/95) realizaram o teste de genotipagem do HLA-DQ2 e a biópsia do intestino delgado. A partir desses dados foram calculados: sensibilidade 87%, especificidade 16%, valor preditivo positivo 58%, valor preditivo negativo 50%, acurácia 57%, razão de verossimilhança positiva 1,05 e razão de verossimilhança negativa 0,75.

Srivastava e col. (2009)(50) avaliaram a sorologia tTG-IgA em 91 parentes de primeiro grau de indivíduos com doença celíaca, sendo que nove destes foram considerados positivos. Somente sete destes nove pacientes foram avaliados pela biópsia duodenal indicando quatro indivíduos positivos para a doença. Diante disso, foram calculados: sensibilidade 90%, especificidade 12%, valor preditivo positivo 56%, valor preditivo negativo 50%, acurácia 55%, razão de verossimilhança positiva 1,02 e razão de verossimilhança negativa 0,8. Na comparação entre a biópsia e o HLA-DQ8 não foi identificado nenhum indivíduo verdadeiro positivo ou falso positivo, porém foram identificados quatro falsos negativos e três verdadeiros negativos. Diante disso foi realizado o cálculo: sensibilidade 10%, especificidade 87%, valor preditivo positivo 50%,

valor preditivo negativo 43%, acurácia 44%, razão de verossimilhança positiva 0,8 e razão de verossimilhança negativa 1,02.

Vaquero e col. (2017)(51) realizaram biópsia e genotipagem HLA-DQ2/DQ8 em 113 parentes de primeiro grau de indivíduos com doença celíaca. Foi observado que 35 indivíduos eram verdadeiros positivos, sete eram falsos negativos, 61 falsos positivos e dez verdadeiros negativos. A partir desses achados, foi possível calcular: sensibilidade 83%, especificidade 14%, valor preditivo positivo 36%, valor preditivo negativo 58%, acurácia 39%, razão de verossimilhança positiva 0,96 e razão de verossimilhança negativa 1,18.

Tabela 1: Desfechos calculados por meio dos estudos incluídos para a comparação Biópsia versus HLA-DQ2 e/ou DQ8.

Estudo	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo	Acurácia	Razão de Verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
Dias e col. (2010)(48)	Biópsia x HLA-DQ2: 0,83	Biópsia x HLA-DQ2: 0,5	Biópsia x HLA-DQ2: 0,83	Biópsia x HLA-DQ2: 0,5	Biópsia x HLA-DQ2: 0,75	Biópsia x HLA-DQ2: 1,66	Biópsia x HLA-DQ2: 0,33
Oliveira e col, (2014)(49)	Biópsia x HLA-DQ2: 0,87	Biópsia x HLA-DQ2: 0,16	Biópsia x HLA-DQ2: 0,58	Biópsia x HLA-DQ2: 0,5	Biópsia x HLA-DQ2: 0,57	Biópsia x HLA-DQ2: 1,05	Biópsia x HLA-DQ2: 0,75
Srivastava e col, (2009)(50)	Biópsia x HLA-DQ2: 0,9;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,12;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,56;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,5;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,55;	Biópsia x HLA-DQ2: 1,02;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,8;
	Biópsia x HLA-DQ8: 0,1	Biópsia x HLA-DQ8: 0,87	Biópsia x HLA-DQ8: 0,5	Biópsia x HLA-DQ8: 0,43	Biópsia x HLA-DQ8: 0,44	Biópsia x HLA-DQ8: 0,8	Biópsia x HLA-DQ8: 1,02
Vaquero e col, (2017)(51)	biópsia x DQ2/DQ8: 0,83	biópsia x DQ2/DQ8: 0,14	biópsia x DQ2/DQ8: 0,36	biópsia x DQ2/DQ8: 0,58	biópsia x DQ2/DQ8: 0,39	biópsia x DQ2/DQ8: 0,96	biópsia x DQ2/DQ8: 1,18

7.1.2. tTG-IgA versus HLA-DQ2/DQ8

Dois estudos realizaram esta comparação: Singla e colaboradores (2016) (52) e Srivastava e colaboradores (2009) (50). Houve limitação similar aos estudos que compararam biópsia versus HLA-DQ2 e/ou DQ8, isto é, foi necessário calcular os resultados para a realização da presente revisão sistemática. Não foi possível realizar meta-análise dos estudos que envolviam as comparações tTG-IgA versus HLA-DQ2 e tTG-IgA versus HLA-

DQ8, visto que foi incluído na presente revisão sistemática apenas um estudo de cada comparação. Os desfechos de acurácia estão na **Tabela 2**.

Tabela 2: Desfechos calculados por meio dos estudos incluídos para a comparação tTG-IgA versus HLA-DQ2 e/ou DQ8.

Estudo	Sensibilidad e	Especificidad e	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo	Acurácia	Razão de Verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
Singla et al., (2016)(52)	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,91;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,27;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,22;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,92;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,39;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 1,25;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,32;
	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,23;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,79;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,21;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,81;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,69;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 1,16;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,95;
	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,97;	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,15;	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,21;	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,95;	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,31;	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 1,15;	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,18;
Srivastava et al., (2009)(50)	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,95	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,16	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,12	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,96	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,24	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 1,13	tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 0,30

A partir da análise dos resultados e das características dos estudos incluídos, foi possível combinar dados semelhantes de dois estudos, Singla e col. (2016) (52) e Srivastava e col. (2009) (50). A estimativa sumária dos estudos forneceu uma sensibilidade de 0,977 (IC 95%: 0,853-0,997) e uma especificidade de 0,159 (IC 95%: 0,117-0,213) (

). Diante disso é possível verificar que o teste para HLA-DQ2/DQ8 possui uma alta sensibilidade (97%) e uma baixa especificidade (16%), portanto, o teste é capaz de identificar dentre os indivíduos suspeitos, os quais possuem realmente a doença celíaca, porém este mesmo teste não foi capaz de identificar corretamente os indivíduos que não a possuem.

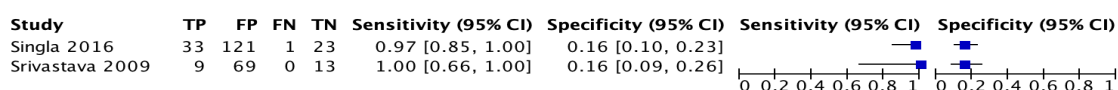


Figura 2: Forest plot da meta-análise relacionada a comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8

A curva HSROC abaixo identifica os estudos e seus intervalos de confiança de 95% referentes aos valores de sensibilidade e especificidade. Por meio da curva HSROC foi possível identificar uma alta sensibilidade e uma baixa especificidade na combinação dos estudos de Singla e col. (2016) (52) e Srivastava e col. (2019) (50).

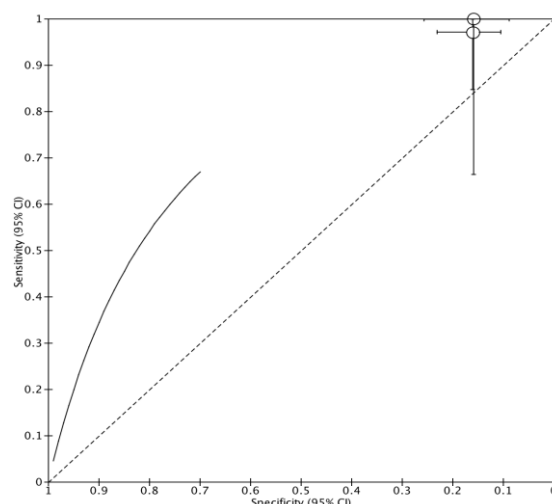


Figura 3: Curva HSROC da comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8.

8. QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos seguintes desfechos: verdadeiros positivos, falsos negativos, verdadeiros negativos e falso positivos (**Quadros 5 a 10**).

Na comparação biópsia e HLA foram analisados três estudos (48–50). A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como muito baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave, pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco ou risco incerto nos três estudos; e a inconsistência foi avaliada como grave, devido a diferenças metodológicas (população estudada e delineamento do estudo) entre os três estudos, apesar dos intervalos de confiança da sensibilidade e da especificidade estarem sobrepostos nos três estudos. Os valores de sensibilidade e especificidade apresentados correspondem aos valores mínimos e máximos dentre os três estudos e estes foram calculados pelos autores da presente revisão por meio da tabela de contingência 2 x 2.

Quadro 5: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do GRADE da comparação Biópsia e HLA-DQ2.

Pergunta: Deve-se usar Biópsia e HLA-DQ2 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.83 para 0.90
Especificidade	0.12 para 0.50

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Efeito a cada 1000 pacientes testados			Acurácia do teste
		Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)	3 estudos 9 pacientes	6 para 6	8 para 9	12 para 13	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)		1 para 1	1 para 2	1 para 2	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	3 estudos 5 pacientes	119 para 497	119 para 495	118 para 493	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)		496 para 874	495 para 871	493 para 868	

Na comparação biópsia e HLA-DQ8 foi analisado um estudo (Srivastava e col. (2009) (50)) com 91 pacientes. A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como muito baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave, pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de viés. A imprecisão foi considerada muito grave pois o intervalo de confiança da sensibilidade foi muito maior do que a magnitude do efeito e a inconsistência não pode ser avaliada por se tratar da análise de apenas um estudo. A média e o intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade foi calculada por meio do software Review Manager utilizando os valores referentes aos desfechos avaliados.

Quadro 6: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema *GRADE* da comparação Biópsia e HLA-DQ8.

Pergunta: Deve-se usar Biópsia e HLA-DQ8 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.01 (95% CI: 0.01 para 0.60)
Especificidade	1.00 (95% CI: 0.29 para 1.00)

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Efeito a cada 1000 pacientes testados			Acurácia do teste
		Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)	1 estudos 4 pacientes	0 (0 para 4)	0 (0 para 6)	0 (0 para 8)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)		7 (3 para 7)	10 (4 para 10)	14 (6 para 14)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	1 estudos 3 pacientes	993 (288 para 993)	990 (287 para 990)	986 (286 para 986)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)		0 (0 para 705)	0 (0 para 703)	0 (0 para 700)	

Na comparação biópsia e HLA-DQ2/DQ8 foi analisado um estudo (Vaquero e col. (2017)) com 139 pacientes. A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave, pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de viés ou risco de viés incerto. A imprecisão foi considerada grave pois o intervalo de confiança da especificidade foi maior do que a magnitude do efeito e a inconsistência não pode ser avaliada por se tratar da análise de apenas um estudo. A média e o intervalo

de confiança da sensibilidade e da especificidade foram calculados por meio do software Review Manager utilizando os valores referentes aos desfechos avaliados.

Quadro 7: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema *GRADE* da comparação Biópsia e HLA-DQ2/DQ8.

Pergunta: Deve-se usar Biópsia e HLA-DQ2/DQ8 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.83 (95% CI: 0.69 para 0.93)
Especificidade	0.14 (95% CI: 0.07 para 0.24)

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Efeito a cada 1000 pacientes testados			Acurácia do teste
		Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)	1 estudos 42 pacientes	6 (5 para 7)	8 (7 para 9)	12 (10 para 13)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)		1 (0 para 2)	2 (1 para 3)	2 (1 para 4)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	1 estudos 71 pacientes	139 (70 para 238)	139 (69 para 238)	138 (69 para 237)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)		854 (755 para 923)	851 (752 para 921)	848 (749 para 917)	

Nas comparações IgA e HLA-DQ2 e IgA e HLA-DQ8 foi analisado um estudo (Singla e col. (2016) (52)) com 202 pacientes. A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de viés ou risco de viés incerto. A imprecisão foi avaliada como não grave e a inconsistência não pode ser avaliada pois apenas um estudo realizou essa

comparação. A média e o intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade foram calculados por meio do software *Review Manager* utilizando os valores referentes aos desfechos avaliados.

Quadro 8: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema *GRADE* da comparação IgA e HLA-DQ2.

Pergunta: Deve-se usar IgA e HLA-DQ2 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.91 (95% CI: 0.76 para 0.98)
Especificidade	0.27 (95% CI: 0.20 para 0.35)

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Efeito a cada 1000 pacientes testados			Acurácia do teste
		Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)	1 estudos 34 pacientes	6 (5 para 7)	9 (8 para 10)	13 (11 para 14)	⊕⊕○○ BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)		1 (0 para 2)	1 (0 para 2)	1 (0 para 3)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	1 estudos 144 pacientes	268 (199 para 348)	267 (198 para 347)	266 (197 para 345)	⊕⊕○○ BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)		725 (645 para 794)	723 (643 para 792)	720 (641 para 789)	

Quadro 9: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema *GRADE* da comparação IgA e HLA-DQ8.

Pergunta: Deve-se usar IgA e HLA-DQ8 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.24 (95% CI: 0.11 para 0.41)
Especificidade	0.80 (95% CI: 0.72 para 0.86)

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Efeito a cada 1000 pacientes testados			Acurácia do teste
		Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)	1 estudos 34 pacientes	2 (1 para 3)	2 (1 para 4)	3 (2 para 6)	⊕⊕○○ BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)		5 (4 para 6)	8 (6 para 9)	11 (8 para 12)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	1 estudos 144 pacientes	794 (715 para 854)	792 (713 para 851)	789 (710 para 848)	⊕⊕○○ BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)		199 (139 para 278)	198 (139 para 277)	197 (138 para 276)	

Na comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8 foi analisada a meta-análise de dois estudos (Singla e col (2016) (52) e Srivastava e col (2009) (50)) com um total de 293 pacientes. A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de viés ou risco de viés incerto. A inconsistência e a imprecisão foram classificadas como não grave, pois os estudos foram similares em relação aos aspectos metodológicos e população estudada, os intervalos de confiança encontram-se sobrepostos e os estudos não diferem em relação aos resultados de sensibilidade e especificidade encontrados. A

média e o intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade correspondem às medidas sumárias da meta-análise.

Quadro 10: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema *GRADE* da comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8.

Pergunta: Deve-se usar IgA e HLA-DQ2/DQ8 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.97 (95% CI: 0.85 para 0.99)
Especificidade	0.15 (95% CI: 0.11 para 0.21)

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Efeito a cada 1000 pacientes testados			Acurácia do teste
		Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)	2 estudos 43 pacientes	7 (6 para 7)	10 (9 para 10)	14 (12 para 14)	⊕⊕○○ BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)		0 (0 para 1)	0 (0 para 1)	0 (0 para 2)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	2 estudos 226 pacientes	149 (109 para 209)	149 (109 para 208)	148 (108 para 207)	⊕⊕○○ BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)		844 (784 para 884)	841 (782 para 881)	838 (779 para 878)	

9. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Entre as vantagens de se realizar a genotipagem de HLA-DQ2/DQ8, está a indicação da susceptibilidade genética caso o resultado seja positivo e o seu alto valor preditivo negativo, isto é, a alta probabilidade de não desenvolver a doença na ausência desses alelos (33,47). Ao excluir pacientes que não tem grandes chances de desenvolver a doença celíaca, é possível reduzir custos em saúde por não haver a necessidade de exames periódicos (53).

O resultado negativo da genotipagem de HLA pode trazer maior segurança aos pacientes e suas famílias sobre o baixo risco de desenvolver doença celíaca, especialmente em grupos de risco, como pessoas com DM1 (33,53). O resultado positivo permitiria um acompanhamento regular desses pacientes, de acordo com o gradiente de possibilidade, uma vez que homozigotos de HLA-DQ2 têm maior probabilidade de ter a doença. Tal seguimento tornaria o diagnóstico mais rápido (32,54,55).

No caso de diagnósticos mais complexos, cujos sinais e sintomas não sejam os clássicos, a genotipagem pode tornar o processo mais assertivo. É o caso de pacientes com presença de atrofia vilosa, mas com sorologia negativa; aqueles em dieta restritiva de glúten no momento dos testes, aqueles que não querem ou podem passar pelo desafio de glúten; aqueles que recusam a endoscopia; com sorologia incerta ou não condizente com a biópsia; além de grupos de risco (33,47,56,57).

Entre as desvantagens do teste, estão as possíveis sobreposições entre os alelos que codificam diferentes doenças. Por exemplo, os alelos HLA-DQ2.5 são mais encontrados em pessoas com doença celíaca e os HLA-DQ8 são mais presentes em pessoas com DM1, o que traz confundimento ao resultado do teste (53). Foi estimado que mais do que 80% de pacientes com DM1 sejam positivos para HLA-DQ2/DQ8, o que não significa que eles tenham risco de desenvolver doença celíaca, e somente cerca de 3% tem doença celíaca comprovada por biópsia (39).

Apesar de pessoas com DM1 serem grupos de risco para o desenvolvimento de doença celíaca, grande parte deles ainda necessitariam de outros testes diagnósticos para determinação desta (39,58). Ademais, no que se refere à possível economia de recursos, cálculos de países como a Áustria, Holanda e Escócia demonstraram que realizar genotipagem de HLA é mais caro do que testar a sorologia tTG-IgA (39,59–61).

O resultado positivo da genotipagem pode gerar preocupação, insegurança e ansiedade para pacientes assintomáticos e suas famílias (39). Ademais, os pacientes podem ter dificuldade de entender as implicações do teste e ter ansiedade por carregar os alelos determinantes de doença celíaca, mas não necessariamente desenvolver o agravo (43).

Portanto, pesquisas questionam a recomendação da ESPGHAN de realizar teste de HLA-DQ2/DQ8 como primeira linha em indivíduos com DM1 assintomáticos, sendo que o teste positivo ainda necessitará de avaliação diagnóstica para excluir ou confirmar a doença celíaca (39). Esses autores propuseram triagem de anticorpos anual ou bianual seguida



de biópsia em resultados positivos como a forma mais efetiva de diagnosticar doença celíaca em pacientes com DM1 (39).

10. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

10.1. Análise econômica

A população do modelo econômico foi composta de indivíduos com fatores de risco para doença celíaca. Não houve restrição em relação à idade e ao gênero dos indivíduos. O teste avaliado para incorporação foi o exame HLA-DQ2/DQ8. O exame diagnóstico tTG-IgA e biópsia (em associação com exame anatomopatológico) são atualmente disponibilizados pelo SUS.

O desfecho intermediário foi definido pela sensibilidade e especificidade dos exames diagnósticos. A biópsia permanece o padrão ouro para o diagnóstico laboratorial da doença celíaca. Ademais, foi utilizado como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life year* - QALY), o qual é rotineiramente usado como uma medida resumida do resultado de saúde para avaliação econômica (62–64).

O modelo escolhido compreende duas partes complementares, sendo a primeira uma árvore de decisão para avaliar a sensibilidade e especificidade dos testes e a segunda é um modelo de Markov que visa acompanhar os pacientes após a realização do exame diagnóstico. A árvore de decisão é um modelo que fornece uma estrutura lógica para uma decisão e possíveis eventos à medida que desdobrar-se ao longo do tempo (65,66). Nesse sentido trata-se do modelo ideal para avaliar exames diagnósticos, pois uma vez realizado o diagnóstico positivo ou negativo o paciente não retorna ao período anterior. Após a realização do exame diagnóstico foram criados quatro modelos de Markov, sendo um para os diagnosticados como verdadeiro positivo, falso positivo, verdadeiro negativo e falso negativo. Desta forma os modelos de árvore de decisão e Markov foram consolidados e fazem parte de um modelo único capaz de acompanhar a evolução dos pacientes após a realização de exame diagnóstico.

Foi considerado como horizonte temporal de dez anos, período considerado suficiente para diagnóstico tardio de pacientes com doença celíaca. O tempo médio de diagnóstico tardio é de seis anos, mas pode variar de dois a dez anos, conforme dados consolidados por Hershcovici e colaboradores (67) de acompanhamentos realizados nos EUA e Reino Unido. Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e efetividade.

A efetividade do diagnóstico para doença celíaca considerou a sensibilidade, especificidade e prevalência desta patologia no grupo de risco, de modo a calcular a probabilidade do teste negativo¹, probabilidade do teste positivo², probabilidade de falso

¹ ((prevalência*(1-sensibilidade))+((1-prevalência)*especificidade))

² ((prevalência*sensibilidade)+((1-prevalência)*(1-especificidade)))

negativo³, probabilidade do falso positivo⁴, probabilidade do verdadeiro negativo⁵ e probabilidade do verdadeiro positivo⁶. Foi utilizado como probabilidade de transição para probabilidade de morte, probabilidade de morte em pacientes com eventos adversos, ocorrência de eventos adversos, deficiência de ferro e síndrome do cólon irritável, as probabilidades estão apresentadas conforme à duração do ciclo (um ano). Vale ressaltar que o estudo elaborado por Shomaf e colaboradores (68) foi utilizado por comparar os resultados de tTG-IgA e biopsia (dados que não foram possíveis de ser acessados pela revisão sistemática). Os dados de sensibilidade e especificidade da biopsia foram considerados com base em presunção dos autores considerado ser o exame padrão outro, os valores aqui utilizados também podem ser verificados em outro estudo de custo-efetividade nesta população (69). A prevalência de doença celíaca na população avaliada foi considerada de 20% (69), para a análise de sensibilidade esta variabilidade foi estimada em uma alteração em 30% conforme premissa dos autores do estudo.

A probabilidade de mortalidade da população geral foi calculada considerando os dados do *Global Health Data Exchange* referente ao ano de 2019 mediante o calculado da população estimada do Brasil e as mortes no respectivo ano, considerando os intervalos de confiança inferiores e superiores (70). A probabilidade de mortalidade em pacientes com sintomas foi extraída do DATASUS e sintetizada por meio do TABWIN (71) referente ao ano de 2019, na qual foram considerados os dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) para pacientes com o CID-10 k90.0 (doença celíaca) e como procedimento realizado tratamento de outras doenças do aparelho digestivo (Código Sigtap: 03.03.07.010-2), assim foi considerado a prevalência de óbitos frente ao total de internações do respectivo procedimento, para a análise de sensibilidade deste foi adotado uma variação de 10% considerando pressuposto dos pesquisadores. Os dados de mortalidade foram extraídos do ano de 2019, evitando potenciais vieses na mortalidade devido a pandemia de SARS-Cov-2 e que teve seu primeiro caso no Brasil no ano de 2020 (72).

A probabilidade da presença de sintomas em pacientes falsos negativos (dados referentes a Finlândia), a deficiência de ferro, a síndrome do cólon irritável e o diagnóstico tardio foram baseados em dados consolidados por Hershcovici e colaboradores (67), que realizaram um modelo de custo-efetividade para Israel. Para a análise de sensibilidade da presença de sintomas em pacientes falsos negativos para a análise de sensibilidade deste foi adotado uma variação de 10 % considerando premissa

³ $(\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) / ((\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) + ((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}))$

⁴ $((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})) / ((\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + ((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})))$

⁵ $((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}) / ((\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) + ((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}))$

⁶ $(\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) / ((\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + ((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})))$



dos pesquisados. A utilização dos dados deste modelo se justifica devido à ausência de dados atuais no contexto do SUS.

Devido à ausência de valores de qualidade de vida considerando o contexto brasileiro dos pacientes em tratamento e em período pré-tratamento, o valor da utility foi definido como com base em dados de um estudo elaborado por Norström e colaboradores no qual foi identificado um utility de 0,66 (DP: 0,0281) para o período pré-tratamento e de 0,86 (DP: 0,102) para o período em tratamento(73). O referido estudo foi realizado na Suíça e teve como objetivo determinar como o atraso no diagnóstico da doença celíaca nas últimas décadas e como isso afeta a carga de doença em termos de qualidade de vida relacionada a saúde. A perspectiva adotada foi a do SUS.

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde. Durante a análise de sensibilidade probabilística serão apresentados diferentes limiares de disposição visando a apresentação cenários possíveis, os quais não serão considerados para as conclusões deste relatório.

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores utilizados neste relatório estão em real. O custo direto relacionado a consultas, exames de imagem e laboratoriais apresentaram como referência os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP).

Foram considerados exames complementares necessários para o estadiamento da doença. Após o diagnóstico confirmatório de doença celíaca, o paciente deve ser acompanhado por médico e nutricionista a cada seis meses no primeiro ano e anualmente após o primeiro ano. Ao diagnóstico de doença celíaca, devem ser solicitados hemograma completo e dosagens séricas de ferritina, vitamina B12, TSH, TGO, TGP, cálcio, fósforo e T4.

Fora premissas da presente análise: os pacientes não seriam submetidos a demais tratamentos adjuvantes; as probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas; para a realização da biópsia, o paciente não pode estar realizando a dieta livre glúten.

A análise demonstrou que a realização do exame diagnóstico de tTG-IgA associado à biópsia apresentou o menor custo (R\$ 138,07) e maior efetividade (9,47 QALY). Os demais exames diagnósticos apresentaram maior custo e menor efetividade (*Figura 4*).

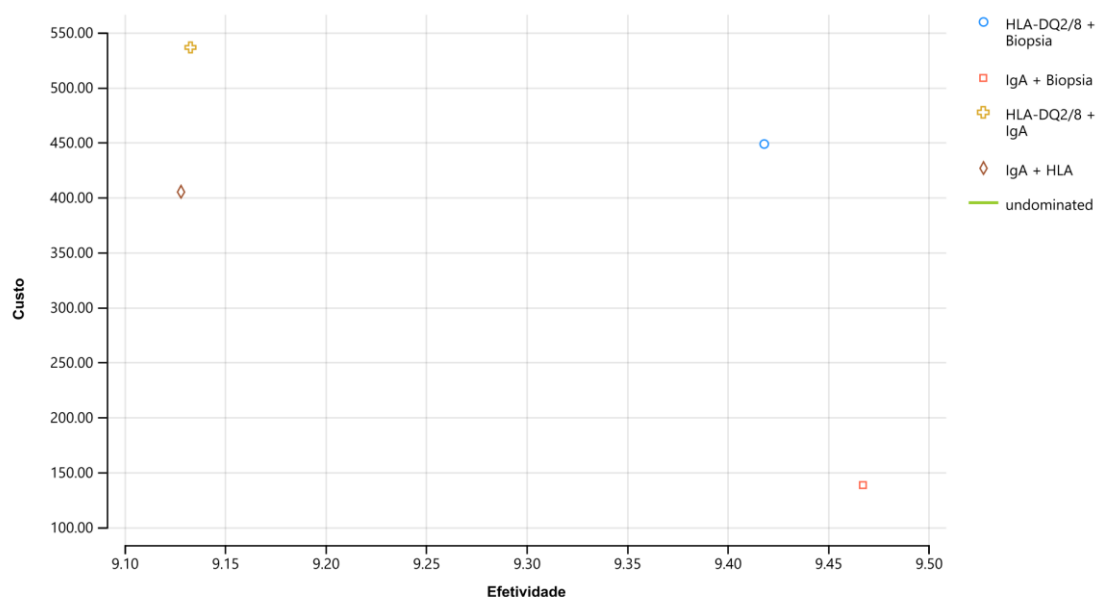


Figura 4: Análise de custo-efetividade – QALY.

A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao tTG-IgA associado à Biopsia os demais exames diagnósticos apresentaram razão de custo-efetividade (RCEI) negativa devido a maior custo e menor efetividade. O **Quadro 11** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os exames diagnósticos avaliados.

Quadro 11: Análise de custo-efetividade – QALY.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
IgA + Biopsia	138,07		9,47			14,58	Não dominado
IgA + HLA	404,85	266,78	9,13	-0,34	-786,11	44,35	Dominado
HLA-DQ2/8 + Biopsia	448,42	310,35	9,42	-0,05	-6.321,57	47,61	Dominado
HLA-DQ2/8 + IgA	536,45	398,38	9,13	-0,33	-1.190,55	58,74	Dominado

O diagrama de tornado para efetividade demonstrou que prevalência da doença celíaca e a sensibilidade do tTG-IgA foram as variáveis que mais impactaram no modelo. Diagrama de tornado para custo demonstrou que a prevalência de doença celíaca,

especificidade da biópsia e do IgA foram as variáveis que mais impactaram no modelo. A simulação de Monte Carlo demonstrou que após 10.000 alterações das variáveis o diagnóstico realizado por tTG-IgA associado à biópsia foi a melhor terapia de escolha.

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que do exame diagnóstico de tTG-IgA associado à biópsia apresentou o menor custo (R\$ 139,03) e maior efetividade (9,47 QALY). Os demais exames diagnósticos apresentaram maior custo e menor efetividade.

A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao tTG-IgA associado à biópsia os demais exames diagnósticos apresentaram RCEI negativa devido a maior custo e menor efetividade. O **quadro abaixo** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 12: Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade de	Efetividade de Incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
IgA + Biópsia	139,03		9,47			14,68	Não dominado
IgA + HLA	394,95	255,92	9,14	-0,34	-759,08	43,23	Dominado
HLA-DQ2/8 + Biópsia	448,98	309,95	9,41	-0,07	-4.740,06	47,72	Dominado
HLA-DQ2/8 + IgA	528,32	389,29	9,12	-0,35	-1.102,78	57,93	Dominado

A análise de custo-efetividade, para anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que, ao comparar com o exame diagnóstico atualmente disponíveis no SUS (tTG-IgA associado a biópsia), a adição do HLA DQ2/8 apresenta maior custo e menor efetividade. Desta forma, considerando o contexto do SUS, a adição do HLA DQ2/8 não irá promover melhora da qualidade de vida destes pacientes, assim como não será reduzido nenhum custo além do atualmente disponível.

10.2. Impacto orçamentário

Foi realizada análise, na perspectiva do SUS, para estimar o impacto orçamentário com a incorporação do teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8, comparado a biópsia duodenal ou a testagem de tTG-IgA. Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027), com estimativas de impacto orçamentário ano a ano.

Para estimar o valor do exame HLA-DQ2 e HLA-DQ8, foram identificados os códigos do Catálogo de Serviços (CATSER) para extração dos registros de compras públicas de dados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, por meio do DW SIASG Comprasnet. Nesse sentido, foram localizadas duas compras governamentais, referentes aos anos de 2013 e 2016. Esses registros compreendem a aquisição total de 14 exames de HLA-DQ2 e DQ8, onde foi considerado o menor preço praticado. Os valores considerados estão na Tabela 3.

Tabela 3: Valores considerados para os exames de HLA, IgA, Biópsia e Anatomopatológico e as respectivas fontes.

Variável	Valor	Fonte
HLA	R\$ 216,66	Menor preço praticado nas compras encontradas no SIASG*.
IgA	R\$ 18,55	SIGTAP - 2020**
Biópsia	R\$ 48,16	SIGTAP - 2020**
Anatomopatológico	R\$ 40,78	SIGTAP - 2020**

*Extração dos registros de compras públicas do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, por meio do DW SIASG Comprasnet, realizada dia 02/10/2020.

**Os valores do SIGTAP foram consultados em 17/08/2021.

O método utilizado para a estimativa da população foi por dados epidemiológicos, por meio da projeção populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sobre a estimativa populacional, aplicou-se a prevalência global de doença celíaca, e, em um dos cenários, a prevalência de brasileiros que reportaram ter alguma reação adversa ao glúten.

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram construídos três cenários: o primeiro cenário considera que o teste de HLA para DC seja adicionado a biópsia, o segundo considera que o teste de HLA para DC seja adicionado ao TTG-IgA, e o terceiro considera que podem ser realizados os três exames. Assim, tem-se:

- Cenário1: Biópsia-HLA, considerando que o teste de HLA para DC seja alternativo à biópsia.
 - Base do cenário 1: Biópsia;
 - Cenário 1 alternativo: Biópsia + HLA.
- Cenário 2: IgA-HLA, considerando que o teste de HLA para DC seja alternativo ao TTG-IgA.

- Base do cenário 1: TTG-IgA;
- Cenário 2 alternativo: TTG-IgA + HLA.
- Cenário 3: IgA-HLA-Biópsia, considerando o uso dos três testes disponíveis.
- Base do cenário 3: TTG-IgA + Biópsia;
- Cenário 3 alternativo: TTG-IgA + HLA + Biópsia.

