

Relatório de **recomendação**

PROCEDIMENTO

Outubro / 2022

Teste anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos

Brasília - DF
2022

2022 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 Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

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@sauda.gov.br

Elaboração do relatório

Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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 população¹.

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 no Quadro I que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Quadro I - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação de Marsh-Oberhuber (achados histológicos na doença celíaca).....	11
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	13
Quadro 3. Valores de resarcimento dos exames diagnósticos para detecção de DC no SUS e custos dos testes anti-gliadina deaminada IgG.....	14
Quadro 4: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PIROS).....	15
Quadro 5: Relação de estudos incluídos.....	16
Quadro 6. Avaliação da qualidade geral da evidência dos estudos incluídos para análise do subgrupo de crianças menores de 02 anos, por meio do GRADE.....	21
Quadro 7. Avaliação da qualidade geral da evidência dos estudos incluídos para análise do subgrupo de adultos com deficiência de IgA, por meio do GRADE.....	22
Quadro 8. Custos dos testes anti-gliadina deaminada IgG e dos procedimentos realizados no SUS.....	24
Quadro 9. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica para indivíduos com deficiência de IgA.....	25
Quadro 10. Razões de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica para crianças menores de dois anos.....	26
Quadro 11: Custos utilizados na análise de impacto orçamentário.....	28
Quadro 12. Recomendação das agências internacionais de ATS para o teste anti-gliadina deaminada IgG no diagnóstico da doença celíaca	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Forest Plot descrevendo a sensibilidade e especificidade combinada do teste anti-gliadina deaminada IgG, com os respectivos IC95%, para diagnóstico de DC, em estudos com indivíduos com deficiência de IgA.....	17
Figura 2: Curva SROC obtida na meta-análise com efeitos randômicos acerca da acurácia do teste anti-gliadina deaminada IgG para o diagnóstico de DC em indivíduos com deficiência de IgA.....	17
Figura 3: Forest plots descrevendo a sensibilidade e especificidade combinada do teste anti-gliadina deaminada IgG, com os respectivos IC95%, para diagnóstico de DC, em estudos com crianças menores de 02 anos.....	18
Figura 4: Curva SROC obtida na meta-análise com efeitos randômicos acerca da acurácia do teste anti-gliadina deaminada IgG para o diagnóstico de DC em crianças menores de 2 anos.....	19
Figura 5: Forest Plot descrevendo a sensibilidade e a especificidade combinada do teste anti-gliadina deaminada IgG, com os respectivos IC 95%, para diagnóstico de DC, em estudos com crianças menores de dois anos, considerando o ponto de corte em $\geq 10x$ o preconizado.....	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Custo do cenário atual, estratificado por população-alvo e total.....	28
Tabela 2: Cálculo de impacto orçamentário para a população com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca.....	29
Tabela 3: Cálculo de impacto orçamentário para a população com menos de dois anos e suspeita de doença celíaca ..	30
Tabela 4: Cálculo de impacto orçamentário para a população com menos de dois anos e suspeita de doença celíaca ..	31

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	3
2.	CONFLITO DE INTERESSES	3
3.	RESUMO EXECUTIVO	4
4.	INTRODUÇÃO	7
4.1	Manifestações clínicas e comorbidades.....	8
4.2	Diagnóstico	11
5.