Considerando o cenário 1 biópsia + HLA, o primeiro ano de incorporação com o *market share* de 30%, o impacto orçamentário incremental é de R\$ 70.336.941,98 e no final do quinto ano, R\$ 215.999.956,79. O total acumulado em cinco anos é de R\$ 713.891.828,43 (**Tabela 4**).

Tabela 4: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 1 biópsia + HLA, considerando o *market share* inicial de 30%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário incremental
	Biópsia	Biópsia + HLA	
2023	R\$ 98.324.558,96	R\$ 168.661.500,95	R\$ 70.336.941,98
2024	R\$ 91.892.448,05	R\$ 198.045.622,89	R\$ 106.153.174,84
2025	R\$ 85.347.752,49	R\$ 227.735.937,50	R\$ 142.388.185,01
2026	R\$ 78.695.301,98	R\$ 257.708.871,79	R\$ 179.013.569,80
2027	R\$ 71.940.168,38	R\$ 287.940.125,18	R\$ 215.999.956,79
Total acumulado em 5 anos			R\$ 713.891.828,43

No primeiro ano de incorporação do HLA, no cenário 2 ttg-IgA + HLA, com *market share* de 30%, o impacto orçamentário incremental é de R\$ 112.078.940,76 e no final do quinto ano, R\$ 215.999.956,79. O total acumulado em cinco anos é de R\$ R\$ 818.908.921,71 (**Tabela 5**).

Tabela 5: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 2 IgA + HLA considerando o *market share* inicial de 30%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário incremental
	IgA	IgA + HLA	
2023	R\$ 25.276.061,10	R\$ 137.355.001,86	R\$ 112.078.940,76
2024	R\$ 23.622.573,61	R\$ 161.284.921,27	R\$ 137.662.347,66
2025	R\$ 21.940.144,25	R\$ 185.464.198,67	R\$ 163.524.054,43
2026	R\$ 20.230.014,58	R\$ 209.873.636,64	R\$ 189.643.622,06
2027	R\$ 18.493.488,41	R\$ 234.493.445,20	R\$ 215.999.956,79
Total acumulado em 5 anos			R\$ 818.908.921,71

No primeiro ano de incorporação do cenário 3 ttg-IgA + HLA + Biópsia, com o *market share* de 30%, o impacto orçamentário incremental ao final do primeiro ano é de R\$ 55.893.478,50 e no final do quinto ano, R\$ 215.999.956,79. O total acumulado em cinco anos é de R\$ 677.554.072,79 (**Tabela 6**).

Tabela 6: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 3 IgA + HLA + biópsia considerando o *market share* inicial de 30%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário incremental
	Biópsia	Biópsia + HLA	
2023	R\$ 123.600.620,06	R\$ 179.494.098,56	R\$ 55.893.478,50
2024	R\$ 115.515.021,66	R\$ 210.765.470,22	R\$ 95.250.448,56
2025	R\$ 107.287.896,74	R\$ 242.362.700,34	R\$ 135.074.803,59
2026	R\$ 98.925.316,56	R\$ 274.260.701,90	R\$ 175.335.385,34
2027	R\$ 90.433.656,79	R\$ 306.433.613,59	R\$ 215.999.956,79
Total acumulado em 5 anos			R\$ 677.554.072,79

No primeiro ano de incorporação do cenário 4 ttg-IgA + HLA + Biópsia considerando especificamente a população que relata ter reações adversas ao glúten, e que, portanto, seriam elegíveis para fazer o teste de diagnóstico, com o *market share* de 30%, o impacto orçamentário incremental ao final do primeiro ano é de R\$ 624.764.881,91 e no final do quinto ano, R\$ 2.414.399.517,04. O total acumulado em cinco anos é de R\$ 7.573.548.858,03 (**Tabela 7**).

Tabela 7: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 4 IgA + HLA + biópsia considerando o market share inicial de 30%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
	Biópsia	Biópsia + HLA	incremental
2023	R\$ 1.381.580.264,21	R\$ 2.006.345.146,11	R\$ 624.764.881,91
2024	R\$ 1.291.201.242,07	R\$ 2.355.889.589,32	R\$ 1.064.688.347,26
2025	R\$ 1.199.240.268,01	R\$ 2.709.076.405,97	R\$ 1.509.836.137,96
2026	R\$ 1.105.765.205,10	R\$ 3.065.625.178,97	R\$ 1.959.859.973,87
2027	R\$ 1.010.847.319,26	R\$ 3.425.246.836,30	R\$ 2.414.399.517,04
Total acumulado em 5 anos			R\$ 7.573.548.858,03

11. ACEITABILIDADE

Em estudo de coorte que acompanhou crianças desde o nascimento, os resultados de HLA positivos não influenciou a qualidade de vida dos pacientes (74). As famílias apoiavam o teste de HLA para determinar risco genético, e os pesquisadores destacaram que grande parte interpretavam erroneamente os resultados (39,74).

Se o paciente for diagnosticado com doença celíaca, a recomendação é que ele inicie a dieta isenta de glúten, a qual melhora a qualidade de vida dos pacientes. Uma vez tratados, eles perdem menos dias de trabalho e escola e pagam mais caro pela comida sem glúten (46). Entretanto, se o paciente era assintomático e foi identificado por triagem, a dieta restritiva pode se tornar um fardo, além de o paciente questionar o benefício de seu diagnóstico (31).

Na perspectiva da sociedade, o paciente com doença celíaca diagnosticada custa mais do que alguém sem o agravo, primariamente pelos custos ambulatoriais (46). Contudo, o paciente diagnosticado custa menos do que aquele não diagnosticado, pois os custos em saúde diminuem após o diagnóstico (46).

Por fim, a genotipagem de HLA-DQ2/DQ8 não é tipicamente usada no diagnóstico inicial de rotina da doença celíaca, mas pode ser usado para excluir a sua possibilidade (46). Além disso, a genotipagem pode confirmar diagnósticos pediátricos, auxiliar quando os resultados da sorologia ou da biópsia são inconclusivos, além de evitar a dieta isenta de glúten quando não for necessária (46).

12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

No que se refere à implementação, existem algumas possibilidades para triagem e diagnóstico de doença celíaca. Uma abordagem seria restringir a genotipagem de HLA

para pacientes com concentrações intermediárias de anticorpos (35,75). Concentrações séricas de tTG-IgA >20U/ml, principalmente acima de 50 U/ml foram preditivos de doença celíaca (43). Abaixo de tais concentrações, é necessário utilizar outros testes diagnósticos de modo a não submeter pacientes a biópsias de forma desnecessária (43).

Uma particularidade brasileira seria o alto grau de miscigenação da população, o que poderia confundir o resultado da genotipagem. Um estudo no sul do país encontrou frequência de 8,9% de pessoas com doença celíaca e resultado negativo para HLA-DQ2/DQ8 (76), e, portanto, recomendou-se incluir na triagem também os alelos DQ2.2 e DQ7, de forma a melhorar a acurácia do diagnóstico (53).

Outra estratégia de triagem em larga escala poderia iniciar com a genotipagem de HLA, de forma a selecionar indivíduos com risco genético, e introduzir a testagem serial de tTG-IgA (31). A questão da necessidade de testagem seriada ou periódica foi abordada também por outros estudos, pois, uma vez que é determinado quais haplótipos o indivíduo carrega, existe um gradiente de risco de desenvolver doença celíaca (31). Dessa forma, a triagem sorológica poderia ser restrita a portadores dos alelos HLA-DQ2/DQ8 mas deveria ser repetida ao longo do tempo. Sugeriu-se iniciar a partir dos 18 meses até os seis ou nove anos de idade, com acompanhamento clínico e sorológico anual ou bianual (31,32).

De toda forma, ao agregar no triagem e diagnóstico de doença celíaca, seria factível evitar as consequências da doença não tratada, além de gastos com testes complementares não relacionados e sofrimento ao paciente e sua família(32).

13. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas principais agências de ATS internacionais sobre as recomendações a respeito do teste genético HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca.

A agência inglesa *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE) recomenda a realização do teste genético em casos específicos, como em crianças que não fizeram biópsia, ou em pessoas que possuem ingestão limitada de glúten e escolheram não realizar o teste de desafio do glúten.

A agência australiana *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) define que o diagnóstico de doença celíaca deve ser confirmado por uma nova biópsia do intestino delgado, após pelo menos seis meses com dieta sem glúten. Para o PBAC, a determinação do fenótipo HLA, como investigações adicionais, possuem pouco valor no diagnóstico ou rastreamento devido à sua frequência na população em geral, apesar da forte associação do haplótipo HLA-B8, DR3, DQ2 / DQ8 com doença celíaca.

Não foram encontradas recomendações para o teste genético HLA-DQ2 e HLA-DQ8 no diagnóstico de doença celíaca na *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), *Scottish*

Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), American Society for Nutrition (ASN), Haute Autorité de santé (HAS) e Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos incluídos na presente revisão sistemática apresentam alto risco de viés e viés incerto em vários domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2, além disso, estes foram classificados como baixa qualidade da evidência o que fornece uma incerteza nos achados da presente revisão sistemática.

Os resultados obtidos na presente revisão sistemática sugerem que o teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8 apresenta uma alta sensibilidade e uma baixa especificidade no diagnóstico da doença celíaca, sendo considerado inferior aos testes padrões (Biópsia e IgA) no diagnóstico da doença celíaca, portanto não se sugere uma substituição dos dois testes diagnósticos já utilizados no SUS (sorologia anticorpo anti-transglutaminase IgA e biópsia duodenal), visto que esses possuem maior acurácia diagnóstica para esta condição de saúde.

As estimativas de impacto orçamentário, considerando o *market share* inicial de 30% e 50%, apresenta no cenário 1 (biópsia + HLA) um total acumulado de cinco anos que varia de R\$ 120.060,76 a R\$ 257.113,77; no cenário 2 (TTG-IgA + HLA) um total acumulado de cinco anos que varia de R\$ 144.358,27 a R\$ 232.507,94; e por fim, no cenário 3 (TTG-IgA + HLA + biópsia) um total acumulado de cinco anos que varia de R\$ 113.657,59 a R\$ 263.598,18.

Foram realizadas buscas nas principais agências de ATS internacionais sobre as recomendações a respeito do teste genético HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca, onde a agência inglesa *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE) recomenda a realização do teste genético em casos específicos, e a agência australiana *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) define que o diagnóstico de doença celíaca deve ser confirmado por uma nova biópsia do intestino delgado, após pelo menos seis meses com dieta sem glúten. Adicionalmente, não foram encontradas recomendações na *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *American Society for Nutrition* (ASN), *Haute Autorité de santé* (HAS) e *Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG).

A análise de custo-efetividade, para anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que ao comparar com o exame diagnóstico atualmente disponíveis no SUS (TTG-IgA associado a biópsia), de uma forma geral, a adição do HLA DQ2/8 apresenta maior custo e menor efetividade. Assim, a adição do HLA DQ2/8 provavelmente não irá promover melhora da qualidade de vida destes pacientes ou redução de custo além do atualmente disponível.

A avaliação do impacto orçamentário, no cenário Biópsia *versus* Biópsia +HLA, considerando-se o *market share* de 30% a 50%, o impacto incremental foi de R\$ 120.060,76 ao final dos cinco anos. No cenário TTG-IgA *versus* TTG-IgA + HLA, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 144.358,27 no final dos cinco anos. No cenário [TTG-IgA + biópsia] *versus* [IgA + Biópsia + HLA], o impacto incremental em cinco anos foi de R\$ 113.657,59.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

As evidências científicas e econômicas foram apresentadas no dia 05 de outubro de 2022, por ocasião da 113ª Reunião Ordinária da Conitec. Então, a recomendação preliminar foi desfavorável à incorporação do teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8, uma vez que o teste não fornece diagnóstico conclusivo, além de representar grande impacto orçamentário em cinco anos.

16. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº78 foi publicada no Diário Oficial da União em 07 de novembro de 2022, com início em 08 de novembro de 2022 e término em 28 de novembro de 2022. Foram recebidas 46 contribuições, sendo 25 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 21 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec, além de outros aspectos.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com a tecnologia em análise; e a experiência prévia do participante com outros testes diagnósticos para a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização de ideias centrais, e c) discussão acerca

das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

16.1. Contribuições técnico científicas

Todas as contribuições de cunho técnico-científico foram analisadas. No total, 24 expressaram que o teste de genotipagem HLA DQ2/DQ8 deve ser incorporado ao SUS e 1 participante não tinha opinião formada.

Perfil dos participantes

Todos os participantes se manifestaram como pessoa física (100%), a maioria era do sexo feminino (96%), cor branca (88%), entre 25 a 39 anos de idade e residentes do Nordeste (40%) ou do Sul (40%). O perfil dos participantes está pormenorizado nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8: Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº78/2022, de acordo com origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	25 (100%)
Paciente	17 (68%)
Familiar, amigo ou cuidados de paciente	3 (12%)
Profissional de saúde	3 (12%)
Interessado no tema	2 (8%)
Pessoa jurídica	0 (0%)
Empresa	0 (0%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0%)
Sociedade médica	0 (0%)
Organização da Sociedade Civil	0 (0%)

Tabela 9: Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 75/2022, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	25 (100%)
Feminino	24 (96%)
Masculino	1 (4%)
Cor ou Etnia	25 (100%)

<i>Amarelo</i>	1 (4%)
<i>Branco</i>	22 (88%)
<i>Indígena</i>	0 (0%)
<i>Pardo</i>	2 (8%)
<i>Preto</i>	0 (0%)
<i>Faixa etária</i>	25 (100%)
<i>Menor de 18 anos</i>	0 (0%)
<i>18 a 24 anos</i>	1 (4%)
<i>25 a 39 anos</i>	11 (44%)
<i>40 a 59 anos</i>	9 (36%)
<i>60 anos ou mais</i>	4 (16%)
<i>Regiões brasileiras</i>	25 (100%)
<i>Norte</i>	3 (12%)
<i>Nordeste</i>	10 (40%)
<i>Sul</i>	10 (40%)
<i>Sudeste</i>	2 (8%)
<i>Centro-oeste</i>	0 (0%)

Posição de pessoas físicas

Uma das contribuições trouxe uma pequena pesquisa de opinião de pacientes, com 118 respostas, para a pergunta “Saber qual gene tem da sequência HLA DQ2/DQ8 deveria ser obrigatório como saber quem é seu pai?”. As respostas estão descritas abaixo.

- HLA DQ2: 65 (56%);
- HLA DQ3: 0 (1%);
- HLA DQ4: 2 (1%);
- HLA DQ5: 1 (1%);
- HLA DQ6: 2 (1%);
- HLA DQ7: 9 (6%);
- HLA DQ8: 39 (33%);

Outras contribuições estão descritas no quadro abaixo.

Quadro 13 - Contribuições da consulta pública.

Tema	Contribuição	Consideração do Nats
Familiares de 1º grau	“A pesquisa de genotipagem HLA DQ2/DQ8 nos parentes de 1º grau de pessoas com DC é muito importante pois fica claro quem deve ser monitorado periodicamente com exames sorológicos para que o diagnóstico precoce ocorra e evite o adoecimento com sequelas irreversíveis para saúde.” “No próprio PCDT está previsto investigação dos parentes de 1º grau de celíacos.” “Esse exame deve estar disponível a todos os parentes de 1º grau do celíaco diagnosticado, com fluxo específico de acesso.” “Tenho histórico de doença celíaca na família que só foi descoberto em estágio avançado, e só descobri minha patologia e da minha filha após inúmeros sintomas e problemas menosprezados pela falta de exame.” “Como médico Gastroenterologista e especialista em Doença Celíaca, sei da importância do exame para situações como rastreio de filhos de celíacos, dúvida diagnóstica e pessoa que excluiu glúten da dieta antes do diagnóstico de celíaca.”	O relatório de avaliação considerou indivíduos com fatores de risco para doença celíaca, incluindo parentes de primeiro grau de pessoas com DC. Logo, a recomendação preliminar da Conitec foi desfavorável considerando evidência clínica e econômica abrangendo essa população.
Acesso	“Economia no número de exames e consultas periódicas de parentes de 1º grau de celíacos após triagem com exames genéticos, evidenciando quem precisa ou não de monitoramento ao longo da vida.” “No momento ainda é muito difícil ter acesso a exames clínicos para o diagnóstico de doença celíaca tanto rede privada quanto pública.” “Muitos não tem condições de pagar. A doença é de pouco conhecimento de um modo geral, é preciso facilitar o acesso para o diagnóstico.”	A recomendação inicial foi desfavorável à incorporação do teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8, por não fornecer diagnóstico conclusivo e ter grande impacto orçamentário em cinco anos. Isto é, ao comparar com o exame diagnóstico atualmente disponíveis no SUS (tTG-IgA associado a biopsia), a adição do HLA DQ2/8 não irá promover melhora da qualidade de

	“Quando o diagnóstico é feito precocemente, o paciente recebe logo o tratamento e melhora, portanto onera menos o sistema, com menos exames, menos idas ao serviço de saúde e usa menos remédios. O governo pode estimular laboratórios diferentes a realizarem o exame e diminuïrem o valor deste.” “Como 10% são as chances de meus parentes de 1º grau possa ter DC, eles não fazem o teste pois não tem condição financeira. Se tiver no SUS seria uma grande conquista da saúde, financeiramente falando.” “Esse exame é muito caro, pesquisando em minha cidade, teve laboratório que chegou a cobrar mais de R\$ 1200 reais para esse exame, por ser uma doença genética, todos da família teriam que fazê-lo, o que o inviabiliza uma vez que muitas famílias não teriam essa condição. Prejudicando seu diagnóstico. Por ser um exame caro muitas famílias não teriam condições de fazê-lo.” “Muitas pessoas celíacas demoram para receberem o diagnóstico pois sua renda familiar não comporta fazer todos os exames necessários para descoberta da doença.”	vida destes pacientes, assim como não será reduzido nenhum custo além do atualmente disponível.
Falta de conhecimento de profissionais sobre o assunto	“Gostaria de ressaltar a necessidade de médicos profissionais com uma base sobre doença celíaca, intolerância, intestino irritável e muito mais, pois são raros os profissionais que se atentam ao tema.” “Esse é um dos inúmeros exames que podem detectar a doença celíaca, que é uma grave doença autoimune e que é pouco conhecida entre os brasileiros. Nos seus casos mais graves pode desenvolver até câncer. Então é uma doença para ser investigada e divulgada.”	Um dos objetivos dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) é nortear as melhores práticas a serem seguidas por profissionais de saúde e gestores.

Posição da Associação de Pacientes

A Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil (FENACELBRA) se manifestou a favor da incorporação dos testes genéticos HLA DQ2/DQ8 em situações específicas, citando as Diretrizes da World Gastroenterology Organisation. Segundo a contribuição, essas diretrizes consideram os valores do diagnóstico, acesso em regiões remotas e a

diminuição de exames invasivos desnecessários. A contribuição reitera que os testes de HLA DQ2/ DQ8 não devem ser usados para o diagnóstico de doença celíaca sem a dosagem de anticorpos e endoscopia com biópsia de duodeno. A médica, que representou a associação, cita como indicação à genotipagem de HLA DQ2/DQ8:

1. A necessidade de excluir a possibilidade de doença celíaca;
2. Para pessoas com outras doenças autoimunes e distúrbios genéticos com predisposição para doença celíaca, como diabetes melitus tipo I, tireoidite de Hashimoto e síndrome de Down.
3. Para pacientes em dieta isenta de glúten e sem diagnóstico, que vão iniciar desafio de dieta com glúten, o que poderia adoecê-los.
4. Para pacientes com sintomas e biópsia negativa, antes que se peça nova biópsia, revisão de laudo anatomopatológico ou investigação de novas patologias.
5. Para pacientes que não dispõe de endoscopia digestiva alta em sua região, pois, se a genotipagem for negativa, não haverá necessidade de realização da endoscopia.
6. Para familiares de primeiro grau, pois a genotipagem poderia excluir a possibilidade de doença celíaca e prevenir continuidade de investigação.

16.2. Contribuições de experiência ou opinião

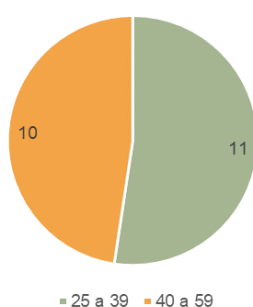
Todos os participantes afirmaram serem favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS, discordando da decisão preliminar da Conitec. Os respondentes que se posicionaram a favor da incorporação do teste de genotipagem levantaram argumentos, principalmente, relacionados à importância dele para facilitar o diagnóstico da doença celíaca e, como consequência, ampliar as informações e conhecimento sobre essa condição de saúde, uma vez que vários dos portadores dela sequer têm conhecimento. Em relação à experiência com o teste, os participantes indicaram principalmente a sua relevância para um diagnóstico rápido e preciso da doença celíaca, contudo, ele é inacessível por ser de alto custo. A experiência com outras tecnologias inclui a realização de outros procedimentos como endoscopia e biópsia. Não houve indicação de diferenças quanto à acurácia do diagnóstico entre o procedimento em avaliação e aqueles com os quais os respondentes tiveram experiências prévias. Percebe-se que também os outros procedimentos em comento auxiliam no diagnóstico assertivo, com facilidade de acesso e que contribuem para a melhora dos sintomas, uma vez descoberta a doença.

Na análise qualitativa de dados de contribuições de experiência e opinião da CP nº 78/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de análise de conteúdo por meio de codificação e categorização temática. O tratamento dos dados e a operacionalização da análise foram feitos com o auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

A síntese dessa análise pode ser encontrada na Figura 2, ao final do relatório. A síntese oferece um panorama das principais categorias temáticas construídas a partir da análise das contribuições do formulário de experiência e opinião nesta consulta pública.

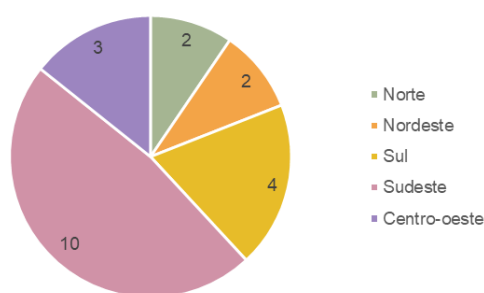
A Consulta Pública nº 78/2022, aberta entre 08 e 28 de novembro de 2022, recebeu 21 respostas de experiência e opinião. Todas as contribuições enviadas foram feitas por pessoa física, entre elas 12 são pacientes, 05 são familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 03 são interessados no tema e 01 é profissional de saúde. A maior parte das contribuições foi enviada por pessoas do sexo feminino (n=16), com idade entre 25 e 39 anos (n=11), da região sudeste (n=10) e a maioria de pessoas brancas (n=17).

Gráfico 1 – Composição etária



Fonte: Conitec, 2022

Gráfico 2 – Composição regional



Fonte: Conitec, 2022

Dos 21 participantes na consulta pública, todos se manifestaram favoráveis à incorporação do teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 para diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco. Portanto, todos os participantes discordaram da decisão preliminar da Conitec.

A consulta de experiência e opinião foi conduzida a partir de três dimensões temáticas centrais presentes na estrutura das questões do formulário, quais sejam: 1) opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com o medicamento avaliado e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Com relação à primeira dimensão, os respondentes indicaram terem opinião favorável à incorporação do procedimento, levantando argumentos, principalmente, relacionados à importância dele para facilitar o diagnóstico da doença celíaca e, como consequência, ampliar as informações e conhecimento sobre a condição de saúde, uma vez que vários dos portadores da doença sequer têm conhecimento sobre ela. Além disso, os respondentes também indicaram que o procedimento pode ajudar a salvar vidas, já que a doença celíaca pode ter consequências fatais.

Quadro 14 - Trechos ilustrativos de contribuições acerca de opinião sobre a incorporação da tecnologia.

Opinião sobre a incorporação	Trechos ilustrativos
Diagnóstico	"Há outras doenças relacionadas que podem ser identificadas pelos genes em questão. Além disso, há pessoas que negativamente anticorpos e têm biópsia positiva, o que confunde o diagnóstico. Acredito que o teste genético pode ajudar a clarear o diagnóstico." (Paciente) "Existe uma carência de profissionais especialistas na doença. Quando começam os sintomas, muitas vezes o diagnóstico é muito demorado ou nem "fecha" por confundir-se com sintomas de outras doenças. Sei disso por experiência própria, Quanto mais mecanismos para detecção precoce, melhor. " (Paciente)
Custo	"Acho muito importante porque o diagnóstico é muito tardio tanto por falta de conhecimento dos profissionais do SUS quanto pelo valor dos exames que os pacientes não têm condições [de pagar]." (Paciente)

Na segunda dimensão, experiência com o procedimento em avaliação, foram identificadas referências tanto a efeitos positivos quanto a negativos. Com relação aos efeitos positivos, foram apontados: a acurácia do diagnóstico; a facilidade de acesso; e a melhora na qualidade de vida dos pacientes, uma vez detectada a doença. Quanto aos efeitos negativos, referem-se à dificuldade de encontrar o teste de genotipagem por um preço.

Vale apontar que um elemento central nas contribuições se refere não à experiência dos pacientes com o procedimento, mas sim com a percepção deles de que os profissionais de saúde, de modo geral, têm pouco conhecimento sobre a doença celíaca. Com isso, independente do procedimento de diagnóstico, é preciso que haja um processo de informação e conscientização maior sobre a doença para que esta passe a ser uma possibilidade a ser avaliada quando encontrados os sintomas característicos.

Quadro 15 - Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com a tecnologia em avaliação.

Experiência com o procedimento		Trechos ilustrativos
Efeitos positivos	Diagnóstico	"Maior possibilidade e facilidade de diagnóstico da doença celíaca." (Paciente) "Meus filhos foram e são acompanhados com rastreio periódicos. Pude saber se introduzia glúten ou não na infância." (Paciente)
	Facilidade	"Um exame simples de sangue sem nenhuma complicação na rede privada." (Paciente)
	Qualidade de vida	"Gostaria de ter feito para evitar anos de sofrimento esperando as vilosidades do meu intestino estragarem o suficiente para ter um diagnóstico." (Paciente)
Efeitos negativos	Falta de acesso	"É bem difícil achar um local que faça o teste e o preço também é bem inacessível." (Paciente) "Não tem no SUS, e as pessoas dificilmente têm acesso." (Paciente)
	Diagnóstico inconclusivo	"Resultado conflitante entre laboratórios." (Paciente)

Por fim, quanto à terceira dimensão de análise, experiência com outros procedimentos, foram identificadas menções a efeitos positivos e a efeitos negativos. De modo geral, não foram oferecidas informações que indicassem superioridade em termos de acurácia com o teste de genotipagem quando comparado com os outros procedimentos. Quando se observa os pontos indicados pelos respondentes, percebe-se que também os outros procedimentos em comento auxiliam no diagnóstico assertivo, com facilidade de acesso e que contribuem para a melhora dos sintomas, uma vez descoberta a doença. Com relação aos efeitos negativos, os respondentes indicaram que alguns procedimentos, como a endoscopia, levam mais tempo para detectarem a doença, sendo necessário que haja um grau de lesão maior nos órgãos para se chegar ao diagnóstico, o que compromete a saúde dos pacientes, e o fato de que, por vezes, outros procedimentos levam a diagnósticos inconclusivos.

Quadro 16 - Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com outras tecnologias

Experiência com outros procedimentos		Trechos ilustrativos
Efeitos positivos	Diagnóstico	"Pude descobrir o que me fazia passar tão mal. E pude então entender muita coisa que sentia desde a adolescência e nenhum médico conseguia justificar na época." (Paciente) "Em um exame de sangue consegui detectar a doença celíaca, no entanto, o primeiro diagnóstico veio com o uso de dapsona." (Paciente) "Consegui ter um diagnóstico e, com isso, seguir um tratamento, possibilitando a cura do meu problema." (Profissional de Saúde)
	Facilidade de acesso	Com relação a teste antigliadina: "Para rastreio ou tomada de decisão é mais rápido e prático. Comprei na farmácia." (Paciente)
Efeitos negativos	Detecção da doença em estágio avançado	Com relação a exames de sangue: "Foram meses de angústia e exames "normais" até conseguir algum resultado." (Paciente) Com relação à endoscopia: "É preciso esperar o corpo lesionar todo o intestino para se chegar ao diagnóstico de doença celíaca. Foram anos na espera e com sintomas não tradicionais." (Paciente)
	Diagnóstico inconclusivo	Com relação a exames de sangue e endoscopia: "A maioria foi inconclusiva, levando os médicos a prescrever tratamento para outras condições desnecessárias e que não se aplicavam ao meu caso." (Paciente)

Entre as alternativas de procedimento, foram apontados outros exames de sangue, a endoscopia, biópsia e colonoscopia.

colonoscopia biópsia endoscopia exames sorológicos

Figura 5. Nuvem de palavras de procedimentos alternativos

Fonte: Conitec, 2022

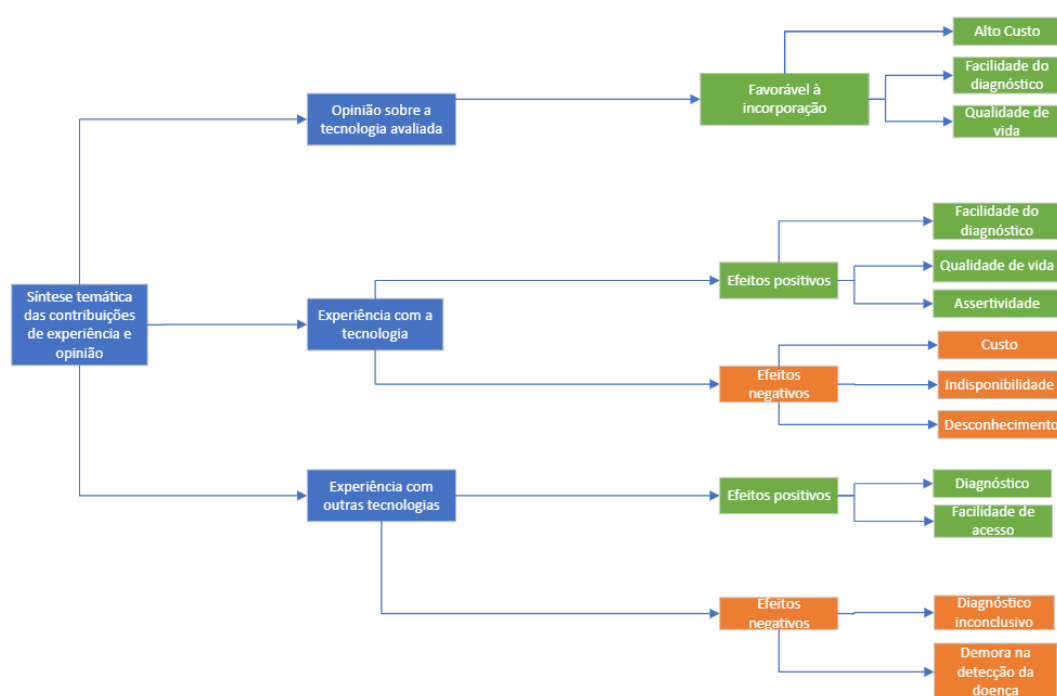


Figura 6. Síntese temática das contribuições de experiência e opinião.

17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

As contribuições da consulta pública foram apresentadas à Conitec por ocasião da 117ª Reunião Ordinária, realizada em 29 de março de 2023. Os membros presentes do Comitê de Produtos e Procedimentos, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8 para diagnóstico da doença celíaca em pacientes com fatores de risco. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação Nº 812 / 2023.

18. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 18, DE 27 DE ABRIL DE 2023

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco.

Ref.: 25000.137024/2022-68, 0033149323

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o teste de genotipagem HLA- DQ2 e/ ou DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

19. REFERÊNCIAS

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52.
2. Mulder CJJ, Cellier C. Coeliac disease: Changing views. Vol. 19, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. 2005.
3. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in Celiac Sprue. *Science* (80-). 2002;297(5590).
4. Murch S. Recent Advances in Celiac Disease. Vol. 83, Indian Journal of Pediatrics. 2016.
5. Abadie V, Jabri B. IL-15: A central regulator of celiac disease immunopathology. Vol. 260, Immunological Reviews. 2014.
6. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3(7).
7. Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D. Pathomechanisms in celiac disease. Vol. 132, International Archives of Allergy and Immunology. 2003.
8. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2018 Jun;16(6):823-836.e2.
9. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A, et al. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(10).
10. Almeida LM, Castro LC, Uenishi RH, de Almeida FC, Fritsch PM, Gandolfi L, et al. Decreased prevalence of celiac disease among Brazilian elderly. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12).
11. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 115, American Journal of Gastroenterology. 2020.
12. Schuppan D, Dieterich W, Lamont JT GS. No Title. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in adults. 2020. p. UpToDate.
13. Penna FJ, Mota JAC, Fagundes Neto U. Doença celíaca. In: Fagundes Neto U, Wheba J PF. No Title. In: *Gastroenterologia Pediátrica*. 1991. p. p.227-35.
14. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. 2012.
15. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141–56.
16. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Uenishi RH, Almeida FC De, Selleski N, et al. Presence of DQ2.2 associated with DQ2.5 increases the risk for celiac disease. *Autoimmune Dis*. 2016;2016.
17. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al.

Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1).

18. SELLESKI N, ALMEIDA LM, ALMEIDA FC de, GANDOLFI L, PRATESI R, NÓBREGA YK de M. SIMPLIFYING CELIAC DISEASE PREDISPOSING HLA-DQ ALLELES DETERMINATION BY THE REAL TIME PCR METHOD. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(2).
19. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656–76; quiz 677.
20. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA*. 2002 Mar;287(11):1413–9.
21. Sheldon W. Prognosis in Early Adult Life of Coeliac Children Treated with a Gluten-free Diet. *Br Med J*. 1969;2(5654).
22. Holmes GKT. Coeliac disease and malignancy. In: *Digestive and Liver Disease*. 2002.
23. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583–613.
24. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6).
25. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Vol. 3, *Gastroenterology Report*. 2015.
26. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Oct;11(10):1185–94.
27. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BME, Meijer JWR, Mulder CJJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):888–94.
28. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* [Internet]. 2014 Aug 1;63(8):1210 LP – 1228. Available from: <http://gut.bmj.com/content/63/8/1210.abstract>
29. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. 2020. p. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/genericos/q/?nom>.
30. Myléus A, Ivarsson A, Webb C, Danielsson L, Hernell O, Högborg L, et al. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Aug;49(2):170–6.
31. Björck S, Lynch K, Brundin C, Agardh D. Repeated Screening Can Be Restricted to At-Genetic-Risk Birth Cohorts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2016;62(2):271–5. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/26301618>
32. Capittini C, De Silvestri A, Rebuffi C, Tinelli C, Poddighe D. Relevance of HLA-DQB1*02

Allele in the Genetic Predisposition of Children with Celiac Disease: Additional Cues from a Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 May 22;55(5):190. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121940>

33. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci*. 2012 Oct;19(1):88.
34. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004 Jun;63(6):562–7.
35. Martínez-Ojinaga E, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. *Rev Esp enfermedades Dig organo Of la Soc Esp Patol Dig*. 2018 Jul;110(7):421–6.
36. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003 Apr;64(4):469–77.
37. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Jan;5(1):3.
38. De Silvestri A, Capittini C, Poddighe D, Valsecchi C, Marseglia G, Tagliacarne SC, et al. HLA-DQ genetics in children with celiac disease: a meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ β chains. *Pediatr Res* [Internet]. 2018;83(3):564–72. Available from: <https://doi.org/10.1038/pr.2017.307>
39. Binder E, Rohrer T, Denzer C, Marg W, Ohlenschläger U, Schenk-Huber H, et al. Screening for coeliac disease in 1624 mainly asymptomatic children with type 1 diabetes: is genotyping for coeliac-specific human leucocyte antigen the right approach? *Arch Dis Child*. 2019 Apr;104(4):354–9.
40. Gutierrez-Achury J, Romanos J, Bakker SF, Kumar V, de Haas EC, Trynka G, et al. Contrasting the Genetic Background of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38 Suppl 2(Suppl 2):S37-44.
41. Smigoc Schweiger D, Mendez A, Kunilo Jamnik S, Bratanic N, Bratina N, Battelino T, et al. High-risk genotypes HLA-DR3-DQ2/DR3-DQ2 and DR3-DQ2/DR4-DQ8 in co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease. *Autoimmunity*. 2016 Jun;49(4):240–7.
42. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan;54(1):136–60.
43. Sandström O, Rosén A, Lagerqvist C, Carlsson A, Hernell O, Högberg L, et al. Transglutaminase IgA antibodies in a celiac disease mass screening and the role of HLA-DQ genotyping and endomysial antibodies in sequential testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Oct;57(4):472–6.
44. Jansen MAE, Kiefte-de Jong JC, Gaillard R, Escher JC, Hofman A, Jaddoe VW V, et al. Growth trajectories and bone mineral density in anti-tissue transglutaminase antibody-positive children: the Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol*

45. Chandesris M-O, Malamut G, Verkarre V, Meresse B, Macintyre E, Delarue R, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010 Nov;34(11):590–605.
46. Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Craig KJ, Gerber M, Leffler DA, et al. Systematic Literature Review of the Economic Burden of Celiac Disease. *Pharmacoeconomics*. 2019 Jan;37(1):45–61.
47. Lau MSY, Sanders DS. Optimizing the diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 May;33(3):173–80.
48. Dias MDCS, De Castro LCG, Gandolfi L, De Almeida RC, Córdoba MS, Pratesi R. Screening for celiac disease among patients with Turner syndrome in Brasília, DF, Midwest region of Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(3).
49. OLIVEIRA JRH, CABRAL AJ, FERREIRA E, CAPELINHA F, SPÍNOLA H, GONÇALVES R. CELIAC DISEASE IN CHILDREN FROM MADEIRA ISLAND AND ITS PREVALENCE IN FIRST DEGREE RELATIVES. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(2).
50. Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(2).
51. Vaquero L, Rodríguez-Martín L, Alvarez-Cuenillas B, Hernando M, Iglesias-Blazquez C, Menéndez-Arias C, et al. Coeliac disease and gastrointestinal symptom screening in adult first-degree relatives. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(12).
52. Singla S, Kumar P, Singh P, Kaur G, Rohtagi A, Choudhury M. HLA Profile of Celiac Disease among First-Degree Relatives from a Tertiary Care Center in North India. *Indian J Pediatr*. 2016;83(11).
53. Bastos M. Search for DQ2.5 and DQ8 alleles using a lower cost technique in patients with type 1 diabetes and celiac disease in a population of southern Brazil. *Arch Endocrinol Metab* [online] [Internet]. 2017;61(6):550–5. Available from: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000282>
54. Poddighe D, Capittini C, Gaviglio I, Brambilla I, Marseglia GL. HLA-DQB1*02 allele in children with celiac disease: Potential usefulness for screening strategies. *Int J Immunogenet*. 2019 Oct;46(5):342–5.
55. Alcalde-Cabero E, Almazán-Isla J, García López FJ, Ara-Callizo JR, Avellanal F, Casasnovas C, et al. Guillain-Barré syndrome following the 2009 pandemic monovalent and seasonal trivalent influenza vaccination campaigns in Spain from 2009 to 2011: outcomes from active surveillance by a neurologist network, and records from a country-wide hospital dischar. *BMC Neurol*. 2016 May;16:75.
56. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):1–19.

57. Liu E, Rewers M, Eisenbarth GS. Genetic testing: who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S33-7.
58. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009 Jan;70(1):55–9.
59. Binder E, Loinger M, Mühlbacher A, Edlinger M, Steichen E, Meraner D, et al. Genotyping of coeliac-specific human leucocyte antigen in children with type 1 diabetes: does this screening method make sense? *Arch Dis Child*. 2017 Jul;102(7):603–6.
60. Elias J, Hoorweg-Nijman JJG, Balemans WA. Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with Type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands. *Diabet Med*. 2015 Jun;32(6):834–8.
61. Mitchell RT, Sun A, Mayo A, Forgan M, Comrie A, Gillett PM. Coeliac screening in a Scottish cohort of children with type 1 diabetes mellitus: is DQ typing the way forward? *Arch Dis Child* [Internet]. 2015/12/30. 2016 Mar;101(3):230–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718815>
62. Feng X, Kim DD, Cohen JT, Neumann PJ, Ollendorf DA. Using QALYs versus DALYs to measure cost-effectiveness: How much does it matter? *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Apr;36(2):96–103.
63. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009 Mar;12 Suppl 1:S5-9.
64. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull*. 2010;96:5–21.
65. PJ N, GD S, LB R, JE S, TG G. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford University Press; 2016.
66. MF D, MJ S, K C, GL S, GW T. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press; 2015.
67. Hershcovici T, Leshno M, Goldin E, Shamir R, Israeli E. Cost effectiveness of mass screening for coeliac disease is determined by time-delay to diagnosis and quality of life on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr;31(8):901–10.
68. Shomaf M, Rashid M, Faydi D, Halawa A. Is the Diagnosis of Celiac Disease Possible Without Intestinal Biopsy? *Balkan Med J*. 2017 Aug;34(4):313–7.
69. Dorn SD, Matchar DB. Cost-effectiveness analysis of strategies for diagnosing celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008 Mar;53(3):680–8.
70. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange [Internet]. 2018. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/>
71. RF S, RR B, C B. Microdatasus: pacote para download e pré-processamento de microdados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). *Cad Saude Publica*. 2019;35(e00032419).
72. PRD M, GM C, HFC C, SCS B. Covid-19 in Brazil: A sad scenario. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;58:51–4.

73. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol*. 2011 Nov;11:118.
74. Wessels MMS, Vriezinga SL, Koletzko S, Werkstetter K, Castillejo-De Villasante G, Shamir R, et al. Impact on parents of HLA-DQ2/DQ8 genotyping in healthy children from coeliac families. *Eur J Hum Genet*. 2015 Mar;23(3):405–8.
75. Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Laass MW, et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):410-419.e17.
76. Kotze LRLM da S, Nisihara R, Utiyama SR da R, Kotze LRLM da S. Absence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 does not exclude celiac disease in Brazilian patients. Vol. 106, *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. Spain; 2014. p. 561–2.
77. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, *PLoS Medicine*. 2009.

Parecer técnico-científico

Teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 para o diagnóstico de
doença celíaca em pacientes com fatores de risco

Brasília - DF

2023



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas sobre a acurácia dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A demanda é originária dos especialistas na reunião de escopo da atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Doença Celíaca. Esse parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pelos alunos do MBA de Economia da Saúde e Avaliação de Tecnologias em Saúde (via PROADI-SUS), orientados por especialistas em ATS metodologistas. O presente PTC teve como objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: Qual a acurácia diagnóstica dos exames de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco para esta condição?

População-alvo: Pacientes com fatores de risco para doença celíaca.

Tecnologia: Testes de genotipagem HLA (Antígeno Leucocitário Humano - do inglês Human Leukocyte Antigen) DQ2 e HLA-DQ8.

Comparador: Biópsia de duodeno ou anticorpo anti-transglutaminase IgA (tTG-IgA) sérico.

Processo de busca e análise de evidências clínicas: Aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão predeterminados, cinco estudos foram incluídos. Dos estudos incluídos ao final da seleção, três apresentavam delineamento transversal e duas coortes prospectivas. A partir desses cinco estudos, foi possível avaliar os desfechos primários (sensibilidade e especificidade) e os desfechos secundários (valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa) comparando a genotipagem de HLA-DQ2, HLA-DQ8 e/ou HLA-DQ2:DQ8 com biópsia e teste sorológico de anticorpos anti-transglutaminase IgA. O risco de viés individual de cada estudo foi avaliado utilizando a ferramenta QUADAS-2 e a qualidade da evidência utilizando a metodologia GRADE

Síntese das evidências científicas: Na comparação **biópsia e HLA-DQ2** (três estudos) a sensibilidade foi de 0,83 para 0,90 e especificidade de 0,12 para 0,50. Nesta comparação não foi possível realizar uma meta-análise. Estes valores foram calculados pelos autores da presente revisão por meio da tabela de contingência 2 x 2, utilizando valores mínimos e máximos dentre os estudos. Na comparação **biópsia e HLA-DQ8** (um estudo), a média e o intervalo de confiança da sensibilidade foram de 0,01 (95% CI: 0,01 para 0,60) e especificidade de 1,00 (95% CI: 0,29 para 1,00). Na comparação **biópsia e HLA-DQ2/DQ8** (um estudo), a média da sensibilidade foi de 0,83 (95% CI: 0,69 para 0,93) e da especificidade foi de 0,14 (95% CI: 0,07 para 0,24). Na comparação **IgA e HLA-DQ2** (um estudo), a sensibilidade foi de 0,91 (95% CI: 0,76 para 0,98) e especificidade de 0,27 (95% CI: 0,20 para 0,35). Na comparação **IgA e HLA-DQ8** (um estudo), a média da sensibilidade foi de 0,24 (95% CI: 0,11 para 0,41) e da especificidade foi de 0,80 (95% CI: 0,72 para 0,86). A meta-análise genotipagem do **HLA-DQ2/DQ8 versus IgA** mostrou que o teste para HLA-DQ2/DQ8 possui uma alta sensibilidade [MD=0,97 (95% CI: 0,85 para 0,99)] e uma baixa especificidade [MD= 0,15 (95% CI: 0,11 para 0,21)]. Os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés com relação ao critério de seleção e à interpretação do teste *index* e a qualidade da evidência utilizando a metodologia GRADE que, no geral, mostrou uma qualidade baixa e muito baixa.

Considerações finais: A qualidade da evidência da presente revisão sistemática foi considerada baixa e os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés em vários domínios do QUADAS-2. As análises mostraram que a genotipagem do HLA-DQ2 e/ou DQ8 apresentou alta sensibilidade e baixa especificidade, sendo capaz de identificar os indivíduos verdadeiramente positivos, sugerindo a aplicabilidade do teste como complementar ao diagnóstico da doença celíaca.

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do Parecer-Técnico Científico

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre acurácia diagnóstica dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 visando avaliar a incorporação destes no SUS.

4.2. Motivação para elaboração do Parecer-Técnico Científico

O relatório foi elaborado a partir da demanda dos especialistas envolvidos na elaboração do PCDT da Doença Celíaca.

5. MÉTODOS

5.1. Pergunta de pesquisa

Com o objetivo de nortear a busca da literatura, foi formulada a seguinte pergunta estruturada, de acordo com o acrônimo PIROS (população, teste-índice, padrão de referência, outcomes [desfecho] e delineamento de estudo) descrito no Quadro 1:

Pergunta: Qual a acurácia diagnóstica dos exames de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco para esta condição?

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PIROS).

P- População	Pacientes com fatores de risco para doença celíaca
I- Teste índice	Teste de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8
R- Teste referência	Biópsia de duodeno ou anticorpo anti-transglutaminase IgA
O- Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> sensibilidade e especificidade <u>Desfechos secundários:</u> valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa
S- Tipos de Estudo	Revisões sistemáticas, ensaio clínicos randomizados e estudos de coorte com ou sem grupo comparador (prospectivas e retrospectivas), estudos transversais.

5.2. Critérios de elegibilidade

População

Foram elegíveis estudos com indivíduos com fatores de risco para doença celíaca. Os fatores de risco envolvem parentes de primeiro grau de portadores de doença celíaca; portadores de doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1, tireoidite autoimune, deficiência seletiva de IgA, Síndrome de Sjögren, colestase autoimune e miocardite autoimune; síndrome de Down,

síndrome de Turner e síndrome de Williams. Não houve restrição em relação a idade e o gênero dos indivíduos dos estudos elegíveis.

Teste-índice

A tecnologia avaliada neste parecer é o teste genético HLA-DQ2/DQ8. A susceptibilidade genética está associada aos conjuntos de alelos, que codificam para moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (sigla do inglês *Major Histocompatibility Complex* - MHC) classe II DQ2 e DQ8, respectivamente. Para a detecção desses alelos predisponentes da DC a técnica a ser utilizada pode ser a PCR (sigla do inglês *Polymerase Chain Reaction*), com a análise da curva de fusão com a especificidade dos primers específicos de sequência (do inglês *Sequence-Specific Primers* - SSP) ¹².

Atualmente disponível no mercado temos o EUROArray HLA-DQ2/DQ8 (81148560031), EUROArray HLA-DQ2/DQ8 Direto (81148560071), EUROArray HLA-DQ2/DQ8-h Direto (81148560072), que possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Padrão de referência

Os testes de referências utilizados nesta revisão sistemática foram biópsia de duodeno ou anticorpo anti-transglutaminase IgA (tTG-IgA) sérico. Foram excluídos outros tipos de testes de referência.

Desfechos

Os desfechos primários foram sensibilidade e especificidade e os desfechos secundários foram valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa.

Delineamento de estudos

Foram elegíveis estudos de acurácia diagnóstica (revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos, coortes prospectivas, coortes retrospectivas e transversais), que avaliaram a acurácia diagnóstica dos exames de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca. Não houve restrição do tamanho da amostra do estudo, do idioma ou data de publicação.

5.3. Fontes de informação e estratégias de busca

Para responder à pergunta norteadora deste PTC, as buscas foram realizadas (até 03 de julho de 2020) nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE; CRD; COCHRANE e LILACS. Foram utilizados os termos Mesh/Entree: "celiac disease", "hla-dq2 antigen" e "hla-dq8 antigen". Buscas manuais foram realizadas em todas as listas de referências dos estudos elegíveis. A validação das estratégias de buscas foi realizada por meio da base de dados Epistemonikos, pelo Google Acadêmico e por uma busca manual em listas de referências de revisões sistemáticas prévias e nos estudos elegíveis. Não houve restrição quanto à data de publicação e com relação ao idioma dos estudos.

Com o objetivo de atualizar a busca inicial por evidências, conduzida em junho de 2020, foram realizadas, em 22/09/2022, novas buscas nas bases de dados Embase®; Pubmed - National Library of Medicine; Cochrane Library; Centre for Reviews and Dissemination – CRD e LILACS (Quadro 2). As estratégias de busca utilizadas foram idênticas às apresentadas na primeira versão deste

relatório. O período estabelecido para as buscas foi fixado no período de 01/07/2020 a 22/09/2022. Não foram utilizadas restrições para idioma. Para a busca na Embase® utilizou-se o filtro para artigos científicos. Os artigos foram selecionados segundo os componentes da pergunta PICO e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos pelo grupo elaborador deste relatório.

Quadro 2: Estratégias de busca detalhadas utilizadas nas diferentes plataformas de busca.

Plataforma de busca	Estratégia de busca	Resultados
EMBASE	1 ('celiac disease'/exp OR 'celiac disease' OR 'adult celiac disease'/exp OR 'adult celiac disease' OR 'adult coeliac disease'/exp OR 'adult coeliac disease' OR 'celiac sprue'/exp OR 'celiac sprue' OR 'celiac syndrome'/exp OR 'celiac syndrome' OR 'coeliac disease'/exp OR 'coeliac disease' OR 'coeliac sprue'/exp OR 'coeliac sprue' OR 'coeliac syndrome'/exp OR 'coeliac syndrome' OR 'coeliaky'/exp OR 'coeliaky' OR 'disease, celiac'/exp OR 'disease, celiac' OR 'disease, coeliac'/exp OR 'disease, coeliac' OR 'gee herter disease'/exp OR 'gee herter disease' OR 'gee thaysen disease'/exp OR 'gee thaysen disease' OR 'gluten enteropathy'/exp OR 'gluten enteropathy' OR 'gluten induced enteropathy'/exp OR 'gluten induced enteropathy' OR 'gluten intolerance'/exp OR 'gluten intolerance' OR 'gluten sensitive enteropathy'/exp OR 'gluten sensitive enteropathy' OR 'huebner herter disease'/exp OR 'huebner herter disease' OR 'infantile celiac disease'/exp OR 'infantile celiac disease' OR 'infantile coeliac disease'/exp OR 'infantile coeliac disease' OR 'infantile indigenous sprue'/exp OR 'infantile indigenous sprue' OR 'infantilism, intestinal'/exp OR 'infantilism, intestinal' OR 'intestinal infantilism'/exp OR 'intestinal infantilism' OR 'nontropical sprue'/exp OR 'nontropical sprue' OR 'sprue, indigenous'/exp OR 'sprue, indigenous' OR 'sprue, nontropical'/exp OR 'sprue, nontropical') AND [embase]/lim #2 ('hla dq2 antigen'/exp OR 'hla dq2 antigen' OR 'hla dq8 antigen'/exp OR 'hla dq8 antigen' OR 'antigen hla dq2'/exp OR 'antigen hla dq2' OR 'hla dq2'/exp OR 'hla dq2' OR 'hla-dq2'/exp OR 'hla-dq2' OR 'hla-dq2 antigen'/exp OR 'hla-dq2 antigen' OR 'human leukocyte antigen-dq2' OR 'human leukocyte antigen dq2' OR 'hla dq8'/exp OR 'hla dq8' OR 'hla-dq8'/exp OR 'hla-dq8' OR 'hla-dq8 antigen'/exp OR 'hla-dq8 antigen' OR 'human leukocyte antigen dq8' OR 'hla dq2	Primeira busca: 1.926 Segunda busca: 149

	antigen human'/exp OR 'hla dq2 antigen human' OR 'hla dq2 2 antigen'/exp OR 'hla dq2 2 antigen' OR 'hla dq2 5 antigen'/exp OR 'hla dq2 5 antigen') AND [embase]/lim		
	#1 AND #2		
COCHRANE	#1	MeSH descriptor: [Celiac Disease] explode all trees 334	Primeira busca: 51 Segunda busca: 7
	#2	Gluten-Sensitive Enteropathies 0	
	#3	Gluten Sensitive Enteropathy 3	
	#4	Enteropathy, Gluten-Sensitive 2	
	#5	Enteropathies, Gluten-Sensitive 0	
	#6	Gluten-Sensitive Enteropathy 2	
	#7	Gluten Enteropathies 2	
	#8	Celiac Sprue 15	
	#9	Sprue, Celiac 15	
	#10	Gluten Enteropathy 20	
	#11	Sprue, Nontropical 1	
	#12	Nontropical Sprue 1	
	#13	Enteropathy, Gluten 20	
	#14	Enteropathies, Gluten 2	
	#15	Disease, Celiac 953	
	#16	Sprue 30	
	#17	{OR #1-#16} 972	
	#18	MeSH descriptor: [HLA-DQ Antigens] explode all trees 54	
	#19	Antigens, HLA-DC 0	
	#20	HLA DQ Antigens 75	
	#21	HLA-DS Antigens 0	
	#22	HLA-LB Antigens 0	
	#23	Antigens, HLA-MB 0	
	#24	HLA-DC Antigens 0	

#25	HLA-MB; HLA-DS	0	
#26	HLA-MB Antigen	0	
#27	HLA-DC 0		
#28	HLA-DQ83		
#29	HLA DC Antigen	46	
#30	HLA MB Antigen	11	
#31	Antigen, HLA-DS	0	
#32	Antigen, HLA-DQ	66	
#33	HLA-LB	0	
#34	Antigen, HLA-LB	0	
#35	HLA LB Antigen	3	
#36	HLA DS Antigen	10	
#37	HLA-DQ Antigen	66	
#38	HLA-DQw2 antigen, human	0	
#39	HLA-DQ2 antigen, human	18	
#40	HLA DQ2 antigen, human	19	
#41	Human leukocyte antigen-DQ2 0		
#42	Human leukocyte antigen DQ2 8		
#43	HLA-DQ2	53	
#44	HLA DQ2	60	
#45	HLA-DQ8 antigen	9	
#46	HLA-DQw8 antigen	0	
#47	HLA-DQw8	0	
#48	HLA DQw8	0	
#49	HLA DQ8	31	
#50	HLA-DQ8	16	
#51	HLA-DQw3.2	0	
#52	human leukocyte antigen dq8	5	
#53	hla dq8	31	
#54	HLA-DQ8	16	

	#55 {OR #18-#54} 206	
	#56 #17 AND #55 51	
Centre for Reviews and Dissemination - CRD	1 MeSH DESCRIPTOR Celiac Disease EXPLODE ALL TREES 35 2 (Disease, Celiac) IN DARE, NHSEED, HTA 0 3 (Gluten Enteropathy) IN DARE, NHSEED, HTA 0 4 (Enteropathies, Gluten) IN DARE, NHSEED, HTA 0 5 (Enteropathy, Gluten) IN DARE, NHSEED, HTA 0 6 (Gluten Enteropathies) IN DARE, NHSEED, HTA 0 7 (Gluten-Sensitive Enteropathy) IN DARE, NHSEED, HTA 2 8 (Enteropathies, Gluten-Sensitive) IN DARE, NHSEED, HTA 0 9 (Enteropathy, Gluten-Sensitive) IN DARE, NHSEED, HTA 0 10 (Gluten Sensitive Enteropathy) IN DARE, NHSEED, HTA 2 11 (Gluten-Sensitive Enteropathies) IN DARE, NHSEED, HTA 0 12 (Sprue, Celiac) IN DARE, NHSEED, HTA 0 13 (Sprue, Nontropical) IN DARE, NHSEED, HTA 0 14 (Nontropical Sprue) IN DARE, NHSEED, HTA 1 15 (Celiac Sprue) IN DARE, NHSEED, HTA 3 16 (Sprue) IN DARE, NHSEED, HTA 3 17 (Coeliac disease) IN DARE, NHSEED, HTA 25 18 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 42 19 MeSH DESCRIPTOR HLA-DQ Antigens EXPLODE ALL TREES 2 20 (HLA-DQ2 antigen) IN DARE, NHSEED, HTA 0 21 (HLA-DQw2 antigen, human) IN DARE, NHSEED, HTA 0 22 (HLA-DQ2 antigen, human) IN DARE, NHSEED, HTA 0 23 (HLA DQ2 antigen, human) IN DARE, NHSEED, HTA 0 24 (Human leukocyte antigen DQ2) IN DARE, NHSEED, HTA 0 25 (Human leukocyte antigen DQ2) IN DARE, NHSEED, HTA 0 26 (HLA-DQ2) IN DARE, NHSEED, HTA 2 27 (HLA DQ2) IN DARE, NHSEED, HTA 2 28 (HLA-DQ8 antigen) IN DARE, NHSEED, HTA 0	Primeira busca: 3 Segunda busca: 0

	29 (HLA-DQw8 antigen) IN DARE, NHSEED, HTA 0 30 (HLA-DQw8) IN DARE, NHSEED, HTA 0 31 (HLA DQw8) IN DARE, NHSEED, HTA 0 32 (HLA DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA 0 33 (HLA-DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA 0 34 (HLA-DQw3.2) IN DARE, NHSEED, HTA 0 35 (human leukocyte antigen DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA 0 36 (HLA DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA 0 37 (HLA-DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA 0 38 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 4 39 #18 AND #38 3	
PUBMED	((((((((((((("Celiac Disease"[Mesh]) OR (Disease, Celiac)) OR (Gluten Enteropathy)) OR (Enteropathies, Gluten)) OR (Enteropathy, Gluten)) OR (Gluten Enteropathies)) OR (Gluten-Sensitive Enteropathy)) OR (Enteropathies, Gluten-Sensitive)) OR (Enteropathy, Gluten-Sensitive)) OR (Gluten Sensitive Enteropathy)) OR (Gluten-Sensitive Enteropathies)) OR (Sprue, Celiac)) OR (Sprue, Nontropical)) OR (Nontropical Sprue)) OR (Celiac Sprue)) OR (Sprue)) OR (Coeliac disease)) AND (((((((((((("HLA-DQ2 antigen" [Supplementary Concept]) OR (HLA-DQw2 antigen, human)) OR (HLA-DQ2 antigen, human)) OR (HLA DQ2 antigen, human)) OR (Human leukocyte antigen–DQ2)) OR (Human leukocyte antigen DQ2)) OR (HLA-DQ2)) OR (HLA DQ2)) OR (((((((((((("HLA-DQ8 antigen" [Supplementary Concept]) OR (HLA-DQw8 antigen)) OR (HLA-DQw8)) OR (HLA DQw8)) OR (HLA DQ8)) OR (HLA-DQ8)) OR (HLA-DQw3.2)) OR (human leukocyte antigen DQ8)) OR (HLA DQ8)) OR (HLA-DQ8))) OR (((((((((((((((((((HLA-DQA1 OR (DQ2)) OR (HLA-DQB1*02)) OR (HLA DQ2/DQ8)) OR ((HLA)-DQ2)) OR (DQA1 0501)) OR (DQB1 0201)) OR (DQA*0501)) OR (DQB*0201)) OR (DQA*0301)) OR (DQB1*0302)) OR (DQ8)) OR ((HLA DQ2/DQ8)) OR (HLA-DQ2.2)) OR (HLA-DQ2.5)) OR (HLA- DQ 2)) OR (HLA-DQ 8)) OR (HLA DQ 2.5)) OR (DQA1*0501)) OR (DQB1*0201)) OR (DQB1*02)))	Primeira busca: 1325 Segunda busca: 146
LILACS	(tw:((mh:(Doença celíaca)) OR (mh:(Enfermedad Celíaca)) OR (mh:(Celiac Disease)) OR (tw:(Enteropatia Glúten Induzida)) OR (tw:(Espru Celíaco)) OR (tw:(Espru não Tropical)) OR (tw:(Estearreia)) OR (tw:(Enteropatía por Gluten)) OR (tw:(Esprue Celíaco)) OR (tw:(Esprue no Tropical)) OR (tw:(Celiac Sprue)) OR (tw:(Disease, Celiac)) OR	Primeira busca: 28 Segunda busca: 4

	(tw:(Enteropathies, Gluten)) OR (tw:(Enteropathies, Gluten-Sensitive)) OR (tw:(Enteropathy, Gluten-Sensitive)) OR (tw:(Gluten Enteropathies)) OR (tw:(Gluten Enteropathy)) OR (tw:(Gluten Sensitive Enteropathy)) OR (tw:(Gluten-Sensitive Enteropathies)) OR (tw:(Gluten-Sensitive Enteropathy)) OR (tw:(Nontropical Sprue)) OR (tw:(Sprue)) OR (tw:(Sprue, Celiac)) OR (tw:(Sprue, Nontropical))) AND (tw:((mh:(HLA Antigens)) OR (mh:(Antígenos HLA)) OR (tw:(Antigens, HL-A)) OR (tw:(Antigens, HLA)) OR (tw:(Antigens, Human Leukocyte)) OR (tw:(Antigens, Leukocyte)) OR (tw:(HL A Antigens)) OR (tw:(HL-A Antigens)) OR (tw:(Human Leukocyte Antigens)) OR (tw:(Leukocyte Antigens)) OR (tw:(Leukocyte Antigens, Human)) OR (tw:(Antígenos de Leucocito Humano)) OR (tw:(Antígenos de Leucocitos)) OR (tw:(Antígenos de Leucócitos)) OR (tw:(Antígenos de Leucócitos Humanos)) OR (mh:(HLA-DQ Antigens)) OR (mh:(Antígenos HLA-DQ)) OR (tw:(Antigens, HLA-DQ)) OR (tw:(HLA DQ Antigens)) OR (tw:(HLA-DQ)) OR (tw:(Antígenos HLA-DC)) OR (tw:(Antígenos HLA-MB)) OR (tw:(Antigens, HLA-DC)) OR (tw:(Antigens, HLA-DS)) OR (tw:(Antigens, HLA-LB)) OR (tw:(Antigens, HLA-MB)) OR (tw:(HLA DC Antigens)) OR (tw:(HLA DS Antigens)) OR (tw:(HLA LB Antigens)) OR (tw:(HLA MB Antigens)) OR (tw:(HLA-DC)) OR (tw:(HLA-DC Antigens)) OR (tw:(HLA-DS)) OR (tw:(HLA-DS Antigens)) OR (tw:(HLA-LB)) OR (tw:(HLA-LB Antigens)) OR (tw:(HLA-MB)) OR (tw:(HLA-MB Antigens))))	
TOTAL		2783

Foram elegíveis estudos que avaliam o diagnóstico de doença celíaca por meio dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (Teste *Index*). Foram excluídos estudos que não contemplassem os critérios de inclusão dos itens do PIRO estabelecidos pela presente revisão sistemática. Os estudos que não fornecessem os resultados dos desfechos de acurácia diagnóstica ou não apresentassem dados suficientes para calculá-los (número de indivíduos verdadeiros positivos, falso positivos, verdadeiros negativos e falso negativos) seriam excluídos.

5.4 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada de acordo com os critérios de elegibilidade e dividida em duas fases. Inicialmente, os revisores realizaram a triagem dos estudos, por meio da leitura dos títulos e resumos. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma.

Todo o processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes, por meio da plataforma *Rayyan*³. Quando as discordâncias não foram resolvidas em consenso pelos dois revisores, o parecer de um terceiro revisor foi solicitado para a decisão final.

5.5. Extração dos dados

A extração de dados foi realizada por meio de um formulário padronizado elaborado para esta revisão. Dois revisores realizaram a extração de dados de forma independente, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso. Quando necessário, um terceiro revisor solucionou as discordâncias.

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: autor, ano de publicação, características do estudo (desenho do estudo, país onde o estudo foi conduzido, tamanho da amostra); características da amostra (idade, gênero, e condição de saúde da população do grupo de risco para doença celíaca) identificação dos testes diagnósticos; desfechos avaliados (sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa); dados dos resultados dos estudos incluídos; e avaliação do risco de viés. Quando não foi possível extrair os desfechos avaliados dos estudos, os autores calcularam tais desfechos por meio do número de indivíduos verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falso positivos (FP) e falso negativos (FN), que deveriam ser fornecidos pelos estudos primários.

A tabela de contingência (2 x 2) foi construída em cada estudo selecionado, para os quais todos os resultados dos testes *index* (genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8) e dos testes referência (biópsia de duodeno ou anticorpo anti-transglutaminase IgA sérico) foram classificados em positivo ou negativo.

5.6. Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por dois avaliadores independentes por meio da ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy 2 (QUADAS-2)*, para estudos de acurácia diagnóstica ⁴. Foram avaliados os domínios: seleção de pacientes; teste *index*; padrão referência; fluxo e tempo.

De acordo com essa ferramenta, se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não houve nenhum comprometimento do domínio avaliado. Caso o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios comprometidos da ferramenta seriam explicitados nos resultados.

A revisão sistemática incluída foi avaliada segundo os critérios da ferramenta AMSTAR-2⁵ para acessar a conformidade com parâmetros metodológicos considerados críticos para este tipo de estudo.

5.7 Análise dos dados

Foram obtidos os valores de verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN) de cada estudo incluído e, em seguida, foram calculados os seguintes índices de acurácia do teste: sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN, razão de verossimilhança positiva, razão de verossimilhança negativa.

Foram apresentadas tabelas de características dos estudos, incluindo informações sobre a população, o desenho do estudo, o teste *index* e o teste referência. Os valores de desfechos também serão apresentados em formato de tabela e será apresentado um gráfico contendo a curva HSROC, o sumário das estimativas e o intervalo de confiança. Caso fossem encontrados estudos semelhantes, seria realizada a meta-análise das estimativas pelo método de efeitos aleatórios por meio do *Software Review Manager* (versão 5.4) e do *MetaDTA: Diagnostic Test Accuracy Meta-analysis* (versão 1.0), apresentando os gráficos de *forest plot* com os resultados

da média e intervalos de confiança da sensibilidade e especificidade dos estudos primários e da estimativa sumária dos estudos e a curva HSROC, identificando a curva de sensibilidade e especificidade e os intervalos de confiança dos estudos para estes desfechos.

5.8 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e os resultados serão apresentados por delineamentos dos estudos por meio de uma tabela sumária da evidência ⁶.

6. RESULTADOS

6.1 Estudos selecionados

A primeira busca identificou um total de 3.333 registros, sendo 28 da base de dados LILACS, 1.325 do MEDLINE via Pubmed, 1.926 do Embase, 51 da Cochrane Library e três do *Centre for Reviews Dissemination* (CRD). Foram excluídas 856 duplicatas e 108 artigos foram selecionados para leitura completa dos textos e cinco estudos (três com delineamentos transversais e duas coortes prospectivas) foram incluídos na revisão (**Quadro 4**).

Na segunda busca, foram recuperados ao total 306 artigos científicos. Inicialmente foram identificadas e descartadas 69 duplicatas e então iniciou-se o processo de triagem por leitura de títulos e resumos. Dos 237 artigos triados, selecionaram-se 16 para leitura completa. Após leitura completa selecionou-se uma revisão sistemática com metanálise(1). Os artigos excluídos estão apresentados no Quadro V com as justificativas para exclusão e a relação dos estudos incluídos está disponível no Quadro 3. O fluxograma de seleção de estudos está disponível na Figura 1.

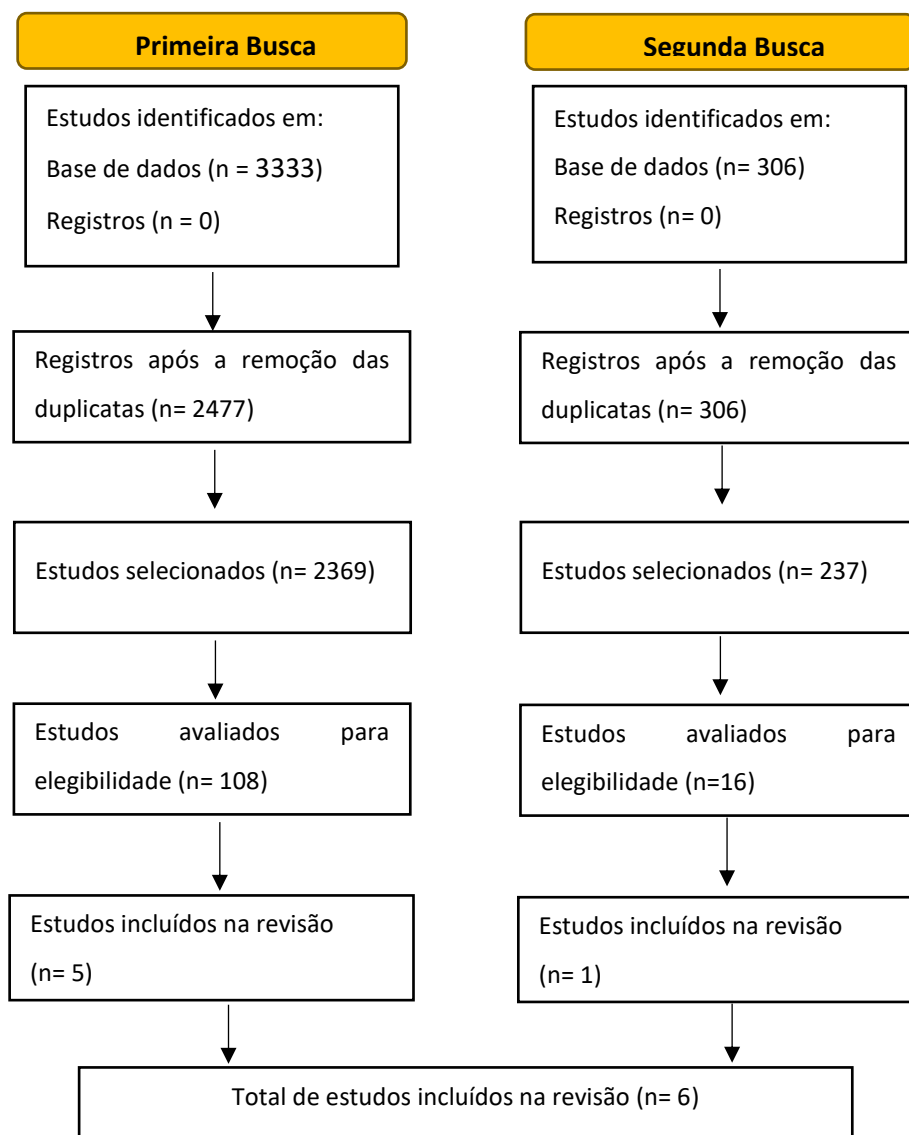


Figura 1. Fluxograma de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, conforme recomendação da diretriz do guia metodológico PRISMA.

Quadro 3. Estudos excluídos com justificativa

Estudo	Motivo de exclusão
Sumník et al., 2000	Dados insuficientes: O teste de referência foi o IgA EMA e os dados da genotipagem são estratificados em relação ao resultado do IgA EMA e não da biópsia ou IgA tTG
Aziz et al., 2015	Outra população: indivíduos com linfocitose intraepitelial duodenal
Klapp et al., 2013	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Ravelli et al., 2005	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Roca et al., 2019	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Bjorck et al., 2010	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Larsson et al., 2008	Outra população: pacientes com IgA EMA positivos realizaram a biópsia
De Silvestri et al., 2018	Outra população: Pacientes com diagnóstico de DC
Pallav et al., 2014	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Liu et al., 2014	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Kaukinen et al., 2002	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Díaz-Redondo et al., 2015	Outra população: revisão sistemática com estudos primários envolvendo outros tipos de população
Choung et al., 2020	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Cerda-Contreras et al., 2018	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Dorn et al., 2008	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Fernández-Bañares et al., 2017	Outra população: Pacientes com diagnóstico de DC
Kaukinen et al., 2005	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Liu et al., 2005	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Roka et al., 2007	Outra população: população geral de Thessaly
Clouzeau-Girard et al., 2011	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Hansson et al., 1999	Outra população: pacientes com IgA EMA positivos
Capittini et al., 2019	Outra população: pacientes com diagnóstico de DC
Jansen et al., 2018	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC

Van Beek et al., 2013	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Cilleruelo et al., 2016	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Wei et al., 2014	Outra população: pacientes com síndrome do intestino irritável
Barmeyer et al., 2017	Outra população: pacientes com síndrome do intestino irritável
Karhus et al., 2018	Outra população: população geral da Dinamarca
Moheb-Alian et al., 2019	Dados insuficientes: Sem resultado do teste referência no grupo de risco
Aziz et al., 2007	Sem acesso ao texto completo
Catassi et al., 2007	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Volta et al., 2001	Outra população: população geral da Itália
Leja et al., 2015	Outra população: população geral da Latvia
Sumnik et al., 2005	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Zhou et al., 2020	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Bavykina et al., 2018	Outro teste referência: IgA gliadina
Vegas-Sánchez et al., 2015	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Wrona et al., 2019	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Shamaly et al., 2007	Outro desenho de estudo: caso-controle
Joshi et al., 2019	Dados insuficientes: O HLA só foi testado em metade dos pacientes, portanto não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Crespo-Escobar et al., 2018	Outra população: todas as crianças eram HLA-DQ2/8 positivas na seleção
Vaquero et al., 2014	Outra população: todas os pacientes eram HLA-DQ2/8 positivas na seleção
Lewadowska et al., 2018	Dados insuficientes: Os testes index e referência não foram realizados no mesmo número de indivíduos, portanto não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Araya et al., 2015	Dados insuficientes: O estudo não apresenta quais indivíduos HLA positivos tinham biópsia positiva, portanto não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Wouters et al., 2009	Dados insuficientes: Os testes index e referência não foram realizados no mesmo número de indivíduos, portanto não há

	informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Mohammed et al., 2014	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Bonamico et al., 2006	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Parkkola et al., 2018	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Ergur et al., 2010	Outra população: pacientes com IgA EMA positivos realizaram a biópsia
Uibo et al., 2006	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Lammi et al., 2015	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Saukkonen et al., 1996	Outra população: teste de referência é reticulina e gliadina
Mishra et al., 2016	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Rubio-Tapia et al., 2008	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Miskiewicz et al., 2015	Outra população: teste de índice HLA-DR
Mustalahtri et al., 2002	Outra população: teste de referência é IgA EMA e AGA
Trevisiol et al., 2002	Outra população: teste de referência é IgA EMA e AGA
Martins et al., 2010	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Castro et al., 1993	Outra população: teste de referência é IgA AGA
Elias et al., 2014	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Cilleruelo et al., 2006	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Barera et al., 1991	Outro teste index: Não foi utilizado os alelos DQ2 e DQ8
Vriezinga et al., 2014	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Velasco-Beníteza et al., 2019	Dados insuficientes: apenas parte dos indivíduos fizeram os testes index e referência
Villazán et al., 2008	Dados insuficientes
Farré et al., 1999	Dados insuficientes
Sahin et al., 2017	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC

Sarna et al., 2018	Outra população: Indivíduos diagnosticados com DC
Werkstetter et al., 2017	Outro teste index: indivíduos com IgA positivo
Vieira et al., 2013	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Marginean et al., 2017	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Castro-Antunes et al., 2011	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Liu et al., 2017	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Hummel et al., 2000	Artigo não encontrado
Arregui et al., 2017	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Book et al., 2001	Dados insuficientes: não houve comparação entre o teste index e o referência
Bastos et al., 2017	Sem teste referência: indivíduos com biópsia positiva
Vřizgene et al., 2019	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Lionetti et al., 2017	Outro desenho de estudo
Vives et al., 2012	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Tosco et al., 2011	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Mahmud et al., 2005	Outra população: Indivíduos diagnosticados com DC
Dolin et al., 2004	Artigo não encontrado
Kaistha et al., 2008	Artigo não encontrado
Pittschieler et al., 2003	Outro teste index: Não foi utilizado os alelos DQ2 e DQ8
Agardh et al., 2002	Dados insuficientes: não houve comparação entre o teste index e o referência
Sumnik et al.,	Outro desenho de estudo: Caso controle
Fasano et al., 2003	Sem teste referência: indivíduos com biópsia positiva
Frost et al., 2009	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Esteve et al., 2006	Outra população: indivíduos com teste index positivo
Doolan et al., 2005	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Blinder et al., 2017	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Blinder et al., 2019	Outro teste referência: não utilizaram o teste referência
Araya et al., 2000	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Ghawil et al., 2012	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC

Piccoli et al., 2002	Dados insuficientes: não há como comparar o teste index com o teste referência
Velasco et al., 2019	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Velasco et al., 2018	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Bakker	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Spencer et al., 2007	Outro desenho de estudo: análise de custo-efetividade
Rostom et al., 2004	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Rostom et al., 2004	Artigo não encontrado
Csizmadia et al., 2000	Outro desenho de estudo: análise de custo-efetividade

Quadro 4: Publicações incluídas na revisão sistemática.

AUTOR/ANO	TÍTULOS	DESENHO
Dias et al. (2010) ⁷	Screening for celiac disease among patients with turner syndrome in Brasília, DF, Midwest region of Brazil	Transversal
Oliveira et al. (2014) ⁸	Celiac disease in children from madeira island and its prevalence in first degree relatives	Transversal
Singla et al. (2016) ⁹	HLA Profile of Celiac Disease among First-Degree Relatives from a Tertiary Care Center in North India	Coorte prospectivo
Srivastava et al. (2009) ⁹	Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease	Coorte prospectivo
Vaquero et al. (2017) ¹⁰	Coeliac disease and gastrointestinal symptom screening in adult first-degree relatives	Transversal

Dias et al. (2010) conduziram um estudo com delineamento transversal, no Hospital Universitário de Brasília (HUB - Brasil), com o objetivo de avaliar a prevalência da doença celíaca em mulheres com Síndrome de Turner. Foram incluídas no estudo 56 mulheres com idade entre 10 meses a 52 anos, com média de 17 (9,3) anos. Todas as participantes foram submetidas ao teste sorológico para transglutaminase tecidual Imunoglobulina A, pelo método de ELISA, e as participantes que obtiveram resultado positivo foram submetidas a técnica de PCR para detecção da presença de HLA-DQ2 e a biópsia duodenal. O diagnóstico de doença celíaca finalmente foi detectado em pacientes que obtiveram positividade na sorologia, presença de heterodímero HLA e biópsia classificada de acordo com a graduação de Marsh I, II, III. De acordo com o estudo, a biópsia foi cegamente analisada por uma patologista e um gastroenterologista. Duas das 56 mulheres obtiveram o diagnóstico de doença celíaca, com todos os testes positivos. Esses resultados demonstram a importância da triagem diagnóstica no acompanhamento de

mulheres com Síndrome de Turner, tendo em vista o alto risco de desenvolver a doença nessas pacientes ⁷.

Oliveira et al. (2014) realizaram um estudo com o delineamento transversal, em um único centro de Portugal, e avaliaram a prevalência de doença celíaca, bem como a frequência de HLA-DQ2 e DQ8, em 95 parentes de primeiro grau de indivíduos com doença celíaca (27 pais, 31 mães, 15 irmãs e 22 irmãos), sendo que 51% dos parentes eram homens e a média de idade dos indivíduos foi de 27,58 anos (pais e mães: mediana 37,3; irmãs e irmãos: mediana 12). O diagnóstico foi realizado por meio do HLA-DQ2 (teste *index*) e biópsia do intestino delgado e anticorpo anti-transglutaminase IgA sérico (testes referência). O IgA-TTG foi realizado por meio de um imunoensaio quimioluminescente em amostras de soro ou plasma humano, sendo 10 AU/mL a faixa do limite normal superior determinado pelo fabricante (teste ZENIT RA t-TG IgA - A. Menarini diagnóstico). A biópsia do intestino delgado foi realizada pelo procedimento de endoscopia com dois fragmentos sendo retirados do bulbo e três ou quatro amostras do duodeno distal. Todas as amostras de biópsia foram avaliadas cegamente por um patologista e classificadas de acordo com a classificação de Marsh-Oberhuber. Os indivíduos foram tipados para HLA-DQA1 e HLA-DQB1 em alta resolução por meio de sequenciamento de nucleotídeos após a amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) de DNA genômico. Todos os indivíduos realizaram o teste sorológico para o IgA-tTG, porém somente os indivíduos IgA tTG positivos (5/95) realizaram o teste de genotipagem do HLA-DQ2 e a biópsia do intestino delgado. Os cinco pacientes apresentaram genótipo HLA-DQ2, sendo 3 DQ2 e 2 ½ DQ2 e com relação a biópsia 1 indivíduo recusou realizar o teste, portanto dos 4 indivíduos que realizaram 1 foi negativo para doença celíaca e 3 foram positivos (1 classificado como 3A e 2 como 3B na classificação de Marsh-Oberhuber) ⁸.

Singla et al. (2016) conduziram um estudo do tipo coorte prospectivo, na Índia, com o objetivo de determinar a prevalência de DC em Parentes de Primeiro Grau (PPG) de crianças com DC. Duzentos e dois PPG (pai, mãe e irmãos) foram triados para doença celíaca pela testagem dos níveis de IgA tTG, com um *cut off* de 15U/mL, sendo que 35 (17,2%) foram considerados IgA positivos. A biópsia duodenal endoscópica foi disponibilizada para todos os soropositivos a fim de confirmar o diagnóstico de DC, no entanto apenas 24 dos 35 consentiram. Para que um parente de primeiro grau de um doente celíaco fosse considerado positivo, era necessário atender aos seguintes critérios: 1) teste IgA tTG positivo; e 2) biópsia duodenal com resultado Marsh grau IIIa ou acima. A prevalência de DC confirmada por biópsia entre os PPG foi de 8,9% (18/202), ou seja, dos 24 submetidos a biópsia, 18 foram histopatologicamente positivos. O patologista estava cegado em relação aos resultados clínicos e de triagem, ou seja, desconhecia a situação do paciente. Os testes de HLA-DQ2 e DQ8 foram baseados no sistema de detecção SSP e foram testados nos 178 PPG. Foi observado que o estado heterozigoto era o predominante. Dos 154 HLA positivos, 33 também eram IgA positivos. Já em relação aos 24 HLA negativos, 23 eram IgA negativos ⁹.



Srivastava et al. (2009) conduziram uma coorte prospectiva, na Índia, com objetivo de avaliar a prevalência da doença celíaca em parentes de primeiro grau de crianças com doença celíaca utilizando os testes HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Para a realização do estudo foram incluídos 91 parentes de 30 crianças com diagnóstico de doença celíaca confirmado, sendo que destes 53,84% eram homens. As idades dos parentes variaram da seguinte forma: pais com idade entre 29 a 53 anos, mães de 25 a 48, irmãos de 1 a 23 e irmãs de 3 a 24. Após a inclusão dos participantes, foram conduzidos os testes sorológicos IgA tTG por meio de ensaio ELISA com objetivo de realizar o *screening* inicial. Nos resultados foram observados nove pacientes IgA tTG positivos, e destes, sete foram submetidos a biópsia e apenas quatro tiveram histologia sugestiva de doença celíaca. Dos 82 participantes da pesquisa que tiveram sorologia para IgA tTG negativa, 69 tiveram expressão de HLA-DQ2/DQ8. O estudo concluiu que em a cada 22 parentes de crianças com doença celíaca tem diagnóstico positivo para a doença e recomenda a realização do teste genético para fins diagnósticos ¹¹.

Vaquero et al. (2017) conduziram um estudo transversal na Espanha. O objetivo do estudo foi avaliar a estratégia de triagem da doença celíaca baseado na genotipagem do HLA seguida por biópsia. Foram avaliados 139 parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca, com média de idade de 42,1 anos sendo 47,48% do sexo masculino. Foi realizada a análise por biópsia e a genotipagem de HLA-DQ2/DQ8 em 113 indivíduos, pois 26 destes recusaram realizar a biópsia. A avaliação da biópsia duodenal identificou 42 indivíduos positivos para doença celíaca (37 caracterizados como Marsh I e cinco como Marsh IIa) e em relação ao HLA-DQ2/8, foram identificados 96 indivíduos positivos para doença celíaca, sendo que destes 35 eram positivos para biópsia. Dos 17 indivíduos negativos para HLA-DQ2/8, sete foram identificados como positivos para biópsia ¹⁰.

Na revisão sistemática (RS) publicada pelo grupo de Elwenspoek em 2021¹², foram incluídos nove estudos em que se compararam os testes de genotipagem HLA-DQ2 e/ou DQ8 com biópsia de duodeno e/ou sorologia. Entre os estudos havia cinco com delineamento caso-controle e quatro observacionais transversais. Ao total foram avaliados nos nove estudos 19.466 indivíduos, dos quais 513 receberam diagnóstico definitivo de doença celíaca. Em seis deles avaliaram-se exclusivamente crianças, em um, adultos e nos restantes indivíduos de todas as idades.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na metanálise de Elwenspoek et al., 2021.

Faixa etária (referência)	Delineamento	Indicador	Tamanho da amostra	Sexo (% sexo feminino)	Grupo controle	Teste de referência	Âmbito do serviço
Adultos(18)	Caso-controle aninhado	HLA DQ2	97	NR	Indivíduos saudáveis	Sorologia e biópsia	Atenção secundária
Crianças(19)	Caso-controle	HLA DQ2, HLA DQ8 ou ambos	1320	51-75%	Crianças fora do grupo genético de risco	Sorologia e biópsia	Atenção secundária
Crianças(20)	Coorte	HLA DQ2, HLA DQ8 ou ambos	2781	26-50%	Crianças fora do grupo genético de risco	Positivos para tTG	Atenção básica
Crianças(21)	Coorte	HLA DQ2, HLA DQ8 ou ambos	4308	26-50%	Crianças fora do grupo genético de risco	Positivos para tTG	Atenção básica
Crianças(22)	Coorte	HLA DQ2.2, HLA DQ2.5 or HLA DQ8	3715	26-50%	Crianças fora do grupo genético de risco	Positivos para tTG	Atenção básica
Crianças(23)	Coorte	HLA DR4-DQ8, DR3-DQ2 ou ambos	3627	51-75%	Crianças sem genótipos HLA DR3-DQ2 ou HLA DR4-DQ8	Sorologia e biópsia	Atenção básica
Crianças(24)	Caso-controle aninhado	HLA DQ2, HLA DQ8 ou ambos	3435	26-50%	Recém-nascidos fora do grupo	Sorologia e biópsia	Atenção básica

					genético de risco		
População mista(25)	Caso-controle	HLA DQ2	82	NR	Pacientes sem doença celíaca e indivíduos saudáveis fora do grupo genético de risco	Positivos para tTG	NR
População mista(11)	Caso controle	HLA DQ2	101	NR	Indivíduos sem HLA DQ2	Positivos para tTG	Atenção secundária

As tabelas 2 e 3 a seguir trazem resumidamente as principais características dos estudos incluídos.

Tabela 2: Característica dos estudos incluídos

Estudo	Desenho de estudo	País onde o estudo foi conduzido	População do grupo de risco para DC	N	% de homens	média de Idade em anos (DP)
Dias et al. (2010) ⁷	Transversal	Brasil	Mulheres com Síndrome de Turner	56	0%	17 (9,3)
Oliveira et al. (2014) ⁸	Transversal	Portugal	Parentes de primeiro grau de pacientes com DC	95 (27 pais; 31 mães; 15 irmãs; 22 irmãos)	51%	27,58 (pais e mães: mediana 37,3; irmãs e irmãos: mediana 12)
Singla et al. (2016) ⁹	Coorte prospectivo	Índia	Parentes de primeiro grau de pacientes com DC	202	50,99%	IgA positivo: média 21,3 (3,6); IgA negativo: Média 22,2 (4,1)
Srivastava et al. (2009) ¹¹	Coorte prospectivo	Índia	Parentes de primeiro grau de pacientes com DC	91 (27 pais; 30 mães; 22 irmãos; 12 irmãs)	53,84%	pais (mediana 38; intervalo 29-53); mães (mediana 32; intervalo 25-48); irmãos (mediana 8,5; intervalo 1-23); irmãs (mediana 9,5; intervalo 3-24)
Vaquero et al. (2017) ¹⁰	Transversal	Espanha	Parentes de primeiro grau de pacientes com DC	139	47,48%	42,1 (18-68)

DC: doença celíaca; DP: desvio padrão

Tabela 3: Testes diagnósticos realizados nos estudos incluídos

Estudo	Teste Índice	Teste Referência	Número de positivos do teste índice/ número total avaliado	Número de Negativos do Teste Índice/ número total avaliado	Número de positivos do Teste Referência/ número total avaliado	Número de Negativos do Teste referência/ número total avaliado	Verdadeiro Positivo	Falso Negativo	Falso Positivo	Verdadeiro Negativo
Dias et al. (2010) ⁷	HLA-DQ2	Biópsia; IgA-tTG	HLA-DQ2: 2/2	HLA-DQ2: 0/2	Biópsia: 2/2; IgA: 2/56	Biópsia: 0/2; IGA: 54/56	IgA x HLA-DQ2: 2/56; Biópsia x HLA-DQ2: 2/2	IgA x HLA-DQ2: 0/56; Biópsia x HLA-DQ2: 0/2	IgA x HLA-DQ2: não informado; Biópsia x HLA-DQ2: 0/2	IgA x HLA-DQ2: não informado; Biópsia x HLA-DQ2: 0/2
Oliveira et al. (2014) ⁸	HLA-DQ2	Biópsia; IgA-tTG	HLA-DQ2: 5/5	HLA-DQ2: 0/5	Biópsia: 3/4; IgA: 5/95	Biópsia: 1/4; IGA: 90/95	IgA x HLA-DQ2: 5/5; Biópsia x HLA-DQ2: 3/5	IgA x HLA-DQ2: 0/5; Biópsia x HLA-DQ2: 0/5	IgA x HLA-DQ2: não informado; Biópsia x HLA-DQ2: 2/5	IGA x HLA-DQ2: 5; não informado; Biópsia x HLA-DQ2: 0/5
Singla et al. (2016) ⁹	HLA-DQ2; HLA-DQ8	Biópsia; IgA-tTG	HLA-DQ2: 136/178; HLA-DQ8: 37/178	HLA-DQ2: 42/17; HLA-DQ8: 141/178	Biópsia: 18/24; IgA: 35/202	Biópsia: 6/24; IgA: 167/202	IgA x HLA-DQ2: 31/34; IgA x HLA-DQ8: 8/34;	IgA x HLA-DQ2: 3/34; IgA x HLA-DQ8: 26/34;	IgA x HLA-DQ2: 105/144; IgA x HLA-DQ8: 29/144;	IgA x HLA-DQ2: 39/144; IgA x HLA-DQ8: 115/144;



							IgA x HLA-DQ2/DQ8: 33/34;	IgA x HLA-DQ2/DQ8: 1/34;	IgA x HLA-DQ2/DQ8: 121/144;	IgA x HLA-DQ2/DQ8: 23/144;
							Biópsia x HLA-DQ2: 16/18;	Biópsia x HLA-DQ2: 2/18;	Biópsia x HLA-DQ2: não informado;	Biópsia x HLA-DQ2: não informado;
							Biópsia x HLA-DQ8: 6/18	Biópsia x HLA-DQ8: 12/18	Biópsia x HLA-DQ8: não informado	Biópsia x HLA-DQ8: não informado
Srivastava et al. (2009) ¹¹	HLA-DQ2; HLA-DQ8	Biópsia; IgA-tTGA	HLA-DQ2: 78/91; HLA-DQ8: 0/91 HLA-DQ2/DQ8: 9/91	HLA-DQ2: 13/91; HLA-DQ8: 91/91 HLA-DQ2/DQ8: 82/91	Biópsia: 4/7; IgA: 9/91	Biópsia: 3/7; IgA: 82/91	IgA x HLA-DQ2: 9/9; IgA x HLA-DQ8: 0/9; IgA x HLA-DQ2/DQ8: 9/91 Biópsia x HLA-DQ2: 4/7; Biópsia x HLA-DQ8: 0/7	IgA x HLA-DQ2: 0/9; IgA x HLA-DQ8: 9/9; IgA x HLA-DQ2 x DQ8: 0/91 Biópsia x HLA-DQ2: 0/7;	IgA x HLA-DQ2: não informado; IgA x HLA-DQ8: Não informado; IgA x HLA-DQ2/DQ8: 69/91 Biópsia x HLA-DQ2: 3/7;	IgA x HLA-DQ2: não informado; IgA x HLA-DQ8: não informado; IgA x HLA-DQ2/DQ8: 13/91 Biópsia x HLA-DQ2: 0/7;



								Biópsia x HLA-DQ8: 4/7	Biópsia x HLA- DQ8: 0/7	Biópsia x HLA- DQ8: 3/7
Vaquero et al.(2017) ¹⁰	HLA-DQ2 E HLA-DQ8	Biópsia	HLA-DQ2/DQ8: 96/113	HLA-DQ/DQ8: 17/113	Biópsia: 42/113	Biópsia: 71/113	biópsia x DQ2/DQ8: 35/113	biópsia x DQ2/DQ8: 7/113	biópsia x DQ2/DQ8: 61/113	biópsia x DQ2/DQ8: 10/113

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

O risco de viés dos estudos incluídos foi analisado por meio da ferramenta QUADAS-2. Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés com relação aos domínios de aplicabilidade, nos demais domínios foram observadas algumas falhas metodológicas ou no relato dos estudos e estes serão discutidos a seguir.

Todos os estudos apresentaram alto risco de viés com relação ao processo de seleção dos pacientes por não terem realizado uma seleção randomizada, no entanto, todos os estudos evitaram um desenho do tipo caso-controle e evitaram exclusões inapropriadas. O risco de viés relacionado ao teste índice foi considerado de alto risco para todos os estudos incluídos, pois estes não realizaram a interpretação do teste índice sem o conhecimento do resultado do teste referência e não houve um limiar pré-especificado nos estudos relacionado a este teste.

Com relação ao risco de viés do domínio que avaliou o teste de referência, todos os estudos provavelmente classificaram corretamente a condição alvo. Os estudos de Dias et al. (2010)⁷, Srivastava et al. (2009)¹¹ e Vaquero et al. (2017)¹⁰ foram considerados de alto risco pois estes não interpretaram os resultados do teste de referência sem o conhecimento do teste índice. Os estudos de Oliveira et al. (2014)⁸ e Singla et al. (2016)⁹ foram considerados como risco incerto neste domínio pois não forneceram informações suficientes que indicassem que os resultados do teste de referência foram identificados sem o conhecimento dos resultados do teste índice.

No domínio de fluxo e tempo, nenhum estudo forneceu informações com relação ao intervalo entre o teste índice e o teste referência. O estudo de Dias et al. (2010)⁷ foi considerado como alto risco de viés, pois apenas parte dos pacientes realizaram o teste de referência assim como parte destes foram incluídos na análise. Os estudos de Singla et al. (2016)⁹ e Vaquero et al. (2017)¹⁰ foram caracterizados como risco incerto, pois não forneciam informações suficientes relacionadas ao intervalo entre os testes, porém todos os pacientes realizaram ambos os testes e foram incluídos nas análises. A análise do risco de viés por domínio e por estudo pode ser vista na Figura 2 e na Figura 3.

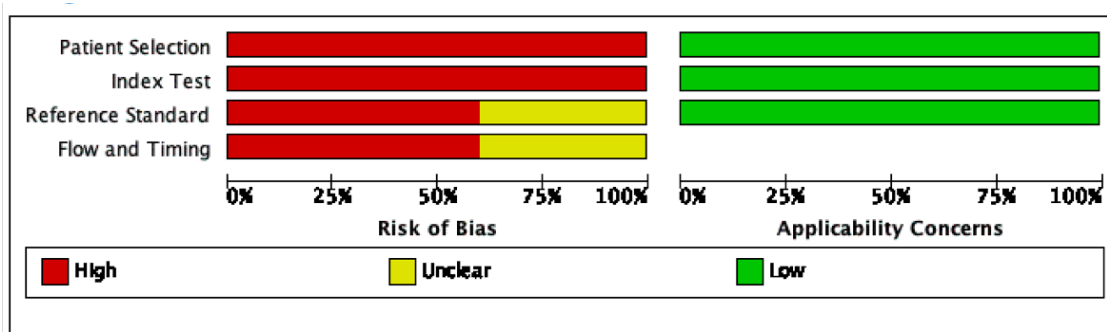


Figura 2: Análise do risco de viés pela ferramenta QUADAS-2 dos estudos incluídos.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Dias 2010	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕
Oliveira 2014	⊖	⊖	?	⊖	⊕	⊕	⊕
Singla 2016	⊖	⊖	?	?	⊕	⊕	⊕
Srivastava 2009	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊕	⊕
Vaquero 2017	⊖	⊖	⊖	?	⊕	⊕	⊕

⊖ High ? Unclear ⊕ Low

Figura 3: Análise de cada domínio do risco de viés identificada por estudo incluído.

Em relação à análise da revisão sistemática de Elwenspoek et al., 2021 pela ferramenta AMSTAR-2, identificaram-se duas falhas em domínios críticos, a saber, ausência de lista com estudos excluídos e respectivas justificativas e ausência de avaliação de viés de publicação. Dessa forma a confiabilidade nos resultados é baixa

7. SÍNTESE DOS RESULTADOS

7.1. Biópsia versus HLA-DQ2 e/ou DQ8

O estudo de Dias et al. (2010) ⁷ realizou primeiramente a avaliação do teste sorológico tTG-IgA em 56 mulheres com síndrome de Turner e somente duas foram positivas para a doença celíaca. Somente estas duas mulheres realizaram a biópsia e a genotipagem para HLA-DQ2, sendo confirmada a doença por meio da biópsia e do HLA-DQ2 em ambas. Diante disso, para a comparação biópsia *versus* HLA-DQ2 foi considerado verdadeiro positivo duas mulheres das duas analisadas, falso positivo, falso negativo e verdadeiro negativo foi considerado nenhum paciente das duas analisadas. A partir desses dados foram calculados os desfechos de interesse da presente revisão sistemática: sensibilidade 83%, especificidade 50%, valor preditivo positivo 83%, valor preditivo negativo 50%, acurácia 75%, razão de verossimilhança positiva 1,66 e razão de verossimilhança negativa 0,33.

Oliveira et al. (2014)⁸ realizaram o teste sorológico para o tTG-IgA em 95 parentes de primeiro grau de indivíduos com doença celíaca, porém somente os indivíduos tTG-IgA positivos (5/95) realizaram o teste de genotipagem do HLA-DQ2 e a biópsia do intestino delgado. Os cinco pacientes apresentaram genótipo HLA-DQ2, sendo 3 DQ2 e 2 ½ DQ2 e com relação a biópsia um indivíduo recusou realizar o teste, portanto dos quatro indivíduos que realizaram um foi negativo para doença celíaca e três foram positivos um classificado como 3A e dois como 3B na classificação de Marsh-Oberhuber. Diante disso, para a comparação biópsia *versus* HLA-DQ2 foi considerado verdadeiro positivo três parentes de primeiro grau dos cinco analisados, falso positivo dois dos cinco analisados, falso negativo e verdadeiro negativo foi considerado zero

indivíduos dos analisados. A partir desses dados foram calculados os desfechos de interesse da presente revisão sistemática: sensibilidade 87%, especificidade 16%, valor preditivo positivo 58%, valor preditivo negativo 50%, acurácia 57%, razão de verossimilhança positiva 1,05 e razão de verossimilhança negativa 0,75.

Srivastava et al. (2009)¹¹ avaliaram a sorologia tTG-IgA em 91 parentes de primeiro grau de indivíduos com doença celíaca, sendo que nove destes foram considerados positivos. Somente sete destes nove pacientes foram avaliados pela biópsia duodenal indicando quatro indivíduos positivos para a doença. A partir dos dados apresentados no estudo foi possível identificar que na comparação biópsia *versus* HLA-DQ2 que quatro indivíduos foram verdadeiros positivos, três foram falsos positivos, e nenhum indivíduo foi considerado falso negativo ou verdadeiro negativo. Diante disso, foram calculados os desfechos de interesse da presente revisão sistemática: sensibilidade 90%, especificidade 12%, valor preditivo positivo 56%, valor preditivo negativo 50%, acurácia 55%, razão de verossimilhança positiva 1,02 e razão de verossimilhança negativa 0,8. Na comparação entre a biópsia e o HLA-DQ8 não foi identificado nenhum indivíduo verdadeiro positivo ou falso positivo, porém foram identificados quatro falsos negativos e três verdadeiros negativos. Diante disso foi realizado o cálculo dos desfechos de interesse da presente revisão sistemática: sensibilidade 10%, especificidade 87%, valor preditivo positivo 50%, valor preditivo negativo 43%, acurácia 44%, razão de verossimilhança positiva 0,8 e razão de verossimilhança negativa 1,02.

Vaquero et al. (2017)¹⁰ realizaram biópsia e genotipagem HLA-DQ2/DQ8 em 113 parentes de primeiro grau de indivíduos com doença celíaca. Na comparação dos resultados foi observado que 35 indivíduos eram verdadeiros positivos, sete eram falsos negativos, 61 falsos positivos e dez verdadeiros negativos. A partir desses achados, foi possível calcular os desfechos de interesse da presente revisão sistemática: sensibilidade 83%, especificidade 14%, valor preditivo positivo 36%, valor preditivo negativo 58%, acurácia 39%, razão de verossimilhança positiva 0,96 e razão de verossimilhança negativa 1,18.

Foram observadas algumas limitações nos estudos incluídos, sendo que o estudo de Dias et al. (2010)⁷ e o estudo de Oliveira e col. (2014)⁸ avaliaram a biópsia duodenal e o HLA-DQ2 somente em indivíduos com sorologia IgA positiva o que podem implicar em viés nos resultados de acurácia. Além disso, os estudos não apresentaram os resultados de acurácia diagnóstica, portanto, foi necessário calcular os resultados para a realização da presente revisão sistemática. Os resultados dos desfechos foram calculados por meio da tabela de contingência 2 x 2 e os estudos que possuíam nenhum paciente dentre os VN, FN, FP e VN foram acrescidos 0,5 em todos os valores do VP, FN, FP e VN.

Os estudos de Dias et al. (2010) e Oliveira et al. (2014) apresentaram comparações entre os grupos biópsia com HLA-DQ2 em alguns indivíduos incluídos no estudo, no entanto, em virtude de um tamanho amostral reduzido, não foi possível realizar a análise da estimativa sumária. Também não foi possível realizar a meta-análise das comparações HLA-DQ8 versus biópsia e HLA-DQ2/DQ8 versus biópsia, pois apenas um estudo realizou essa análise. Os dados estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4: Desfechos calculados por meio dos estudos incluídos para a comparação Biópsia versus HLA-DQ2 e/ou D.Q8

Estudo	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo	Acurácia	Razão de Verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
Dias et al. (2010) ⁷	Biópsia x HLA-DQ2: 0,83	Biópsia x HLA-DQ2: 0,5	Biópsia x HLA-DQ2: 0,83	Biópsia x HLA-DQ2: 0,5	Biópsia x HLA-DQ2: 0,75	Biópsia x HLA-DQ2: 1,66	Biópsia x HLA-DQ2: 0,33
Oliveira et al. (2014) ⁸	Biópsia x HLA-DQ2: 0,87	Biópsia x HLA-DQ2: 0,16	Biópsia x HLA-DQ2: 0,58	Biópsia x HLA-DQ2: 0,5	Biópsia x HLA-DQ2: 0,57	Biópsia x HLA-DQ2: 1,05	Biópsia x HLA-DQ2: 0,75
Srivastava et al. (2009) ¹¹	Biópsia x HLA-DQ2: 0,9;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,12;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,56;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,5;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,55;	Biópsia x HLA-DQ2: 1,02;	Biópsia x HLA-DQ2: 0,8;
	Biópsia x HLA-DQ8: 0,1	Biópsia x HLA-DQ8: 0,87	Biópsia x HLA-DQ8: 0,5	Biópsia x HLA-DQ8: 0,43	Biópsia x HLA-DQ8: 0,44	Biópsia x HLA-DQ8: 0,8	Biópsia x HLA-DQ8: 1,02
Vaquero et al. (2017) ¹⁰	Biópsia x DQ2/DQ8: 0,83	Biópsia x DQ2/DQ8: 0,14	Biópsia x DQ2/DQ8: 0,36	Biópsia x DQ2/DQ8: 0,58	Biópsia x DQ2/DQ8: 0,39	Biópsia x DQ2/DQ8: 0,96	Biópsia x DQ2/DQ8: 1,18

7.2. tTG-IgA versus HLA-DQ2 e/ou DQ8

Singla et al (2016)⁹ avaliaram a sorologia tTG-IgA em 202 parentes de primeiro grau de indivíduos com doença celíaca, desses 35 foram positivos e 167 foram negativos. Dos 35 positivos, sete eram HLA-DQ2/2, 18 HLA-DQ2/-, seis HLA-DQ2/8, um HLA-DQ2/8 e um HLA-DQ2/8 negativo. No que se refere aos casos negativos, 22 eram HLA-DQ2/2, 69 HLA-DQ2/-, 13 HLA-DQ2/8, 12 HLA-DQ2/-, quatro HLA-DQ8/8 e 23 HLA-DQ2/2 HLA-DQ2/8 negativos. A partir dos dados apresentados no estudo foi possível identificar que a comparação tTG-IgA versus HLA-DQ2 e ou HLA-DQ8 que se distribuíram da seguinte forma: falso positivos (tTG-IgA x HLA-DQ2: 31; tTG-IgA x HLA-DQ8: 8; tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 33); falso negativo (tTG-IgA x HLA-DQ2: 3; tTG-IgA x HLA-DQ8: 26; tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 1); verdadeiro positivo (tTG-IgA x HLA-DQ2: 105; tTG-IgA x HLA-DQ8: 29;

tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 121) e verdadeiro negativo (tTG-IgA x HLA-DQ2: 39; tTG-IgA x HLA-DQ8: 115; tTG-IgA x HLA-DQ2/DQ8: 23). Diante disso, foram calculados: sensibilidade (91% para HLA-DQ2, 23% para HLA-DQ8 e 97% para HLA-DQ2/8), especificidade (27% para HLA-DQ2, 79% para HLA-DQ8 e 15% para HLA-DQ2/8) valor preditivo positivo (22% para HLA-DQ2, 21% para HLA-DQ8 e 21% para HLA-DQ2/8), valor preditivo negativo (92% para HLA-DQ2, 81% para HLA-DQ8 e 95% para HLA-DQ2/8), acurácia (39% para HLA-DQ2, 69% para HLA-DQ8 e 31% para HLA-DQ2/8), razão de verossimilhança positiva (1,25 para HLA-DQ2, 1,16 para HLA-DQ8 e 1,15 para HLA-DQ2/8) e razão de verossimilhança negativa (0,32 para HLA-DQ2, 0,9 para HLA-DQ8 e 0,18 para HLA-DQ2/8).

O estudo de Srivastava et al (2009) ¹¹ foi conduzido em 91 parentes de 30 crianças com diagnóstico de doença celíaca confirmado, sendo que em todos esses foi avaliada a sorologia a IgA-tTGA. O resultado mostrou nove pacientes com IgA-tTGA positivo e todos eles com expressão de HLA-DQ2/DQ8. Dos 82 negativos para IgA-tTGA, 69 expressaram e 13 não expressaram HLA-DQ2/DQ8. Por meio dos dados apresentados no estudo foi possível identificar que a comparação IgA-tTGA versus HLA-DQ2/DQ8, dessa forma foi obtido 95% de sensibilidade, 16% de especificidade, 12% de valor preditivo positivo, 96% de valor preditivo negativo, 24% de acurácia, 1,13 de razão de verossimilhança positiva e 0,30 de razão de verossimilhança negativa para o teste em epígrafe.

Limitação similar aos estudos que compararam biópsia versus HLA-DQ2 e/ou DQ8 foi obtida na comparação de IgA versus HLA-DQ2 e/ou DQ8 onde os estudos não apresentaram os resultados de acurácia diagnóstica, portanto, foi necessário calcular os resultados para a realização da presente revisão sistemática.

Não foi possível realizar meta-análise dos estudos que envolviam as comparações IgA versus HLA-DQ2 e IgA versus HLA-DQ8, visto que foi incluído na presente revisão sistemática apenas um estudo de cada comparação. Os dados foram sumarizados na Tabela 5.

Tabela 5: Desfechos calculados por meio dos estudos incluídos para a comparação tTG-IgA versus HLA-DQ2 e/ou DQ8

Estudo	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo	Acurácia	Razão de Verossimilhança positiva	Razão de verossimilhança negativa
Singla et al., (2016) ⁹	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,91;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,27;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,22;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,92;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,39;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 1,25;	tTG-IgA x HLA-DQ2: 0,32;
	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,23;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,79;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,31;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,95;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,31;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 1,16;	tTG-IgA x HLA-DQ8: 0,95;

	tTG-IgA x HLA- DQ2/DQ8 : 0,97;	tTG-IgA x HLA- DQ2/DQ8: 0,15;	DQ8: 0,21; tTG-IgA x HLA- DQ2/D Q8: 0,21;	DQ8: 0,81; tTG-IgA x HLA- DQ2/D Q8: 0,95;	DQ8: 0,69; tTG-IgA x HLA- DQ2/D Q8: 0,31;	tTG-IgA x HLA- DQ2/DQ8: 1,15;	tTG-IgA x HLA- DQ2/DQ8: 0,18;
Srivastava et al., (2009) ¹¹	tTG-IgA x HLA- DQ2/DQ8 : 0,95	tTG-IgA x HLA- DQ2/DQ8: 0,16	tTG-IgA x HLA- DQ2/D Q8: 0,12	tTG-IgA x HLA- DQ2/D Q8: 0,96	tTG-IgA x HLA- DQ2/D Q8: 0,24	tTG-IgA x HLA- DQ2/DQ8: 1,13	tTG-IgA x HLA- DQ2/DQ8: 0,30

A partir da análise dos resultados e das características dos estudos incluídos, foi possível combinar dados semelhantes de dois estudos, Singla et al (2016)⁹ e Srivastava e col. (2009)¹¹. Dessa forma, o estudo de Singla et al (2016)⁹ mostrou sensibilidade de 0.97 (IC 95%: 0.85-1.00) e especificidade de 0.16 (IC 95%: 0.10-0.23), já o estudo de Srivastava et al (2010)¹¹ mostrou sensibilidade de 1.00 (IC 95%: 0.66-1.00) e especificidade de 0.16 (IC 95%: 0.09-0.26).

A estimativa sumária dos estudos na meta-análise forneceu uma sensibilidade de 0,977 (IC 95%: 0,853-0,997) e uma especificidade de 0,159 (IC 95%: 0,117-0,213). Diante disso é possível verificar que o HLA-DQ2/DQ8 possui uma alta sensibilidade (97%) e uma baixa especificidade (16%), portanto, o teste é capaz de identificar dentre os indivíduos suspeitos, quais possuem realmente a doença celíaca, porém este mesmo teste não foi capaz de identificar corretamente os indivíduos que não possuem a doença celíaca.

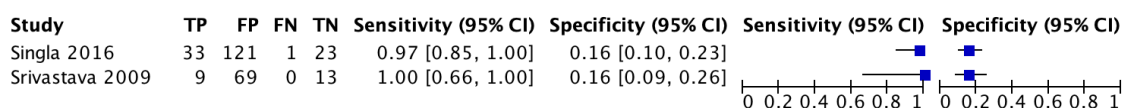


Figura 4: Forest plot da meta-análise relacionada a comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8.

A curva HSROC (**Figura 5**) identifica os estudos e seus intervalos de confiança de 95% referentes aos valores de sensibilidade e especificidade. Por meio da curva HSROC foi possível identificar uma alta sensibilidade e uma baixa especificidade na combinação dos estudos de Singla et al. (2016)⁹ e Srivastava et al. (2019)¹¹.

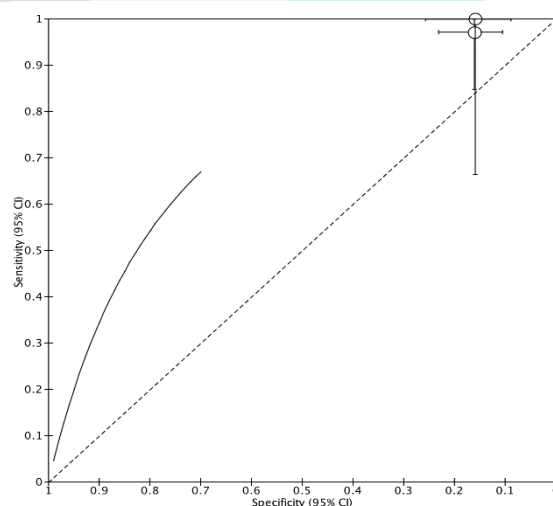


Figura 5: Curva HSROC da comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8.

Na metanálise do grupo de Elwenspoek, os resultados sumários para sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP) para os testes de genotipagem HLA-DQ-2 e DQ-8 foram, respectivamente, de 94,62 (IC 95% 84,39 a 98,28); 64,76 (IC 95% 54,27 a 71,58) e VPP 2,64 (IC 95% 2,23 a 3,12). Considerando uma prevalência de 1,0% de doença celíaca na população, o intervalo de confiança para o VPP se posiciona todo acima deste valor, sugerindo que resultados positivos para a genotipagem de HLA-DQ-2 e DQ-8 estão associados a um maior risco, da magnitude de 2 vezes, de diagnóstico positivo para doença celíaca. O risco de viés dos estudos incluídos foi referido como alto pelos autores da revisão. Já o valor preditivo negativo dos testes de genotipagem não foram satisfatórios (Figura 6). Não se apresentaram os resultados desagregados para comparações entre os testes de genotipagem índice e os testes de referência sorológico e biópsia, como se apresentou no relatório elaborado pelo grupo elaborador. Entretanto, os resultados são concordantes, apontando para uma alta sensibilidade e baixa especificidade.

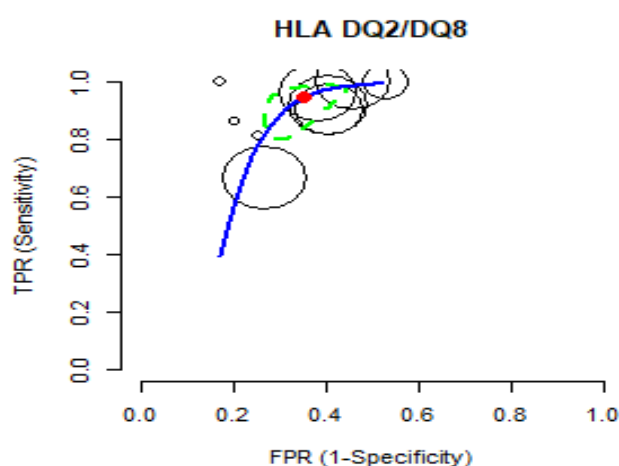


Figura 6 – Curva ROC para os testes de genotipagem. Fonte: Elwenspoek et al., 2021

8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos seguintes desfechos: verdadeiros positivos, falsos negativos, verdadeiros negativos e falso positivos. A evidência indireta foi classificada como não grave em todas as comparações, pois todos os estudos atenderam exatamente ao acrônimo PIRO da presente revisão. A imprecisão foi classificada como não grave em todas as comparações pois não houve diferença entre os intervalos de confiança dos desfechos avaliados entre os estudos. O viés de publicação não foi analisado, pois todas as comparações englobavam menos de 10 estudos, não sendo possível realizar o *funnel plot*. As prevalências de 0,7%, 1% e 1,4% apresentadas são referentes a variações da literatura com relação à prevalência de doença celíaca na população global avaliada.¹³¹⁴

Na comparação biópsia e HLA-DQ2 (Quadro 5) foram analisados três estudos (Dias et al (2010)⁷ com um total de 242 pacientes; Oliveira et al. (2014)⁸; Srivastava et al. (2009)¹¹). A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como muito baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave, pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco ou risco incerto nos três estudos; e a inconsistência foi avaliada como grave, devido a diferenças metodológicas (população estudada e delineamento do estudo) entre os três estudos, apesar dos intervalos de confiança da sensibilidade e da especificidade estarem sobrepostos nos três estudos. Os valores de sensibilidade e especificidade apresentados correspondem aos valores mínimos e máximos dentre os três estudos e estes foram calculados pelos autores da presente revisão por meio da tabela de contingência 2 x 2.

Na comparação biópsia e HLA-DQ8 (Quadro 6) foi analisado um estudo (Srivastava et al. (2009)¹¹) com 91 pacientes. A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como muito baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave, pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de viés. A imprecisão foi considerada muito grave pois o intervalo de confiança da sensibilidade foi muito maior do que a magnitude do efeito e a inconsistência não pode ser avaliada por se tratar da análise de apenas um estudo. A média e o intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade foi calculada por meio do software Review Manager utilizando os valores referentes aos desfechos avaliados.

Na comparação biópsia e HLA-DQ2/DQ8 (Quadro 7) foi analisado um estudo (Vaquero et al. (2017)) com 139 pacientes. A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave, pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de viés ou risco de viés incerto. A imprecisão foi considerada grave pois o intervalo de confiança da especificidade foi maior do que a magnitude do efeito e a inconsistência não pode ser avaliada por se tratar da análise de apenas um estudo. A média e o intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade foram calculados por meio do software Review Manager utilizando os valores referentes aos desfechos avaliados.

Nas comparações IgA e HLA-DQ2 (**Quadro 8**) e IgA e HLA-DQ8 (**Quadro 9**) foi analisado um estudo (Singla et al. (2016) ⁹) com 202 pacientes. A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de viés ou risco de viés incerto. A imprecisão foi avaliada como não grave e a inconsistência não pode ser avaliada pois apenas um estudo realizou essa comparação. A média e o intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade foram calculados por meio do software *Review Manager* utilizando os valores referentes aos desfechos avaliados.

Na comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8 (**Quadro 10**) foi analisada a meta-análise de dois estudos (Singla et al. (2016) ⁹ e Srivastava et al (2009) ¹¹) com um total de 293 pacientes. A qualidade geral da evidência para os desfechos avaliados foi classificada como baixa, sendo que o risco de viés foi avaliado como muito grave pois todos os domínios avaliados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de viés ou risco de viés incerto. A inconsistência e a imprecisão foram classificadas como não grave, pois os estudos foram similares em relação aos aspectos metodológicos e população estudada, os intervalos de confiança encontram-se sobrepostos e os estudos não diferem em relação aos resultados de sensibilidade e especificidade encontrados. A média e o intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade correspondem às medidas sumárias da meta-análise.

Quadro 5: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation da comparação Biópsia e HLA-DQ2.

Pergunta: Deve-se usar Biópsia and HLA-DQ2 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.83 para 0.90
Especificidade	0.12 para 0.50

Prevalências	0.7%	1%	1.4%
--------------	------	----	------

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos	3 estudos 9 pacientes	2 estudos transversais e 1 coorte prospectivo	muito grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	6 para 6	8 para 9	12 para 13	⊕⊕ ⊕⊕ MUITO BAIXA
Falsos-negativos								1 para 1	1 para 2	1 para 2	
Verdadeiros-negativos	3 estudos 5 pacientes	2 estudos transversais e 1 coorte prospectivo	muito grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	119 para 497	119 para 495	118 para 493	⊕⊕ ⊕⊕ MUITO BAIXA
Falsos-positivos								496 para 874	495 para 871	493 para 868	

a. Todos os domínios avaliados no risco de viés pelo QUADAS-2 foram classificados como alto risco ou risco incerto.

b. Os estudos apresentam populações com diferentes condições de saúde. Dias et al. 2010 avaliaram mulheres com síndrome de Turner, porém Oliveira et al. 2014 e Srivastava et al. 2009 avaliaram parentes de primeiro grau de indivíduos com doença celíaca. Além disso, os delineamentos dos estudos eram diferentes, sendo que Dias et al. 2010 e Oliveira et al. 2014 possuem um delineamento transversal e Srivastava et al. 2009 possui um delineamento do tipo coorte prospectivo.

Quadro 6: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation da comparação Biópsia e HLA-DQ8.

Pergunta: Deve-se usar Biópsia and HLA-DQ8 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade		0.01 (95% CI: 0.01 para 0.60)		Prevalências				0.7%	1%	1.4%	
Especificidade		1.00 (95% CI: 0.29 para 1.00)									
Desfecho	Número dos estudos (Número de pacientes)	Descrição do estudo	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy and CoE
			Risco de vies	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos	1 estudo 4 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	0 (0 para 4)	0 (0 para 6)	0 (0 para 8)	⊕○○ ○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos								7 (3 para 7)	10 (4 para 10)	14 (6 para 14)	
Verdadeiros-negativos	1 estudo 3 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	muito grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	993 (288 para 993)	990 (287 para 990)	986 (286 para 986)	⊕○○ ○○○ MUITO BAIXA
Falsos-positivos								0 (0 para 705)	0 (0 para 703)	0 (0 para 700)	

a. Todos os domínios do risco de vies analisados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de vies

b. O intervalo de confiança da sensibilidade é muito maior do que a magnitude do efeito.

Quadro 7: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation da comparação Biópsia e HLA-DQ2/DQ8.

Pergunta: Deve-se usar Biópsia and HLA-DQ2/DQ8 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.83 (95% CI: 0.69 para 0.93)	Prevalências	0.7%	1%	1.4%
Especificidade	0.14 (95% CI: 0.07 para 0.24)				

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delimitação do estudo	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos	1 estudos 42 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	6 (5 para 7)	8 (7 para 9)	12 (10 para 13)	⊕○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos								1 (0 para 2)	2 (1 para 3)	2 (1 para 4)	
Verdadeiros-negativos	1 estudos 71 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	139 (70 para 238)	139 (69 para 238)	138 (69 para 237)	⊕○○ MUITO BAIXA
Falsos-positivos								854 (755 para 923)	851 (752 para 921)	848 (749 para 917)	

a. Todos os domínios do risco de viés analisados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de viés ou risco incerto.

b. O intervalo de confiança da especificidade foi maior do que a magnitude do efeito.

Quadro 8: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* da comparação IgA e HLA-DQ2.

Pergunta: Deve-se usar IgA and HLA-DQ2 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.91 (95% CI: 0.76 para 0.98)
Especificidade	0.27 (95% CI: 0.20 para 0.35)

Prevalências	0.7%	1%	1.4%
--------------	------	----	------

Desfecho	Número dos estudos (Número de pacientes)	Delimitação do estudo	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy y CoE
			Risco de vies	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos	1 estudo	coorte prospectivo	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	6 (5 para 7)	9 (8 para 10)	13 (11 para 14)	⊕⊕ ○○ BAIXA
Falsos-negativos	34 pacientes							1 (0 para 2)	1 (0 para 2)	1 (0 para 3)	
Verdadeiros-negativos	1 estudo	coorte prospectivo	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	268 (199 para 348)	267 (198 para 347)	266 (197 para 345)	⊕⊕ ○○ BAIXA
Falsos-positivos	144 pacientes							725 (645 para 794)	723 (643 para 792)	720 (641 para 789)	

a. Todos os domínios do risco de vies analisados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco de vies ou risco de vies incerto

Quadro 9: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation da comparação IgA e HLA-DQ8.

Pergunta: Deve-se usar IgA and HLA-DQ8 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.24 (95% CI: 0.11 para 0.41)
Especificidade	0.80 (95% CI: 0.72 para 0.86)

Prevalências	0.7%	1%	1.4%
--------------	------	----	------

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risco de vies	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos	1 estudos	coorte prospectivo	muito grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	2 (1 para 3)	2 (1 para 4)	3 (2 para 6)	⊕⊕⊕○ ○BAIXA
Falsos-negativos	34 pacientes							5 (4 para 6)	8 (6 para 9)	11 (8 para 12)	
Verdadeiros-negativos	1 estudos	coorte prospectivo	muito grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	794 (715 para 854)	792 (713 para 851)	789 (710 para 848)	⊕⊕⊕○ ○BAIXA
Falsos-positivos	144 pacientes							199 (139 para 278)	198 (139 para 277)	197 (138 para 276)	

a. Todos os domínios do risco de vies analisados pela ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco ou risco incerto

Quadro 10: Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* da comparação IgA e HLA-DQ2/DQ8.

Pergunta: Deve-se usar IgA and HLA-DQ2/DQ8 para diagnosticar doença celíaca em indivíduos com fatores de risco?

Sensibilidade	0.97 (95% CI: 0.85 para 0.99)
Especificidade	0.15 (95% CI: 0.11 para 0.21)

Prevalências	0.7%	1%	1.4%
--------------	------	----	------

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delimitação do estudo	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy CoE
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 0.7%	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 1.4%	
Verdadeiros-positivos	2 estudos	2 estudos coorte prospectivo	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	7 (6 para 7)	10 (9 para 10)	14 (12 para 14)	⊕⊕ ○○ BAIXA
Falsos-negativos	43 pacientes							0 (0 para 1)	0 (0 para 1)	0 (0 para 2)	
Verdadeiros-negativos	2 estudos	2 estudos coorte prospectivo	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	149 (109 para 209)	149 (109 para 208)	148 (108 para 207)	⊕⊕ ○○ BAIXA
Falsos-positivos	226 pacientes							844 (784 para 884)	841 (782 para 881)	838 (779 para 878)	

a. Todos os domínios do risco de viés analisador por meio da ferramenta QUADAS-2 foram classificados como alto risco ou risco incerto

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A qualidade da evidência da presente revisão sistemática foi considerada baixa e os estudos incluídos apresentaram alto risco de viés em vários domínios do QUADAS-2. As análises mostraram que a genotipagem do HLA-DQ2 e/ou DQ8 apresentou alta sensibilidade e baixa especificidade, sendo capaz de identificar os indivíduos verdadeiramente positivos, sugerindo a aplicabilidade do teste como complementar ao diagnóstico da doença celíaca. Ressaltam-se as seguintes limitações do PTC: o fato de não haver ensaios clínicos randomizados para testar a acurácia diagnóstica dos testes, além de a evidência disponível ter sido avaliada como baixa ou muito baixa. O objetivo primário dos estudos incluídos não foi avaliar a acurácia diagnóstica dos testes, cujos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo, razão de

verossimilhança positivo e negativo foram todos calculados pelos autores da revisão. Não foram identificados estudos que comparassem os testes de tTG-IgA com a biópsia, o que poderia agregar mais informações à análise. Uma vez que os testes de diagnóstico para doença celíaca foram voltados para populações em grupos de risco, houve grande heterogeneidade entre as populações estudadas. Por fim, os pontos de corte dos testes diagnósticos não foram discutidos nos estudos, o que pode também afetar a interpretação da revisão.

10. REFERÊNCIAS

1. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Uenishi RH, Almeida FC De, Selleski N, et al. Presence of DQ2.2 associated with DQ2.5 increases the risk for celiac disease. *Autoimmune Dis.* 2016;2016.
2. SELLESKI N, ALMEIDA LM, ALMEIDA FC de, GANDOLFI L, PRATESI R, NÓBREGA YK de M. SIMPLIFYING CELIAC DISEASE PREDISPOSING HLA-DQ ALLELES DETERMINATION BY THE REAL TIME PCR METHOD. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(2).
3. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
4. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct;155(8):529–36.
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;
6. Brasil.Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1a ed. Brasília: Editora Ministério da Saúde; 2014. 72p p.
7. Dias MDCS, De Castro LCG, Gandolfi L, De Almeida RC, Córdoba MS, Pratesi R. Screening for celiac disease among patients with Turner syndrome in Brasília, DF, Midwest region of Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(3).
8. OLIVEIRA JRH, CABRAL AJ, FERREIRA E, CAPELINHA F, SPÍNOLA H, GONÇALVES R. CELIAC DISEASE IN CHILDREN FROM MADEIRA ISLAND AND ITS PREVALENCE IN FIRST DEGREE RELATIVES. *Arq Gastroenterol.* 2014;51(2).
9. Singla S, Kumar P, Singh P, Kaur G, Rohtagi A, Choudhury M. HLA Profile of Celiac Disease among First-Degree Relatives from a Tertiary Care Center in North India. *Indian J Pediatr.* 2016;83(11).
10. Vaquero L, Rodríguez-Martín L, Alvarez-Cuenllas B, Hernando M, Iglesias-Blazquez C, Menéndez-Arias C, et al. Coeliac disease and gastrointestinal symptom screening in adult first-degree relatives. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(12).
11. Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2).

- 
12. Elwenspoek MMC, Jackson J, O'Donnell R, Sinobas A, Dawson S, Everitt H, et al. The accuracy of diagnostic indicators for coeliac disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(10):e0258501.
 13. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2018 Jun;16(6):823-836.e2.
 14. King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N, Windsor JW, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 115, American Journal of Gastroenterology. 2020.

LILACS

Data: 03/07/2020

Resultados: 28

(tw:((mh:(Doença celíaca)) OR (mh:(Enfermedad Celíaca)) OR (mh:(Celiac Disease)) OR (tw:(Enteropatia Glúten Induzida)) OR (tw:(Espru Celíaco)) OR (tw:(Espru não Tropical)) OR (tw:(Estearreia)) OR (tw:(Enteropatía por Gluten)) OR (tw:(Esprue Celíaco)) OR (tw:(Esprue no Tropical)) OR (tw:(Celiac Sprue)) OR (tw:(Disease, Celiac)) OR (tw:(Enteropathies, Gluten)) OR (tw:(Enteropathies, Gluten-Sensitive)) OR (tw:(Enteropathy, Gluten-Sensitive)) OR (tw:(Gluten Enteropathies)) OR (tw:(Gluten Enteropathy)) OR (tw:(Gluten Sensitive Enteropathy)) OR (tw:(Gluten-Sensitive Enteropathies)) OR (tw:(Gluten-Sensitive Enteropathy)) OR (tw:(Nontropical Sprue)) OR (tw:(Sprue)) OR (tw:(Sprue, Celiac)) OR (tw:(Sprue, Nontropical)))) AND (tw:((mh:(HLA Antígenos)) OR (mh:(Antígenos HLA)) OR (tw:(Antigens, HL-A)) OR (tw:(Antigens, HLA)) OR (tw:(Antigens, Human Leukocyte)) OR (tw:(Antigens, Leukocyte)) OR (tw:(HL A Antígenos)) OR (tw:(HL-A Antígenos)) OR (tw:(Human Leukocyte Antígenos)) OR (tw:(Leukocyte Antígenos)) OR (tw:(Leukocyte Antígenos, Human)) OR (tw:(Antígenos de Leucocito Humano)) OR (tw:(Antígenos de Leucocitos)) OR (tw:(Antígenos de Leucócitos)) OR (tw:(Antígenos de Leucócitos Humanos)) OR (mh:(HLA-DQ Antígenos)) OR (mh:(Antígenos HLA-DQ)) OR (tw:(Antigens, HLA-DQ)) OR (tw:(HLA DQ Antígenos)) OR (tw:(HLA-DQ)) OR (tw:(Antígenos HLA-DC)) OR (tw:(Antígenos HLA-MB)) OR (tw:(Antigens, HLA-DC)) OR (tw:(Antigens, HLA-DS)) OR (tw:(Antigens, HLA-LB)) OR (tw:(Antigens, HLA-MB)) OR (tw:(HLA DC Antígenos)) OR (tw:(HLA DS Antígenos)) OR (tw:(HLA LB Antígenos)) OR (tw:(HLA MB Antígenos)) OR (tw:(HLA-DC)) OR (tw:(HLA-DC Antígenos)) OR (tw:(HLA-DS)) OR (tw:(HLA-DS Antígenos)) OR (tw:(HLA-LB)) OR (tw:(HLA-LB Antígenos)) OR (tw:(HLA-MB)) OR (tw:(HLA-MB Antígenos))))

PUBMED

Data: 30/06/2020

Resultados: 1325

((((((((((((((("Celiac Disease"[Mesh]) OR (Disease, Celiac)) OR (Gluten Enteropathy)) OR (Enteropathies, Gluten)) OR (Enteropathy, Gluten)) OR (Gluten Enteropathies)) OR (Gluten-Sensitive Enteropathy)) OR (Enteropathies, Gluten-Sensitive)) OR (Enteropathy, Gluten-Sensitive)) OR (Gluten Sensitive Enteropathy)) OR (Gluten-Sensitive Enteropathies)) OR (Sprue, Celiac)) OR (Sprue, Nontropical)) OR (Nontropical Sprue)) OR (Celiac Sprue)) OR (Sprue)) OR (Coeliac disease)) AND (((((((((((("HLA-DQ2 antigen" [Supplementary Concept]) OR (HLA-DQw2

EMBASE

Resultado: 1926

#2 ('hla dq2 antigen'/exp OR 'hla dq2 antigen' OR 'hla dq8 antigen'/exp OR 'hla dq8 antigen' OR 'antigen hla dq2'/exp OR 'antigen hla dq2' OR 'hla dq2'/exp OR 'hla dq2' OR 'hla-dq2'/exp OR 'hla-dq2' OR 'hla-dq2 antigen'/exp OR 'hla-dq2 antigen' OR 'human leukocyte antigen-dq2' OR 'human leukocyte antigen dq2' OR 'hla dq8'/exp OR 'hla dq8' OR 'hla-dq8'/exp OR 'hla-dq8' OR 'hla-dq8 antigen'/exp OR 'hla-dq8 antigen' OR 'human leukocyte antigen dq8' OR 'hla dq2 antigen human'/exp OR 'hla dq2 antigen human' OR 'hla dq2 2 antigen'/exp OR 'hla dq2 2 antigen' OR 'hla dq2 5 antigen'/exp OR 'hla dq2 5 antigen') AND [embase]/lim

#1 AND #2

COCHRANE

Data: 30/06/2020

Resultado: 51

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Celiac Disease] explode all trees	334
#2	Gluten-Sensitive Enteropathies	0
#3	Gluten Sensitive Enteropathy	3
#4	Enteropathy, Gluten-Sensitive	2
#5	Enteropathies, Gluten-Sensitive	0
#6	Gluten-Sensitive Enteropathy	2
#7	Gluten Enteropathies	2
#8	Celiac Sprue	15
#9	Sprue, Celiac	15
#10	Gluten Enteropathy	20
#11	Sprue, Nontropical	1
#12	Nontropical Sprue	1
#13	Enteropathy, Gluten	20
#14	Enteropathies, Gluten	2
#15	Disease, Celiac	953
#16	Sprue	30
#17	{OR #1-#16}	972
#18	MeSH descriptor: [HLA-DQ Antigens] explode all trees	54
#19	Antigens, HLA-DC	0
#20	HLA DQ Antigens	75
#21	HLA-DS Antigens	0
#22	HLA-LB Antigens	0
#23	Antigens, HLA-MB	0

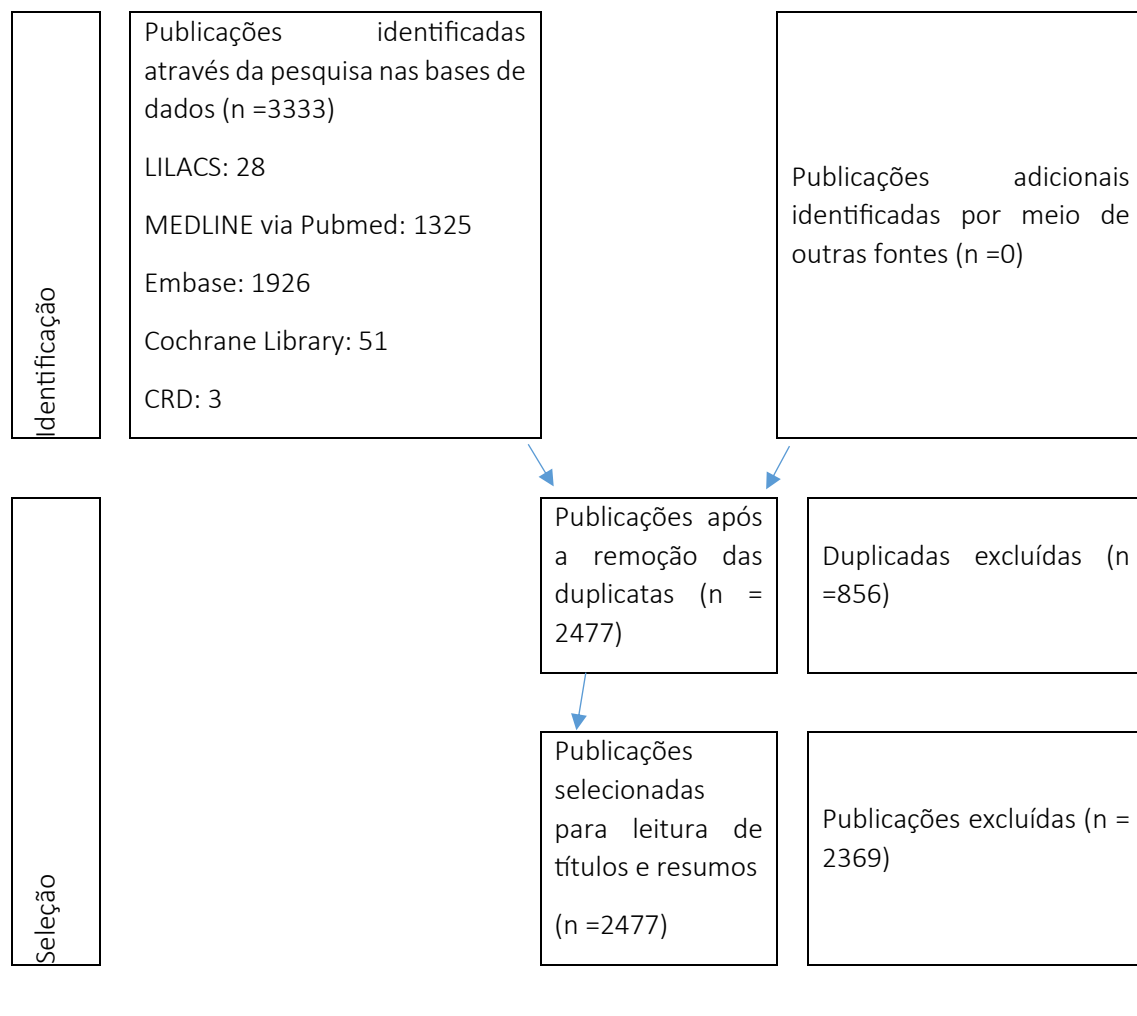
#24	HLA-DC Antigen	0
#25	HLA-MB; HLA-DS	0
#26	HLA-MB Antigen	0
#27	HLA-DC 0	
#28	HLA-DQ83	
#29	HLA DC Antigen	46
#30	HLA MB Antigen	11
#31	Antigen, HLA-DS	0
#32	Antigen, HLA-DQ	66
#33	HLA-LB	0
#34	Antigen, HLA-LB	0
#35	HLA LB Antigen	3
#36	HLA DS Antigen	10
#37	HLA-DQ Antigen	66
#38	HLA-DQw2 antigen, human	0
#39	HLA-DQ2 antigen, human	18
#40	HLA DQ2 antigen, human	19
#41	Human leukocyte antigen–DQ2 0	
#42	Human leukocyte antigen DQ2 8	
#43	HLA-DQ2	53
#44	HLA DQ2	60
#45	HLA-DQ8 antigen	9
#46	HLA-DQw8 antigen	0
#47	HLA-DQw8	0
#48	HLA DQw8	0
#49	HLA DQ8	31
#50	HLA-DQ8	16
#51	HLA-DQw3.2	0
#52	human leukocyte antigen dq8	5
#53	hla dq8	31

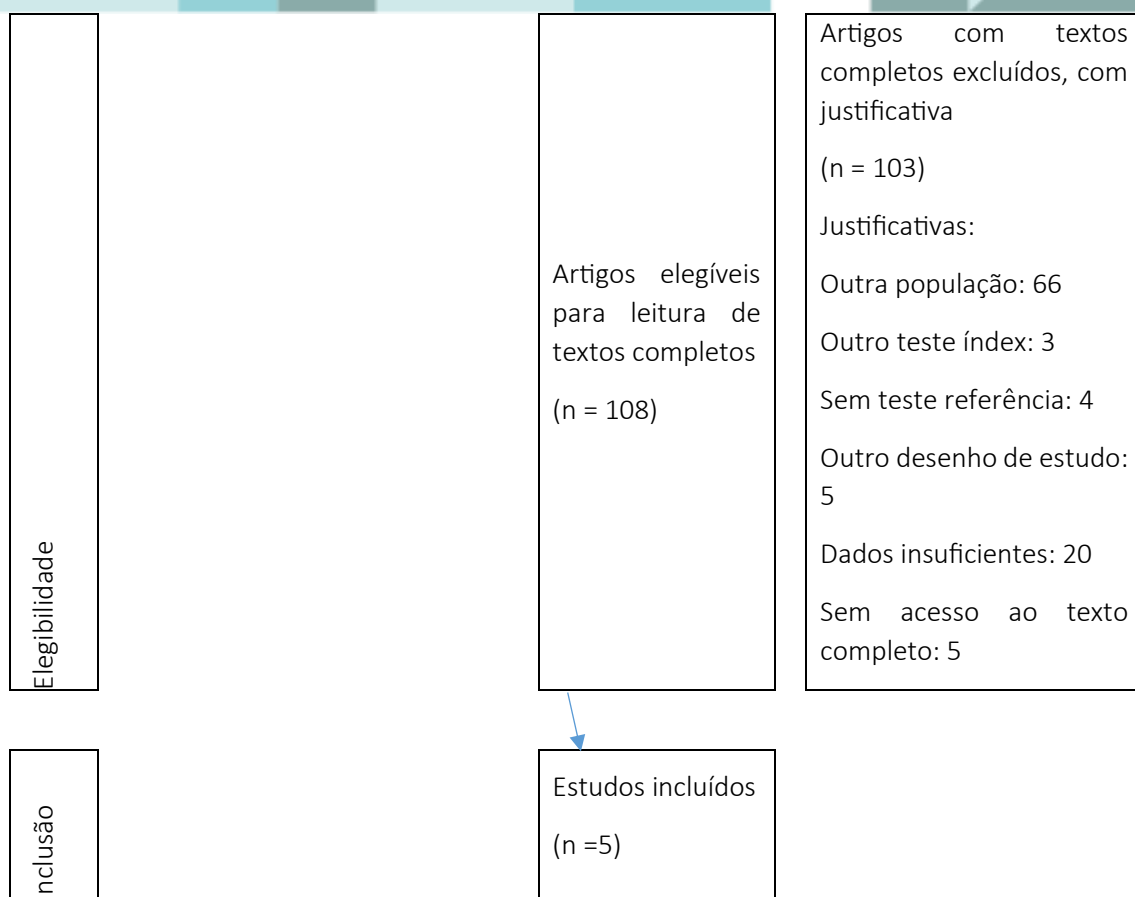
#54	HLA-DQ8	16
#55	{OR #18-#54}	206
#56	#17 AND #55	51
CRD Data: 30/06/2020 Resultado: 3 - MeSH DESCRIPTOR Celiac Disease EXPLODE ALL TREES (Disease, Celiac) IN DARE, NHSEED, HTA (Gluten Enteropathy) IN DARE, NHSEED, HTA (Enteropathies, Gluten) IN DARE, NHSEED, HTA (Enteropathy, Gluten) IN DARE, NHSEED, HTA (Gluten Enteropathies) IN DARE, NHSEED, HTA (Gluten-Sensitive Enteropathy) IN DARE, NHSEED, HTA (Enteropathies, Gluten-Sensitive) IN DARE, NHSEED, HTA (Enteropathy, Gluten-Sensitive) IN DARE, NHSEED, HTA (Gluten Sensitive Enteropathy) IN DARE, NHSEED, HTA (Gluten-Sensitive Enteropathies) IN DARE, NHSEED, HTA (Sprue, Celiac) IN DARE, NHSEED, HTA (Sprue, Nontropical) IN DARE, NHSEED, HTA (Nontropical Sprue) IN DARE, NHSEED, HTA		

15	(Celiac Sprue) IN DARE, NHSEED, HTA	3
16	(Sprue) IN DARE, NHSEED, HTA	3
17	(Coeliac disease) IN DARE, NHSEED, HTA	25
18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	42
19	MeSH DESCRIPTOR HLA-DQ Antigens EXPLODE ALL TREES	2
20	(HLA-DQ2 antigen) IN DARE, NHSEED, HTA	0
21	(HLA-DQw2 antigen, human) IN DARE, NHSEED, HTA	0
22	(HLA-DQ2 antigen, human) IN DARE, NHSEED, HTA	0
23	(HLA DQ2 antigen, human) IN DARE, NHSEED, HTA	0
24	(Human leukocyte antigen DQ2) IN DARE, NHSEED, HTA	0
25	(Human leukocyte antigen DQ2) IN DARE, NHSEED, HTA	0
26	(HLA-DQ2) IN DARE, NHSEED, HTA	2
27	(HLA DQ2) IN DARE, NHSEED, HTA	2
28	(HLA-DQ8 antigen) IN DARE, NHSEED, HTA	0
29	(HLA-DQw8 antigen) IN DARE, NHSEED, HTA	0
30	(HLA-DQw8) IN DARE, NHSEED, HTA	0
31	(HLA DQw8) IN DARE, NHSEED, HTA	0
32	(HLA DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA	0
33	(HLA-DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA	0
34	(HLA-DQw3.2) IN DARE, NHSEED, HTA	0

35	(human leukocyte antigen DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA	0
36	(HLA DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA	0
37	(HLA-DQ8) IN DARE, NHSEED, HTA	0
38	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	4
39	#18 AND #38	3

Fluxograma do processo de seleção de estudos





Fonte: Adaptação do fluxograma recomendado pelo PRISMA (77).

Tabela contendo relação de estudos excluídos na fase de seleção por leitura completa

Estudo	Motivo de exclusão
Sumník et al., 2000	Dados insuficientes: O teste de referência foi o IgA EMA e os dados da genotipagem são estratificados em relação ao resultado do IgA EMA e não da biópsia ou IgA tTG
Aziz et al., 2015	Outra população: indivíduos com linfocitose intraepitelial duodenal
Klapp et al., 2013	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Ravelli et al., 2005	Outra população: indivíduos com suspeita de DC

Roca et al., 2019	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Bjorck et al., 2010	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Larsson et al., 2008	Outra população: pacientes com IgA EMA positivos realizaram a biópsia
De Silvestri et al., 2018	Outra população: Pacientes com diagnóstico de DC
Pallav et al., 2014	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Liu et al., 2014	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Kaukinen et al., 2002	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Díaz-Redondo et al., 2015	Outra população: revisão sistemática com estudos primários envolvendo outros tipos de população
Choung et al., 2020	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Cerda-Contreras et al., 2018	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Dorn et al., 2008	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Fernández-Bañares et al., 2017	Outra população: Pacientes com diagnóstico de DC
Kaukinen et al., 2005	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Liu et al., 2005	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Roka et al., 2007	Outra população: população geral de Thessaly
Clouzeau-Girard et al., 2011	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Hansson et al., 1999	Outra população: pacientes com IgA EMA positivos
Capittini et al., 2019	Outra população: pacientes com diagnóstico de DC
Jansen et al., 2018	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Van Beek et al., 2013	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Cilleruelo et al., 2016	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC

Wei et al., 2014	Outra população: pacientes com síndrome do intestino irritável
Barmeyer et al., 2017	Outra população: pacientes com síndrome do intestino irritável
Karhus et al., 2018	Outra população: população geral da Dinamarca
Moheb-Alian et al., 2019	Dados insuficientes: Sem resultado do teste referência no grupo de risco
Aziz et al., 2007	Sem acesso ao texto completo
Catassi et al., 2007	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Volta et al., 2001	Outra população: população geral da Itália
Leja et al., 2015	Outra população: população geral da Letônia
Sumnik et al., 2005	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Zhou et al., 2020	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Bavykina et al., 2018	Outro teste referência: IgA gliadina
Vegas-Sánchez et al., 2015	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Wrona et al., 2019	Outra população: pacientes não são do grupo de risco para DC
Shamaly et al., 2007	Outro desenho de estudo: caso-controle
Joshi et al., 2019	Dados insuficientes: O HLA só foi testado em metade dos pacientes, portanto não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Crespo-Escobar et al., 2018	Outra população: todas as crianças eram HLA-DQ2/8 positivas na seleção
Vaquero et al., 2014	Outra população: todas os pacientes eram HLA-DQ2/8 positivas na seleção
Lewadowska et al., 2018	Dados insuficientes: Os testes index e referência não foram realizados no mesmo número de indivíduos, portanto não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS

Araya et al., 2015	Dados insuficientes: O estudo não apresenta quais indivíduos HLA positivos tinham biópsia positiva, portanto não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Wouters et al., 2009	Dados insuficientes: Os testes index e referência não foram realizados no mesmo número de indivíduos, portanto não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Mohammed et al., 2014	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Bonamico et al., 2006	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Parkkola et al., 2018	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Ergur et al., 2010	Outra população: pacientes com IgA EMA positivos realizaram a biópsia
Uibo et al., 2006	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Lammi et al., 2015	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Saukkonen et al., 1996	Outra população: teste de referência é reticulina e gliadina
Mishra et al., 2016	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Rubio-Tapia et al., 2008	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Miskiewicz et al., 2015	Outra população: teste de índice HLA-DR
Mustalahtri et al., 2002	Outra população: teste de referência é IgA EMA e AGA
Trevisiol et al., 2002	Outra população: teste de referência é IgA EMA e AGA
Martins et al., 2010	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Castro et al., 1993	Outra população: teste de referência é IgA AGA
Elias et al., 2014	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS

Cilleruelo et al., 2006	Dados insuficientes: não há informações suficientes para obter os desfechos de interesse da atual RS
Barera et al., 1991	Outro teste index: Não foi utilizado os alelos DQ2 e DQ8
Vriezinger et al., 2014	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Velasco-Benítez et al., 2019	Dados insuficientes: apenas parte dos indivíduos fizeram os testes index e referência
Villazán et al., 2008	Dados insuficientes
Farré et al., 1999	Dados insuficientes
Sahin et al., 2017	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Sarna et al., 2018	Outra população: Indivíduos diagnosticados com DC
Werkstetter et al., 2017	Outro teste index: indivíduos com IgA positivo
Vieira et al., 2013	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Marginean et al., 2017	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Castro-Antunes et al., 2011	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Liu et al., 2017	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Hummel et al., 2000	Artigo não encontrado
Arregui et al., 2017	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Book et al., 2001	Dados insuficientes: não houve comparação entre o teste index e o referência
Bastos et al., 2017	Sem teste referência: indivíduos com biópsia positiva
Vñzgene et al., 2019	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Lionetti et al., 2017	Outro desenho de estudo
Vives et al., 2012	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Tosco et al., 2011	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Mahmud et al., 2005	Outra população: Indivíduos diagnosticados com DC
Dolin et al., 2004	Artigo não encontrado

Kaistha et al., 2008	Artigo não encontrado
Pittschieler et al., 2003	Outro teste index: Não foi utilizado os alelos DQ2 e DQ8
Agardh et al., 2002	Dados insuficientes: não houve comparação entre o teste index e o referência
Sumnik et al.,	Outro desenho de estudo: Caso controle
Fasano et al., 2003	Sem teste referência: indivíduos com biópsia positiva
Frost et al., 2009	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Esteve et al., 2006	Outra população: indivíduos com teste index positivo
Doolan et al., 2005	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Blinder et al., 2017	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Blinder et al., 2019	Outro teste referência: não utilizaram o teste referência
Araya et al., 2000	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Ghawil et al., 2012	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Piccoli et al., 2002	Dados insuficientes: não há como comparar o teste index com o teste referência
Velasco et al., 2019	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Velasco et al., 2018	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Bakker	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Spencer et al., 2007	Outro desenho de estudo: análise de custo-efetividade
Rostom et al., 2004	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Rostom et al., 2004	Artigo não encontrado
Csizmadia et al., 2000	Outro desenho de estudo: análise de custo-efetividade

Teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco

Brasília - DF

2023



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas sobre a acurácia dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A demanda é originária dos especialistas na reunião de escopo da atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Doença Celíaca. A presente avaliação econômica foi elaborada pelos alunos do MBA de Economia da Saúde e Avaliação de Tecnologias em Saúde (via PROADI-SUS), orientados por especialistas em ATS metodologistas. Essa avaliação teve como objetivo de avaliar a relação entre de custo e efetividade dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

A avaliação econômica visa subsidiar as decisões com o uso adequado de evidências clínicas por meio de uma consideração organizada dos efeitos das alternativas disponíveis, custos de saúde e outros efeitos considerados valiosos (1-5). As evidências devem ser baseadas nos resultados de análises de eficácia e segurança, obtidas de forma sistemática, interpretado de forma adequada (incluindo uma avaliação de sua relevância e potencial para viés) e, então, quando apropriado, sintetizado para fornecer estimativas dos parâmetros-chave, conforme visto anteriormente por meio da revisão sistemática (1, 2, 4, 6-8). Portanto, avaliações econômicas e clínicas não são abordagens alternativas para atingir o mesmo fim, mas complementares (1-3).

A avaliação econômica busca apoiar uma gama de decisões muito diferentes, mas inevitáveis nos cuidados de saúde. O fator chave para a compreensão da avaliação econômica consiste na ponderação quanto à satisfação com a forma que os recursos em saúde estão sendo gastos (1, 3, 4, 9). Nesse sentido, a avaliação dos custos e efetividade de exames diagnósticos para pacientes com fatores de risco para doença celíaca foi elaborado um estudo econômico completo, a partir de dados oriundos de literatura científica e de revisão sistemática realizada neste dossiê, para avaliar o custo-efetividade.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist Consolidated Health *Economic Evaluation* Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report (9, 10). O **Quadro 1** apresenta os aspectos básicos considerados para a elaboração do respectivo modelo, os quais serão abordos de forma detalhada ao longo deste relatório.

Quadro 1: Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Paciente com fatores de risco para doença celíaca
Localização	Brasil.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde.
Comparadores	HLA-DQ2/DQ8 IgA Biopsia
Horizonte temporal	10 anos
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e efetividade
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Acompanhamento médico; Procedimentos hospitalares; e Exames laboratoriais.

Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão para sensibilidade e especificidade seguida por análise de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado. Probabilística - Monte Carlo.
Premissas	Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes. As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas. Não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos. Para a realização da biopsia o paciente não pode estar realizando dieta livre de glúten.

4. MÉTODOS

4.1. População-alvo

A população deste modelo econômico será por indivíduos com fatores de risco para doença celíaca. Os fatores de risco envolvem parentes de primeiro grau de portadores de doença celíaca; portadores de doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1, tireoidite autoimune, deficiência seletiva de IgA, Síndrome de Sjögren, colostase autoimune e miocardite autoimune; síndrome de Down, síndrome de Turner e síndrome de Williams. Não houve restrição em relação a idade e o gênero dos indivíduos (11).

4.2. Intervenção e comparadores

O teste avaliado para incorporação foi o exame HLA DQ2/8. O exame diagnóstico IgA e biopsia (em associação com exame anatomopatológico) são atualmente disponibilizados pelo SUS.

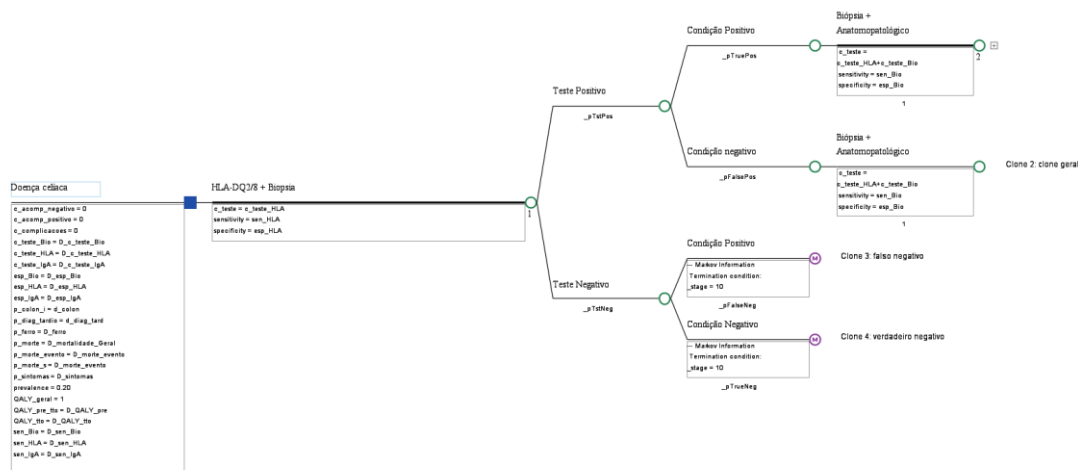
4.3. Desfechos – medidas de efetividade

O desfecho intermediário foi definido pela sensibilidade e especificidade dos exames diagnósticos. A escolha destes desfechos se justifica uma vez que o último permanece o padrão ouro para o diagnóstico laboratorial da doença celíaca. Ademais, foi utilizado como desfecho os anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life year* - QALY), o qual é rotineiramente usado como uma medida resumida do resultado de saúde para avaliação econômica, que incorpora o impacto na quantidade e na qualidade de vida (12-14).

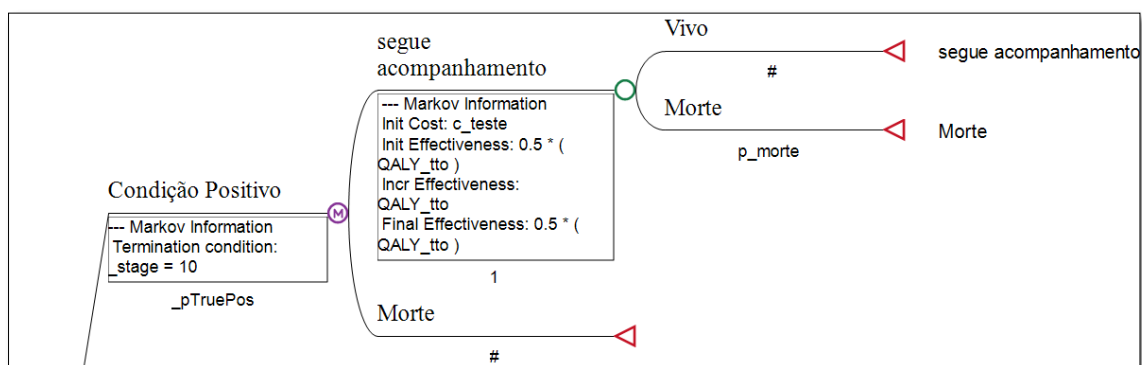
4.4. Modelo escolhido

O modelo analítico reflete a concepção matemática de como os diferentes tratamentos afetam o curso da doença avaliada e os potenciais efeitos destas intervenções, considerando o período de evolução da condição de saúde analisada (1, 2). Desta forma, o modelo escolhido compreende

A Árvore de decisão é um modelo que fornece uma estrutura lógica para uma decisão e possíveis eventos à medida que desdobrar-se ao longo do tempo (1, 2). Nesse sentido trata-se do modelo ideal para avaliar exames diagnósticos, pois uma vez realizado o diagnóstico positivo ou negativo o paciente não retorna ao período anterior, conforme demonstra a **Figura 1**.



Os modelos de transição de estado são comumente usados e são apropriados para modelar problemas clínicos que envolvem a mudança dos estados de saúde ao longo do tempo, ou quando o momento dos eventos é importante (1, 2). Modelos de transição de estado que simulam simultaneamente uma coorte, também conhecidos como modelos de Markov, são uma ferramenta conveniente para calcular os custos de vida e expectativa de vida ajustada pela qualidade (1, 2). Desta forma, após a realização do exame diagnóstico foram criados quatro modelos de Markov, sendo um para os diagnosticados como verdadeiro positivo (**Figura 2**), falso positivo (**Figura 3**), verdadeiro negativo (**Figura 4**) e falso negativo (**Figura 5**).



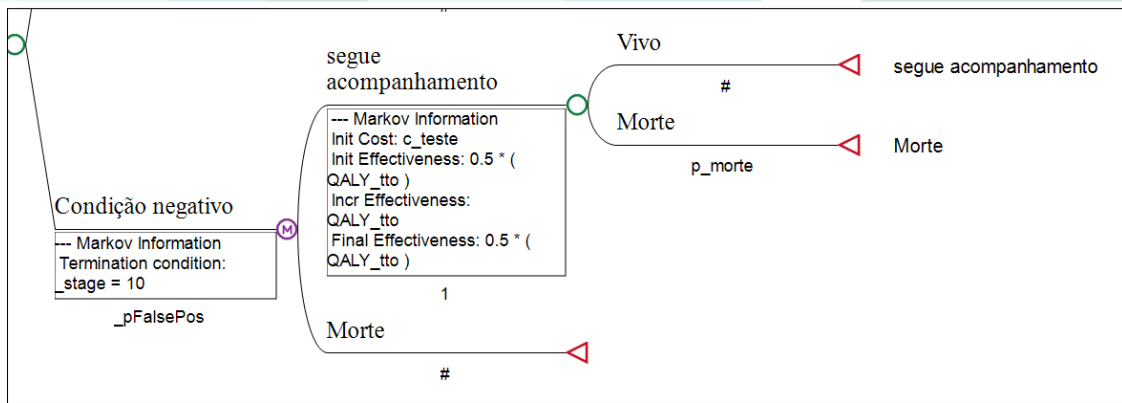


Figura 3: Modelo de Markov – diagnóstico falso positivo.

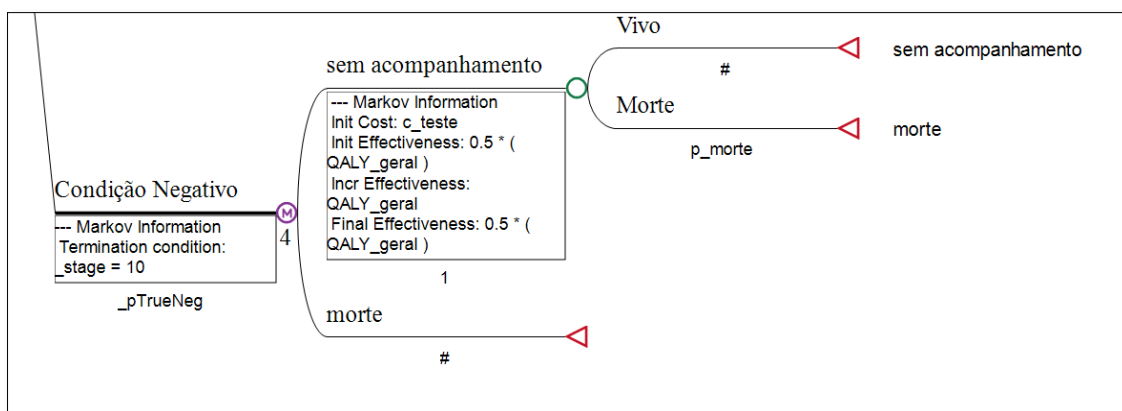


Figura 4: Modelo de Markov – diagnóstico verdadeiro negativo.

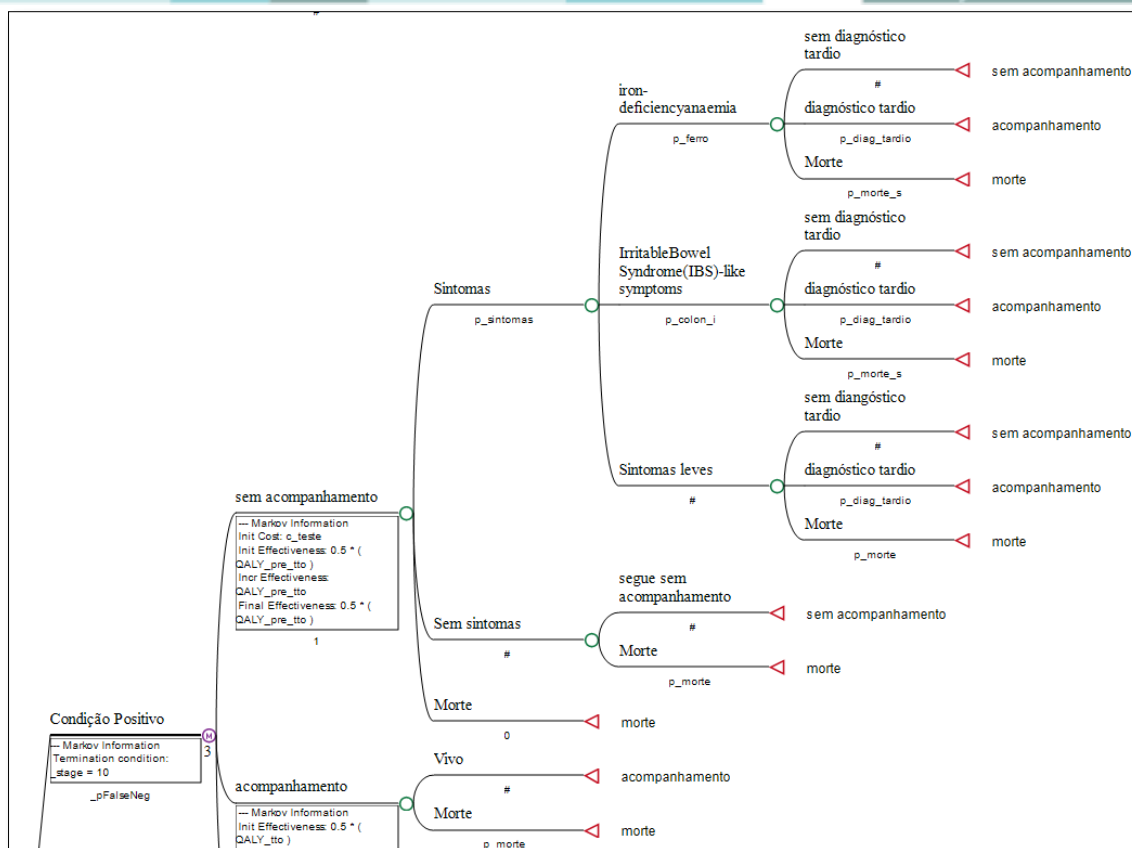


Figura 5: Modelo de Markov – diagnóstico falso negativo.

Desta forma os modelos de árvore de decisão e de Markov foram consolidados e fazem parte de um modelo único capaz de acompanhar a evolução dos pacientes após a realização de exame diagnóstico pelo período de 10 anos conforme estipulado na análise. A Figura 6 demonstra o modelo completo.

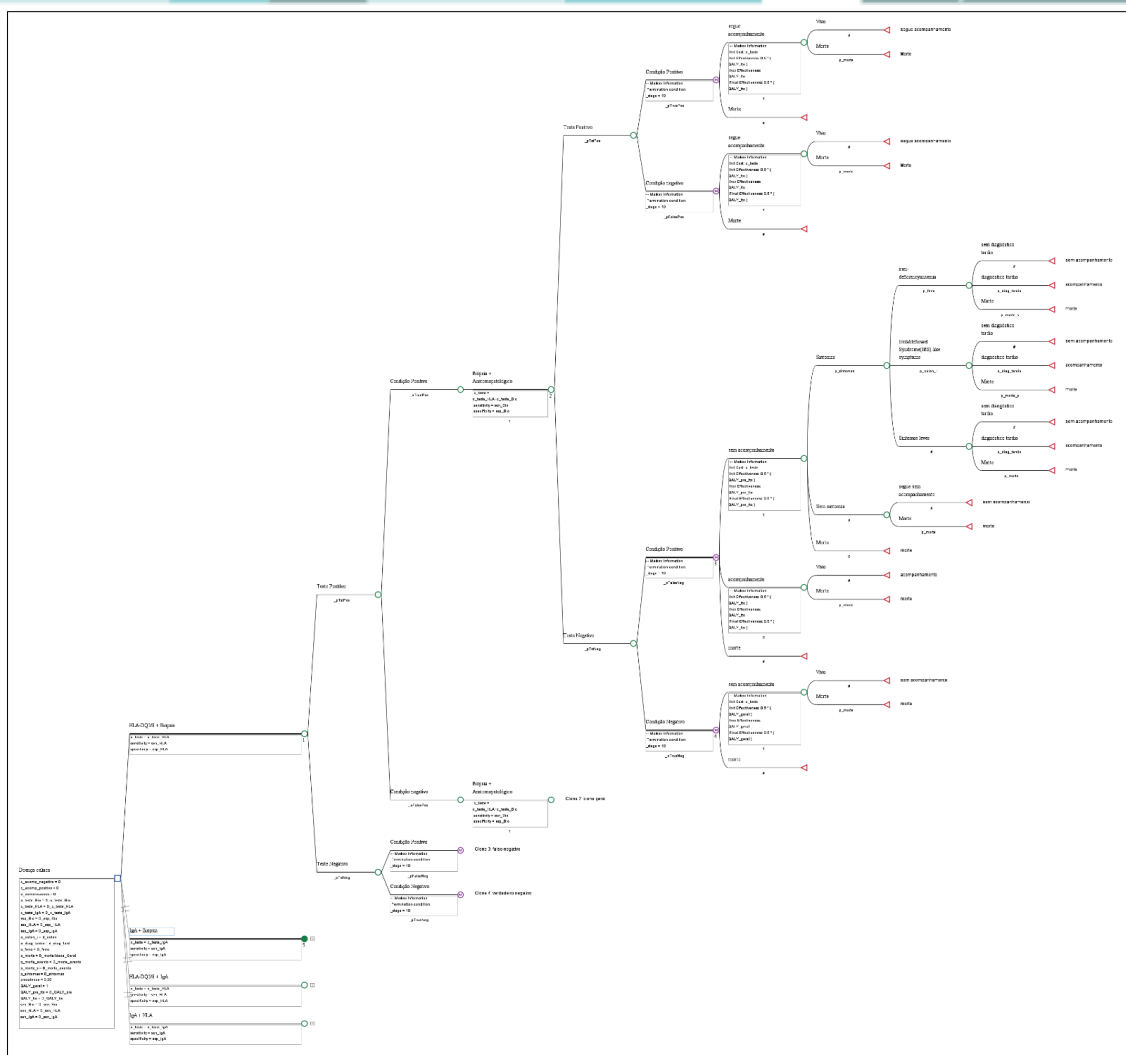


Figura 6: Modelo de Markov completo.

4.5. Horizonte temporal

Será considerado como horizonte temporal de 10 anos, período considerado suficiente para diagnóstico tardio de pacientes com doença celíaca. O tempo médio de diagnóstico tardio é de 6 anos, mas pode variar de 2 a 10 anos, conforme dados consolidados por Hershcovici e cols.¹ de acompanhamentos realizados nos EUA e Reino Unido.

4.6. Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e efetividade.

4.7. Efeitos

A efetividade do diagnóstico para doença celíaca considerou a sensibilidade, especificidade e prevalência desta patologia no grupo de risco, de modo a calcular a probabilidade do teste

negativo⁷, probabilidade do teste positivo⁸, probabilidade de falso negativo⁹, probabilidade do falso positivo¹⁰, probabilidade do verdadeiro negativo¹¹ e probabilidade do verdadeiro positivo¹². Foi utilizado como probabilidade de transição para probabilidade de morte, probabilidade de morte em pacientes com eventos adversos, ocorrência de eventos adversos, deficiência de ferro e síndrome do colón irritável, as probabilidades estão apresentadas conforme à duração do ciclo (um ano). Os dados de sensibilidade e especificidade podem ser observados no **Quadro 2**, vale ressaltar que o estudo elaborado por Shomaf e cols ² foi utilizado por comparar os resultados de tTG-IgA e biópsia (dados que não foram possíveis de ser acessados pela revisão sistemática). Os dados de sensibilidade e especificidade da biópsia foi considerado com base em premissa dos autores considerado ser o exame padrão ouro, os valores aqui utilizados também podem ser verificados em outro estudo de custo-efetividade nesta população ³. A prevalência de doença celíaca na população avaliada foi considerada de 20 %⁴, para a análise de sensibilidade esta variabilidade foi estimada em uma alteração em 30 % conforme presunção dos autores do estudo.

Quadro 2: Dados de sensibilidade e especificidade.

Variável	Média	Intervalo de confiança de 95 %	Distribuição	Referência
tTG-IgA				
Sensibilidade	0,85	0,68 – 0,95	Uniforme	Shomaf 2017 ²
Especificidade	0,76	0,76 – 0,76	Uniforme	Shomaf 2017 ²
HLA DQ2/DQ8				
Sensibilidade	0,98	0,85 – 99	Uniforme	Revisão sistemática
Especificidade	0,16	0,12 - 0,21	Uniforme	Revisão sistemática
Biópsia				
Sensibilidade	1,00	0,99 – 1,00	Uniforme	Premissa dos autores

$$^7 ((\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) + ((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}))$$

$$^8 ((\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + ((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})))$$

$$^9 (\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) / ((\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) + ((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}))$$

$$^{10} ((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})) / ((\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + ((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})))$$

$$^{11} ((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}) / ((\text{prevalência} \times (1 - \text{sensibilidade})) + ((1 - \text{prevalência}) \times \text{especificidade}))$$

$$^{12} (\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) / ((\text{prevalência} \times \text{sensibilidade}) + ((1 - \text{prevalência}) \times (1 - \text{especificidade})))$$

Especificidade	1,00	0,99 – 1,00	Uniforme	Premissa dos autores
----------------	------	-------------	----------	----------------------

A probabilidade de mortalidade da população geral foi calculada considerando os dados do *Global Health Data Exchange* referente ao ano de 2019 mediante o calculado da população estimada do Brasil e as mortes no respectivo ano, considerando os intervalos de confiança inferiores e superiores ⁵. A probabilidade de mortalidade em pacientes com sintomas foi extraída do DATASUS e sintetizada por meio do TABWIN⁶ referente ao ano de 2019, na qual foram considerados os dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) para pacientes com o CID-10 k90.0 (Doença celíaca) e como procedimento realizado tratamento de outras doenças do aparelho digestivo (Código Sigtap: 03.03.07.010-2), assim foi considerado a prevalência de óbitos frente ao total de internações do respectivo procedimento, para a análise de sensibilidade deste foi adotado uma variação de 10% considerando presunção dos pesquisados. Os dados de mortalidade foram extraídos do ano de 2019, evitando potenciais vieses na mortalidade devido a pandemia de SARS-Cov-2 e que teve seu primeiro caso no Brasil no ano de 2020 ⁷.

A probabilidade da presença de sintomas em pacientes falsos negativos (dados referentes a Finlândia), a deficiência de ferro, a síndrome do colon irritável e o diagnóstico tardio foram baseados em dados consolidados por Hershcovici e colaboradores ¹, que realizaram um modelo de custo-efetividade para Israel. Para a análise de sensibilidade da presença de sintomas em pacientes falsos negativos para a análise de sensibilidade deste foi adotado uma variação de 10 % considerando presunção dos pesquisados. A utilização dos dados deste modelo se justifica devido à ausência de dados atuais no contexto do Sistema Único de Saúde do Brasil. As variáveis de transição estão presentes no **Quadro 3**.

Quadro 3: Variáveis de transição.

Variável	Taxa por ciclo		Distribuição
	Média	Desvio padrão	
Mortalidade geral	0,0068	0,0155	Beta
Mortalidade em pacientes sintomáticos e internados	0,0639	0,0032	Beta
Sintomas em pacientes falsos negativos	0,0280	0,0014	Beta
Deficiência de ferro	0,5000	0,0765	Beta
Síndrome do colon irritável	0,3000	0,0306	Beta
Probabilidade de diagnóstico tardio	0,1155	0,0707	Beta

Devido à ausência de valores de qualidade de vida considerando o contexto brasileiro dos pacientes em tratamento e em período pré-tratamento, o valor da *utility* foi definido como com

base em dados de um estudo elaborado por Norström e colaboradores no qual foi identificado um *utility* de 0,66 (DP: 0,0281) para o período pré-tratamento e de 0,86 (DP: 0,102) para o período em tratamento ⁸. O referido estudo foi realizado na Suíça e teve como objetivo determinar como o atraso no diagnóstico da doença celíaca nas últimas décadas e como isso afeta a carga de doença em termos de qualidade de vida relacionada a saúde.

4.8. Perspectiva

Sistema Único de Saúde (SUS).

4.9. Limiar de disposição a pagar

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde. Durante a análise de sensibilidade probabilística serão apresentados diferentes limiares de disposição visando a apresentação cenários possíveis, os quais não serão considerados para as conclusões deste relatório.

4.10. Custos

Os custos foram classificados em diretos e todos os valores utilizados neste relatório estão em real. O custo direto relacionado a consultas, exames de imagem e laboratoriais apresentaram como referência os valores disponíveis na Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP) ⁹.

Foram considerados exames complementares necessários para o estadiamento da doença. Após o diagnóstico confirmatório de doença celíaca, o paciente deve ser acompanhado por médico e nutricionista a cada seis meses no primeiro ano e anualmente após o primeiro ano. Ao diagnóstico de doença celíaca, devem ser solicitados hemograma completo e dosagens séricas de ferritina, vitamina B12, TSH, TGO, TGP, cálcio, fósforo e T4 (**Quadro 4**).

Quadro 4: Custos de acompanhamento.

Variável	Frequência	Custo unitário (R\$)	Código SIGTAP
Exames diagnósticos			
Dosagem de anticorpos antitransglutaminaise recombinate humano IGA	Por exame	18,55	02.02.03.118-7
Dosagem de imunoglobulina A (IgA)	Por exame	17,16	02.02.03.015-6
Esofagogastroduodenoscopia	Por exame	48,16	02.09.01.003-7
Exame anatomopatológico para congelamento / parafina por peça cirúrgica ou por biopsia	Por exame	40,78	02.03.02.003-0

HLA DQ2/DQ8*	Por exame	216,66	SIASG
Acompanhamento			
Consulta médica em atenção especializada	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	10,00	03.01.01.007-2
Consulta com nutricionista	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	6,30	03.01.01.004-8
Hemograma completo	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	4,11	02.02.02.038-0
Dosagem de ferritina	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	15,59	02.02.01.038-4
Dosagem de vitamina B12	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	15,24	02.02.01.070-8
dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	8,96	02.02.06.025-0
Dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	2,01	02.02.01.064-3
dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	2,01	02.02.01.065-1

Dosagem de cálcio	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	1,85	02.02.01.021-0
Dosagem de fósforo	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	1,85	02.02.01.043-0
dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	Semestral no primeiro ano Anual a partir do segundo ano	11,60	02.02.06.038-1
Complicações			
Tratamento de outras doenças do aparelho digestivo	Por evento	347,15	03.03.07.010-2

*Extração dos registros de compras públicas do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, por meio do DW SIASG Comprasnet, realizada dia referente ao menor preço praticado nos últimos 18 meses, a contar de 22/07/2021.

4.11. Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade devem variar sistematicamente o valor de uma variável para avaliar seu impacto nos resultados importantes da análise, como também devem incluir os dados relacionados aos dados clínicos para avaliar o impacto em conjunto com os custos ^{10,11}.

A análise de sensibilidade permite que os estudos que possuam algum grau de incerteza, controvérsia metodológica ou imprecisão possam comprovar a consistência de seus resultados, visto que os dados são recalculados a partir de alterações de variáveis (efetividade ou custos) ^{10,11}. Se as alterações das variáveis não provocarem alterações significantes nos resultados será confirmado o vigor do resultado original, entretanto ao haver alterações significantes deverá ser reduzida a incerteza e/ou melhorar a confiabilidade das variáveis principais ^{10,11}.

A análise de sensibilidade univariada foi apresentada por meio do Diagrama de Tornado, o qual demonstra o impacto que a variação em cada parâmetro tem no resultado do estudo. Esses diagramas são normalmente organizados de modo que o parâmetro no qual a variação tem o maior impacto no resultado do estudo esteja no topo dele ¹¹. Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

A análise de sensibilidade probabilística Método de Monte Carlo foi utilizada para avaliar a incerteza no modelo e a robustez de nossos resultados. Nós executamos nosso modelo 10.000 vezes para estimar os custos médios e eficácia, desta forma as distribuições são atribuídas a cada um dos parâmetros do modelo refletindo a evidência disponível para informar as estimativas ¹¹. Nesta análise foram variados os parâmetros de sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, custos do medicamento e custos de acompanhamento.

4.12. Pressupostos do modelo

- Os pacientes não serão submetidos a demais tratamentos adjuvantes.
- As probabilidades de acesso aos tratamentos são idênticas.
- Para a realização da biopsia o paciente não pode estar realizando dieta livre de glúten.

5. RESULTADOS

5.1. Cenário Base

A análise demonstrou que a realização do exame diagnóstico de ttg-IgA associado a Biopsia apresentou o menor custo (R\$ 138,07) e maior efetividade (9,47 QALY). Os demais exames diagnósticos apresentaram maior custo e menor efetividade (**Figura 7**).

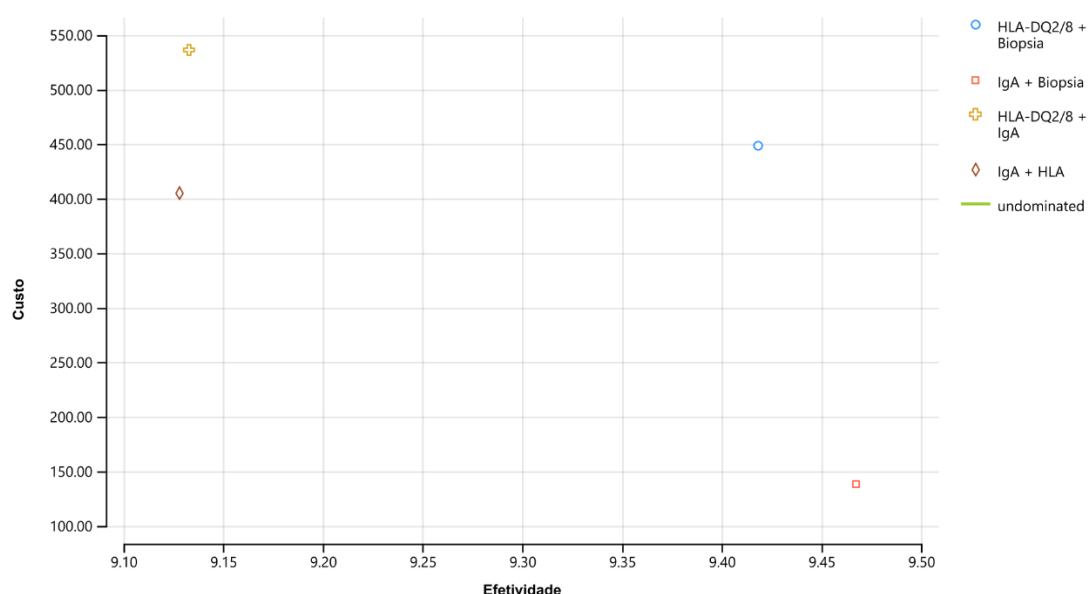


Figura 7: Análise de custo-efetividade – QALY.

A análise de custo-efetividade demonstrou que ao comparar ao ttg-IgA associado a Biopsia os demais exames diagnósticos apresentaram razão de custo-efetividade incremental (RCEI) negativa devido a maior custo e menor efetividade. O **Quadro 5** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os exames diagnósticos avaliados.

Quadro 5: Análise de custo-efetividade – QALY.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
Ttg-IgA + Biopsia	138,07		9,47			14,58	Não dominado
Ttg-IgA + HLA	404,85	266,78	9,13	-0,34	-786,11	44,35	Dominado
HLA-DQ2/8 + Biopsia	448,42	310,35	9,42	-0,05	-6.321,57	47,61	Dominado
HLA-DQ2/8 + ttg-IgA	536,45	398,38	9,13	-0,33	-1.190,55	58,74	Dominado

5.2. Diagrama de tornado

O diagrama de tornado para efetividade demonstrou que prevalência da doença celíaca e a sensibilidade do ttg-IgA foram as variáveis que mais impactaram no modelo (**Figura 8**).

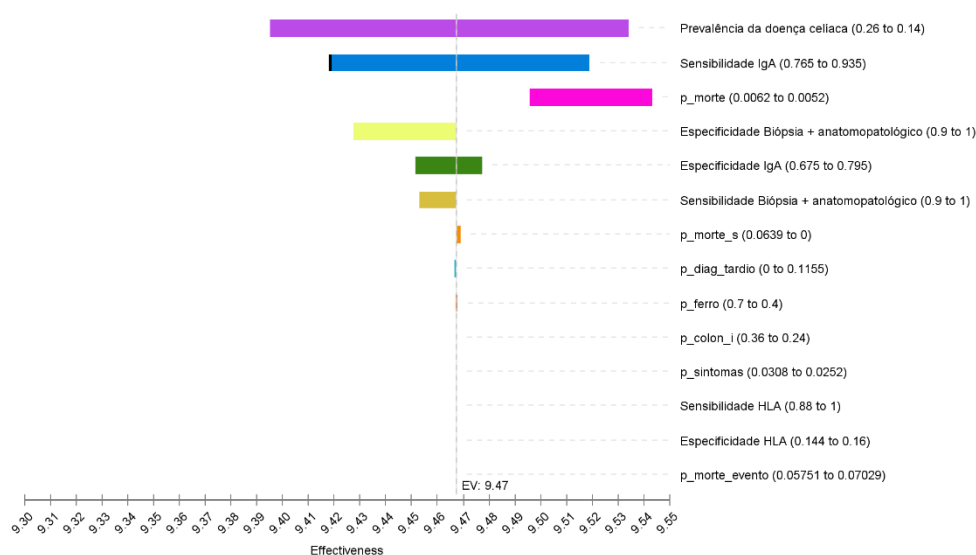


Figura 8: Diagrama de tornado para efetividade.

Diagrama de tornado para custo demonstrou que a prevalência de doença celíaca, especificidade da biópsia e do ttg-IgA foram as variáveis que mais impactaram no modelo (**Figura 9**).

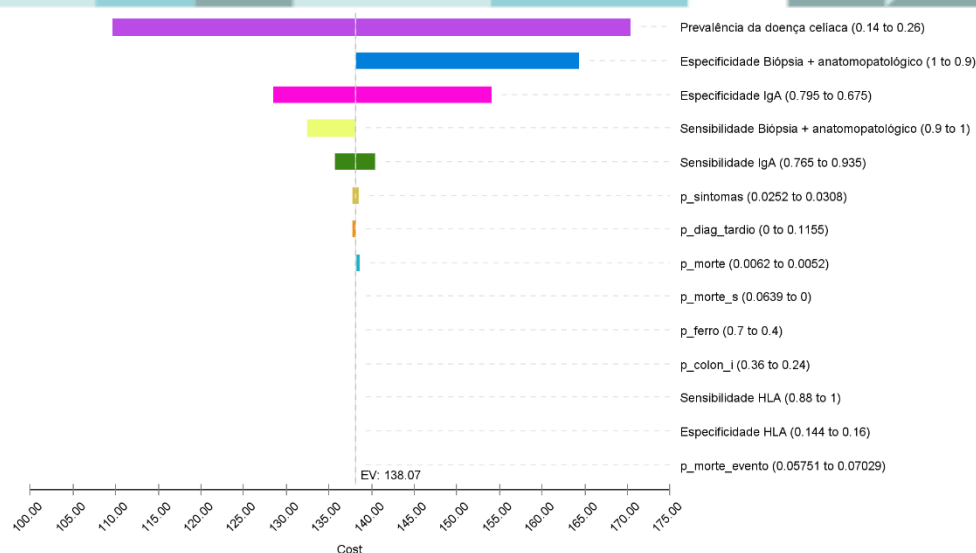


Figura 9: Diagrama de tornado para custo.

5.3. Simulação de Monte Carlo

A simulação de Monte Carlo demonstrou que após 10.000 alterações das variáveis o diagnóstico realizado por ttg-IgA associado a biópsia foi a melhor terapia de escolha (Figura 10).

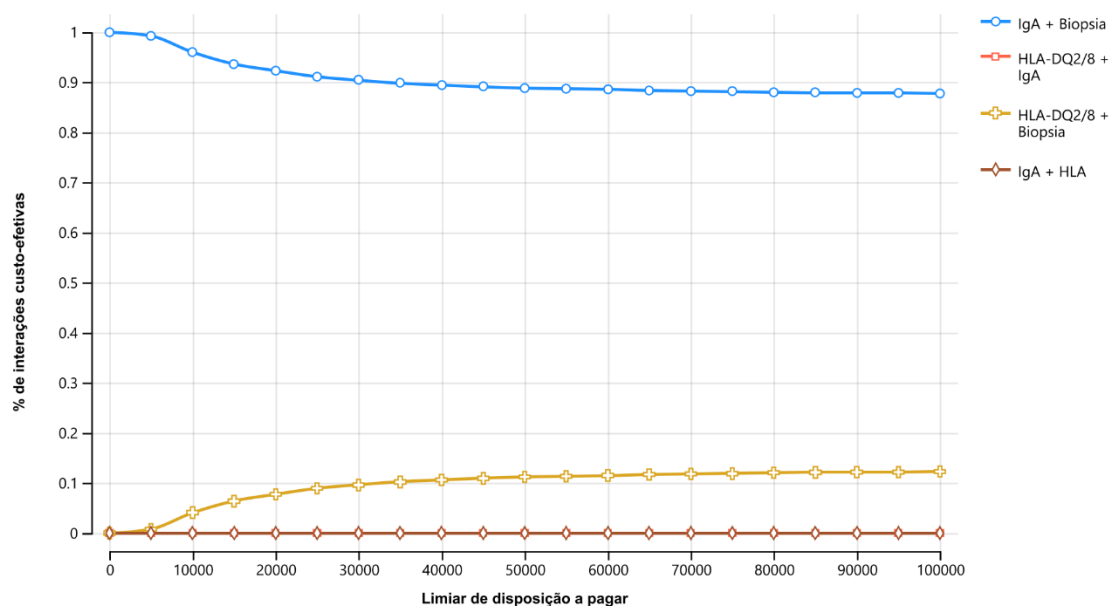


Figura 10: Curva de aceitabilidade conforme limiar de disposição a pagar – QALY.

As respectivas distribuições de custo-efetividade podem ser observadas na Figura 11, a qual apresenta cada uma das 10.000 análises de sensibilidade realizadas no modelo do Monte Carlo.

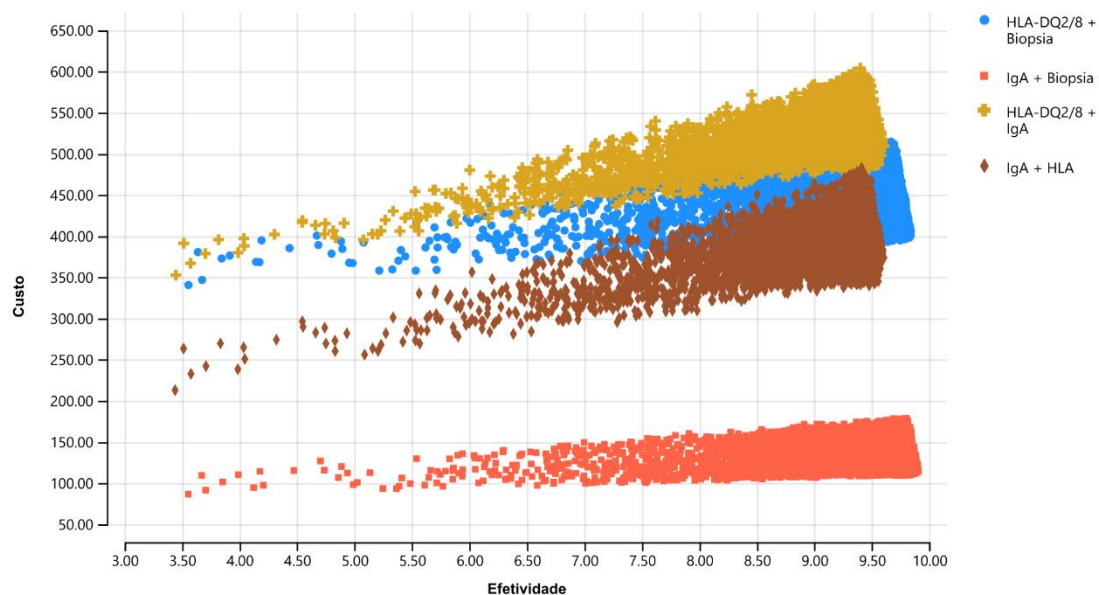


Figura 11: Scatter plot de custo-efetividade – QALY.

5.4. Pós análise Simulação de Monte Carlo

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que do exame diagnóstico de ttg-IgA associado a biopsia apresentou o menor custo (R\$ 139,03) e maior efetividade (9,47 QALY). Os demais exames diagnósticos apresentaram maior custo e menor efetividade. A Figura 12 demonstra a distribuição de cada tratamento considerando o seu custo e efetividade considerando a análise determinística.

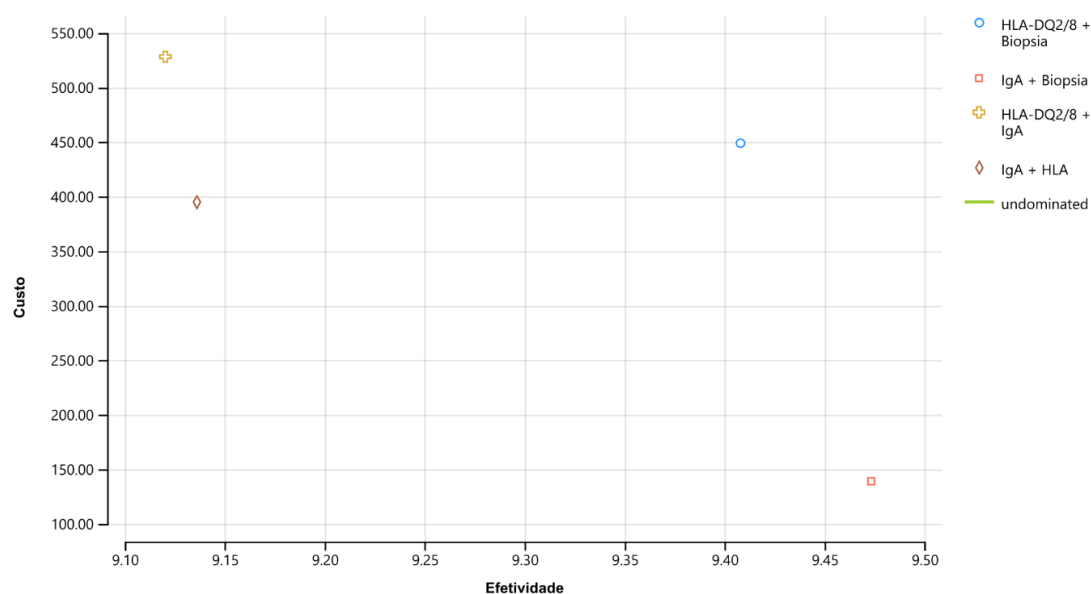


Figura 12: Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.

A análise de custo-efetividade demonstrou que, ao comparar ao ttg-IgA associado a Biopsia, os demais exames diagnósticos apresentaram RCEI negativa devido a maior custo e menor efetividade. O **Quadro 6** demonstra o custo, custo incremental, efetividade, efetividade incremental, razão custo-efetividade incremental, razão custo-efetividade e resultado de todos os tratamentos avaliados.

Quadro 6: Análise de custo-efetividade após análise de sensibilidade determinística – QALY.

Estratégia	Custo	Custo incremental	Efetividade	Efetividade incremental	Razão custo-efetividade incremental	Razão Custo-efetividade	Resultado
TTG-IgA + Biopsia	139,03		9,47			14,68	Não dominado
TTG-IgA + HLA	394,95	255,92	9,14	-0,34	-759,08	43,23	Dominado
HLA-DQ2/8 + Biopsia	448,98	309,95	9,41	-0,07	-4.740,06	47,72	Dominado
HLA-DQ2/8 + TTG-IgA	528,32	389,29	9,12	-0,35	-1.102,78	57,93	Dominado

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise de custo-efetividade por si só apresenta limitações, pois todo modelo quase sempre inclui uma série de suposições, considerando que geralmente não é possível medir tudo o que é necessário para uma análise abrangente. Além disso, mesmo quando as medições estão disponíveis, elas podem não representar adequadamente os valores apropriados para a análise em questão. Assim, as análises de sensibilidade foram utilizadas para alterar variáveis de entrada para avaliar o efeito no custo e a efetividade.

De forma específica, as limitações incluíram que as medidas de efetividade foram oriundas da revisão sistemática, de um estudo original e suposições dos autores e ajustadas para os ciclos do modelo. Para minimizar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando os dados de sensibilidade, especificidade e prevalência da doença celíaca. O *utility* utilizado foi proveniente de outro estudo, o qual foi calculado considerando a realização de tratamento ou estágio pré-tratamento e pode apresentar alteração dos valores se estivesse disponível um *utility* no contexto do Brasil. A utilização do menor custo para o novo exame diagnóstico pode subestimar o valor da análise de custo-efetividade, não necessariamente representando valores de compra que poderão ser praticados.

Considerando a perspectiva do SUS, os custos de aquisição dos exames diagnósticos podem sofrer alterações conforme o tipo de aquisição dele (licitação, dispensa de licitação, quantidade de unidade, entre outros) e os custos de acompanhamento difere do custo das instituições que prestam o serviço para o SUS. Nesse sentido, os resultados devem ser interpretados com cautela considerando a totalidade do SUS e não cenários específicos de cada instituição participante deste sistema de saúde.

A análise de custo-efetividade, para anos de vida ajustado pela qualidade, demonstrou que ao comparar com o exame diagnóstico atualmente disponíveis no SUS (TTG-IgA associado a biopsia), de uma forma geral, a adição do HLA DQ2/8 apresenta maior custo e menor efetividade. Desta forma, considerando o contexto do SUS, a adição do HLA DQ2/8 não irá promover melhora da qualidade de vida destes pacientes, assim como não será reduzido nenhum custo além do atualmente disponível.

7. REFERÊNCIAS

1. Hershcovici T, Leshno M, Goldin E, Shamir R, Israeli E. Cost effectiveness of mass screening for coeliac disease is determined by time-delay to diagnosis and quality of life on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(8):901–10.
2. Shomaf M, Rashid M, Faydi D, Halawa A. Is the Diagnosis of Celiac Disease Possible Without Intestinal Biopsy? *Balkan Med J.* 2017 Aug;34(4):313–7.
3. Dorn SD, Matchar DB. Cost-effectiveness analysis of strategies for diagnosing celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2008 Mar;53(3):680–8.
4. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: Results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1).
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange [Internet]. 2018. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/>
6. RF S, RR B, C B. Microdatasus: pacote para download e pré-processamento de microdados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). *Cad Saude Publica.* 2019;35(e00032419).
7. PRD M, GM C, HFC C, SCS B. Covid-19 in Brazil: A sad scenario. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;58:51–4.
8. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterol.* 2011 Nov;11:118.
9. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. *Datasus.gov.* 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
10. PJ N, GD S, LB R, JE S, TG G. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford University Press; 2016.

- 
11. MF D, MJ S, K C, GL S, GW T. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press; 2015.



MATERIAL SUPLEMENTAR III – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 para o diagnóstico de
doença celíaca em pacientes com fatores de risco

Brasília - DF

2023



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas sobre a acurácia dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca em pacientes com fatores de risco para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A demanda é originária dos especialistas na reunião de escopo da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca. Essa análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborada pelos alunos do MBA de Economia da Saúde e Avaliação de Tecnologias em Saúde (via PROADI-SUS), orientados por especialistas em ATS metodologistas. A presente AIO teve como objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8 para o diagnóstico de doença celíaca na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário incremental da incorporação dos testes de genotipagem HLA-DQ2 e HLA-DQ8, comparado ao cenário base, que já conta com sorologia TTG-IgA e biópsia duodenal, para o diagnóstico de doença celíaca na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu premissas da diretriz metodológica de Análise do Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (1). Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a incorporação do Teste de genotipagem HLA-DQ2 e DQ8 no SUS, comparado a biópsia duodenal ou a testagem de TTG-IgA. O modelo foi construído no software Excel® (Microsoft Corp., Redmond, WA).

Perspectiva

A AIO foi realizada pela perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2022 a 2026), com estimativas de impacto orçamentário ano a ano, conforme a diretriz metodológica de Análise do Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (1).

Custos do tratamento proposto

Para estimar o valor do exame HLA-DQ2 e HLA-DQ8, foram identificados os códigos do Catálogo de Serviços (CATSER) para extração dos registros de compras públicas de dados do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, por meio do DW SIASG Comprasnet. O SIASG é um banco de dados mantido pelo SERPRO, cuja gestão é executada pelo Ministério da Economia, que armazena as informações relativas às aquisições de materiais e serviços no âmbito do governo federal.

Os critérios considerados para a extração dos dados no SIASG foram: os códigos CATSER 2000020540 EXAME DNA e 2000020184 EXAME DE SANGUE e o período de compras de 2013 a 2020. A extração foi realizada no dia 02/10/2020 e localizou 5.542 compras. Como o código do CATSER não especifica que tipo de exame de sangue ou DNA foi solicitado, foi pesquisado no campo “Descrição Complementar de Item de Compra” possíveis direcionamentos para aquisição do serviço “HLA-DQ2 E DQ8” e “DOENÇA CELÍACA”. Nesse sentido, foram localizadas duas compras governamentais, referentes aos anos de 2013 e 2016. Esses registros compreendem a aquisição total de 14 exames de HLA-DQ2 e DQ8, onde foi considerado o menor preço praticado.

O valor do exame sorológico de IgA considerado é referente ao procedimento do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP): 02.02.03.118-7 - DOSAGEM DE ANTICORPOS ANTITRANSGLUTAMINASE RECOMBINANTE HUMANO IGA, que é descrito como uma “detecção quantitativa do anticorpo transglutaminase da classe IgA por Ensaio Imunoenzimático, para diagnóstico e acompanhamento da Doença Celíaca”.

O valor da biópsia considerado é referente ao procedimento SIGTAP: 02.09.01.003-7 - ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA, que é descrito como uma “avaliação endoscópica preferencialmente dos três segmentos, podendo ser utilizada para exame de um ou mais segmentos. Permite também realizar várias intervenções diagnósticas e terapêuticas como obtenção de fragmentos de tecidos para análise (biópsia), extração ou exérese de pólipos, destruição de dilatação vascular, dilatação de estenoses, entre outras”.

O valor do exame anatomopatológico considerado é referente ao procedimento SIGTAP: 02.03.02.003-0 - EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRÚRGICA OU POR BIÓPSIA (EXCETO COLO UTERINO E MAMA), que é descrito como “exame macro e microscópico de material obtido por punção por agulha grossa, por biópsia ou por procedimento cirúrgico para diagnóstico definitivo ou tratamento. No caso de material obtido por biópsia endoscópica do aparelho digestivo, devem ser coletados fragmentos por região anatômica do órgão analisado, assim como deve constar do laudo estas regiões. Nos casos de biópsia de próstata deve corresponder à análise de fragmentos coletados de cada sextante com o mínimo de oito”. Os valores considerados nos exames estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1: Valores considerados para os exames de HLA, IgA, Biópsia e Anatomopatológico e as respectivas fontes.

Variável	Valor	Fonte
HLA	R\$ 216,66	Menor preço praticado nas compras encontradas no SIASG*.
IgA	R\$ 18,55	SIGTAP - 2020**
Biópsia	R\$ 48,16	SIGTAP - 2020**
Anatomopatológico	R\$ 40,78	SIGTAP - 2020**

*Extração dos registros de compras públicas do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, por meio do DW SIASG Comprasnet, realizada dia 02/10/2020.

**Os valores do SIGTAP foram consultados em 18/08/2021.

População

O método utilizado para a estimativa da população foi por dados epidemiológicos, por meio da projeção populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Na tabela abaixo está apresentado a população considerada para o cálculo de impacto orçamentário em cinco anos, de 2023 a 2027 (**Quadro 2**). Sobre a estimativa populacional, aplicou-se a prevalência global de doença celíaca, e, em um dos cenários, a prevalência de brasileiros que reportaram ter alguma

reação adversa ao glúten. O cálculo da população elegível está no Quadro 2, e os parâmetros utilizados, no quadro 3.

Quadro 2: População projetada para cálculo do impacto orçamentário.

	2023	2024	2025	2026	2027
Total	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
Com doença celíaca	1.946.558	1.959.160	1.971.262	1.982.849	1.993.907
Com reações adversas ao glúten	21.758.197	21.899.057	22.034.327	22.163.843	22.287.451

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

Quadro 3: Parâmetros utilizados para cálculo da AIO.

Variável	Valor	Fonte
Prevalência de doença celíaca em adultos	0,90%	Singh, 2018 (2)
Prev. Reações adversas ao glúten	10,06%	Arámburo-Gálvez, 2020 (3)

Cenários considerados

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram construídos quatro cenários: o primeiro cenário considera que o teste de HLA para DC seja adicionado a biópsia, o segundo considera que o teste de HLA para DC seja adicionado ao TTG-IgA, o terceiro considera que podem ser realizados os três exames, e o quarto, considera, ao invés da prevalência de doença celíaca na população geral, a prevalência de pessoas com reações adversas ao glúten (3). Assim, tem-se:

- Cenário1: Biópsia-HLA, considerando que o teste de HLA para DC seja alternativo à biópsia.
 - Base do cenário 1: Biópsia;
 - Cenário 1 alternativo: Biópsia + HLA.

- Cenário 2: TTG-IgA-HLA, considerando que o teste de HLA para DC seja alternativo ao TTG-IgA.
 - Base do cenário 1: TTG-IgA;
 - Cenário 2 alternativo: TTG-IgA + HLA.
- Cenário 3: TTG IgA-HLA-Biópsia, considerando o uso dos três testes disponíveis.
 - Base do cenário 3: TTG-IgA + Biópsia;
 - Cenário 3 alternativo: TTG IgA + HLA + Biópsia.
- Cenário 4: TTG IgA-HLA-Biópsia, considerando o uso dos três testes disponíveis e a prevalência de pessoas com reações adversas ao glúten.
 - Base do cenário 3: TTG-IgA + Biópsia;
 - Cenário 3 alternativo: TTG IgA + HLA + Biópsia.

Market share

Foi considerado um cenário de *market share* inicial com uma porcentagem inicial de 30%, sendo acrescido 5% ao ano, obtendo uma taxa de 50% ao final de cinco anos para cada um dos cenários da AIO (Quadro 4).

Quadro 4: *Market-share* inicial de 30% nos anos de 2023 a 2027.

	2023	2024	2025	2026	2027
Caso base	70%	65%	60%	55%	50%
Cenário alternativo	30%	35%	40%	45%	50%

Um outro cenário alternativo de *market share* foi considerado, com uma taxa de inicialmente de 50%, com crescimento de 5% ao ano, chegando a 70% ao final dos cinco anos para cada um dos cenários da AIO (Quando 5).

Quadro 5: *Market share* inicial de 50% nos anos de 2023 a 2027.

	2023	2024	2025	2026	2027
Caso base	50%	45%	40%	35%	30%
Cenário alternativo	50%	55%	60%	65%	70%

Análise de sensibilidade

Por fim, realizou-se análise de sensibilidade univariada determinística por meio de análise do gráfico de tornado.

5. RESULTADOS

A seguir, são apresentadas as estimativas de impacto orçamentários, com *market share* inicial de 30% e 50%, respectivamente, conforme os cenários definidos anteriormente.

Considerando o cenário 1 biópsia + HLA, o primeiro ano de incorporação com o *market share* de 30%, o impacto orçamentário incremental é de R\$ 70.336.941,98 e no final do quinto ano, R\$ 215.999.956,79. O total acumulado em cinco anos é de R\$ 713.891.828,43 (**Quadro 6**). Considerando o *market share* inicial de 50%, temos R\$ 210.870.673,75 no primeiro ano, R\$ 359.952.074,22 no quinto ano, e ao final dos cinco anos, um total de R\$ 1.425.292.173,77 de impacto orçamentário (**Quadro 7**).

Quadro 6: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 1 biópsia + HLA, considerando o *market share* inicial de 30%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário incremental
	Biópsia	Biópsia + HLA	
2023	R\$ 98.324.558,96	R\$ 168.661.500,95	R\$ 70.336.941,98
2024	R\$ 91.892.448,05	R\$ 198.045.622,89	R\$ 106.153.174,84
2025	R\$ 85.347.752,49	R\$ 227.735.937,50	R\$ 142.388.185,01
2026	R\$ 78.695.301,98	R\$ 257.708.871,79	R\$ 179.013.569,80
2027	R\$ 71.940.168,38	R\$ 287.940.125,18	R\$ 215.999.956,79
Total acumulado em 5 anos			R\$ 713.891.828,43

Quadro 7: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 1 biópsia + HLA considerando o *market share* inicial de 50%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
	Biópsia	Biópsia + HLA	incremental
2023	R\$ 70.231.827,83	R\$ 281.102.501,58	R\$ 210.870.673,75
2024	R\$ 63.617.848,65	R\$ 311.214.550,26	R\$ 247.596.701,61
2025	R\$ 56.898.501,66	R\$ 341.603.906,26	R\$ 284.705.404,59
2026	R\$ 50.078.828,54	R\$ 372.246.148,14	R\$ 322.167.319,60
2027	R\$ 43.164.101,03	R\$ 403.116.175,25	R\$ 359.952.074,22
Total acumulado em 5 anos			R\$ 1.425.292.173,77

No primeiro ano de incorporação do HLA, no cenário 2 ttg-IgA + HLA, com *market share* de 30%, o impacto orçamentário incremental é de R\$ 112.078.940,76 e no final do quinto ano, R\$ 215.999.956,79. O total acumulado em cinco anos é de R\$ R\$ 818.908.921,71 (**Quadro 8**). Considerando o *market share* inicial de 50%, temos R\$ 210.870.673,75 no primeiro ano, R\$ 317.194.730,24 no quinto ano, e ao final dos cinco anos, um total de R\$ 1.319.005.746,00 (**Quadro 9**).

Quadro 8: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 2 IgA + HLA considerando o *market share* inicial de 30%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário incremental
	IgA	IgA + HLA	
2023	R\$ 25.276.061,10	R\$ 137.355.001,86	R\$ 112.078.940,76
2024	R\$ 23.622.573,61	R\$ 161.284.921,27	R\$ 137.662.347,66
2025	R\$ 21.940.144,25	R\$ 185.464.198,67	R\$ 163.524.054,43
2026	R\$ 20.230.014,58	R\$ 209.873.636,64	R\$ 189.643.622,06
2027	R\$ 18.493.488,41	R\$ 234.493.445,20	R\$ 215.999.956,79
Total acumulado em 5 anos			R\$ 818.908.921,71

Quadro 9: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 2 IgA + HLA considerando o *market share* inicial de 50%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário incremental
	Biópsia	Biópsia + HLA	
2022	R\$ 18.054.329,35	R\$ 228.925.003,10	R\$ 210.870.673,75
2023	R\$ 16.354.089,42	R\$ 253.447.733,42	R\$ 237.093.644,00
2024	R\$ 14.626.762,83	R\$ 278.196.298,01	R\$ 263.569.535,18
2025	R\$ 12.873.645,64	R\$ 303.150.808,47	R\$ 290.277.162,84
2026	R\$ 11.096.093,04	R\$ 328.290.823,28	R\$ 317.194.730,24
Total acumulado em 5 anos			R\$ 1.319.005.746,00

No primeiro ano de incorporação do cenário 3 ttg-IgA + HLA + Biópsia, com o *market share* de 30%, o impacto orçamentário incremental ao final do primeiro ano é de R\$ 55.893.478,50 e no final do quinto ano, R\$ 215.999.956,79. O total acumulado em cinco anos é de R\$ 677.554.072,79 (**Quadro 10**). Considerando o *market share* inicial de 50%, temos R\$ 210.870.673,75 no primeiro ano e R\$ 374.746.864,94 no quinto ano, e ao final dos cinco anos, um total de R\$ 1.462.069.141,41 de impacto orçamentário (**Quadro 11**).

Quadro 10: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 3 IgA + HLA + biópsia considerando o *market share* inicial de 30%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
	Biópsia	Biópsia + HLA	incremental
2023	R\$ 123.600.620,06	R\$ 179.494.098,56	R\$ 55.893.478,50
2024	R\$ 115.515.021,66	R\$ 210.765.470,22	R\$ 95.250.448,56
2025	R\$ 107.287.896,74	R\$ 242.362.700,34	R\$ 135.074.803,59
2026	R\$ 98.925.316,56	R\$ 274.260.701,90	R\$ 175.335.385,34
2027	R\$ 90.433.656,79	R\$ 306.433.613,59	R\$ 215.999.956,79
Total acumulado em 5 anos			R\$ 677.554.072,79

Quadro 11: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 3 IgA + HLA + biópsia considerando o *market share* inicial de 50%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
	Biópsia	Biópsia + HLA	incremental
2022	R\$ 88.286.157,18	R\$ 299.156.830,93	R\$ 210.870.673,75
2023	R\$ 79.971.938,07	R\$ 331.202.881,77	R\$ 251.230.943,70
2024	R\$ 71.525.264,49	R\$ 363.544.050,50	R\$ 292.018.786,01
2025	R\$ 62.952.474,17	R\$ 396.154.347,18	R\$ 333.201.873,01
2026	R\$ 54.260.194,08	R\$ 429.007.059,02	R\$ 374.746.864,94
Total acumulado em 5 anos			R\$ 1.462.069.141,41

No primeiro ano de incorporação do cenário 4 ttg-IgA + HLA + Biópsia considerando especificamente a população que relata ter reações adversas ao glúten, e que, portanto, seriam elegíveis para fazer o teste de diagnóstico, com o *market share* de 30%, o impacto orçamentário incremental ao final do primeiro ano é de R\$ 624.764.881,91 e no final do quinto ano, R\$ 2.414.399.517,04. O total acumulado em cinco anos é de R\$ 7.573.548.858,03 (**Quadro 12**). Considerando o *market share* inicial de 50%, temos R\$ 624.764.881,91 no primeiro ano e R\$ 215.999.956,79 no quinto ano, e ao final dos cinco anos, um total de R\$ 5.375.149.297,78 de impacto orçamentário (**Quadro 13**).

Quadro 12: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 4 IgA + HLA + biópsia considerando o *market share* inicial de 30%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
	Biópsia	Biópsia + HLA	incremental
2023	R\$ 1.381.580.264,21	R\$ 2.006.345.146,11	R\$ 624.764.881,91
2024	R\$ 1.291.201.242,07	R\$ 2.355.889.589,32	R\$ 1.064.688.347,26
2025	R\$ 1.199.240.268,01	R\$ 2.709.076.405,97	R\$ 1.509.836.137,96
2026	R\$ 1.105.765.205,10	R\$ 3.065.625.178,97	R\$ 1.959.859.973,87
2027	R\$ 1.010.847.319,26	R\$ 3.425.246.836,30	R\$ 2.414.399.517,04
Total acumulado em 5 anos			R\$ 7.573.548.858,03

Quadro 13: Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 4 IgA + HLA + biópsia considerando o market share inicial de 50%.

Ano	Cenário Base	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
	Biópsia	Biópsia + HLA	incremental
2023	R\$ 1.381.580.264,21	R\$ 2.006.345.146,11	R\$ 624.764.881,91
2024	R\$ 1.291.201.242,07	R\$ 2.355.889.589,32	R\$ 1.064.688.347,26
2025	R\$ 1.199.240.268,01	R\$ 2.709.076.405,97	R\$ 1.509.836.137,96
2026	R\$ 1.105.765.205,10	R\$ 3.065.625.178,97	R\$ 1.959.859.973,87
2027	R\$ 90.433.656,79	R\$ 306.433.613,59	R\$ 215.999.956,79
Total acumulado em 5 anos			R\$ 5.375.149.297,78

Análise de sensibilidade

Realizou-se análise de sensibilidade por meio de diagrama de tornado do Cenário 3 com a prevalência de pessoas com doença celíaca, considerando que as variáveis custo dos testes HLA-DQ2/DQ8, TTG-IgA, biópsia e avaliação anatomopatológica, além da população seriam variadas, arbitrariamente, em 20% para mais e para menos (Quadro 14). Dessa forma, verifica-se que o custo do teste de diagnóstico HLA-DQ2/DQ8 e a prevalência de doença celíaca são as variáveis com mais probabilidade de influenciar o modelo.

Quadro 14: Parâmetros da análise de sensibilidade.

Variável	Cenário conservador	Caso base	Cenário arrojado
HLA	R\$ 173,33	R\$ 216,66	R\$ 259,99
ttg-IgA	R\$ 14,84	R\$ 18,55	R\$ 22,26
Biópsia	R\$ 38,53	R\$ 48,16	R\$ 57,79
Anatomopatológico	R\$ 19,20	R\$ 24,00	R\$ 28,80
Prevalência de doença celíaca em adultos	0,72%	0,90%	1,08%

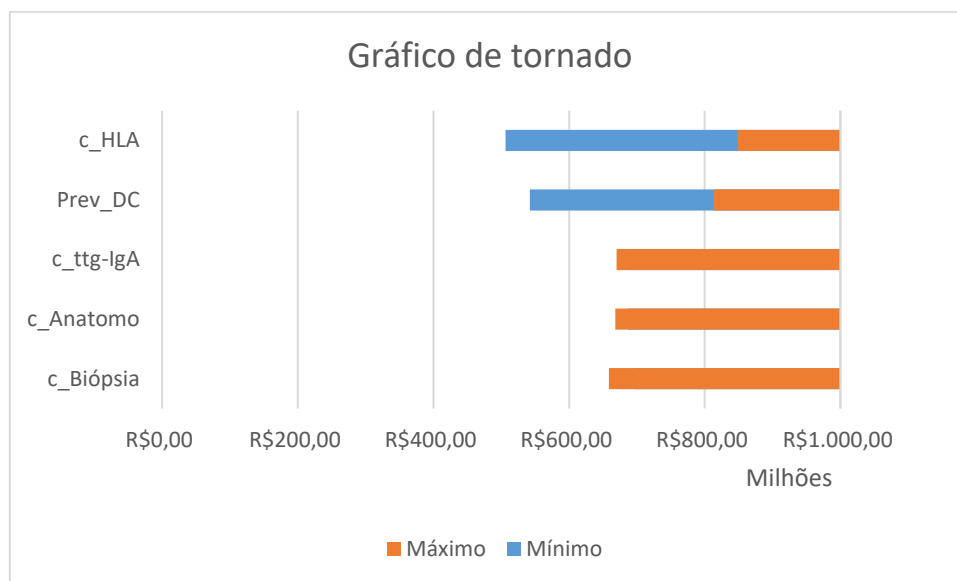


Figura 1: Análise de sensibilidade por diagrama de tornado.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação do impacto orçamentário foi realizada na perspectiva do SUS, considerando um horizonte temporal de cinco anos, com market share iniciando com 30% para HLA-DQ2/DQ8, aumentando 5% ao ano.

Considerando o cenário 1 biópsia + HLA e o market share de 30%, o impacto orçamentário incremental em cinco anos é de R\$ 713.891.828,43, podendo chegar em R\$ 1.425.292.173,77 com o market share inicial de 50%.

No cenário 2 ttg-IgA + HLA, com market share de 30%, o impacto orçamentário incremental em cinco anos é de R\$ 818.908.921,71, e de R\$ 1.319.005.746,00 com o market share inicial de 50%.

No cenário 3 ttg-IgA + HLA + Biópsia, com o market share de 30%, o impacto orçamentário incremental ao final de cinco anos é de R\$ 677.554.072,79. Considerando o market share inicial de 50%, ao final dos cinco anos haveria o total de R\$ 1.462.069.141,41 de impacto orçamentário.

No cenário 4 ttg-IgA + HLA + Biópsia considerando especificamente a população que relata ter reações adversas ao glúten, com o market share de 30%, o impacto orçamentário incremental ao final de cinco anos seria de R\$ 7.573.548.858,03. Considerando o market share inicial de 50%, ao final dos cinco anos, o total seria de R\$ 5.375.149.297,78.

A análise de sensibilidade revelou que o custo do teste HLA-DQ2/DQ8 é a variável com maior potencial de afetar a estimativa de impacto orçamentário. Deve-se considerar que a estimativa de impacto orçamentário apresenta limitações, conforme mencionado anteriormente, as quais devem ser levadas em consideração na tomada de decisão.

O modelo utilizado possui algumas limitações, tais como:

- O custo do exame foi baseado em dois registros de compras públicas, utilizando códigos genéricos de contratação de serviço, onde nem sempre é possível localizar a informação exata do que está sendo comprado, sendo assim, foram consideradas apenas as compras que especificaram no registro de compra a intenção de adquirir o exame de HLA para doença celíaca, podendo ser um valor subestimado.
- A análise econômica e orçamentária foi realizada considerando o teste genético EUROArray, no entanto, os estudos incluídos realizaram o diagnóstico por meio de outro teste genético, o PCR (Reação em Cadeia da Polimerase). Não foram encontradas evidências para acurácia diagnóstica do teste genético EUROArray de acordo com o estabelecido no PIRO.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1a Edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Singh. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(6):823-836.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037
3. Arámburo-Gálvez. Prevalence of Adverse Reactions to Gluten and People Going on a Gluten-Free Diet: A Survey Study Conducted in Brazil. Medicina (Kaunas). 2020;56(4):163. Published 2020 Apr 4. doi:10.3390/medicina56040163



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136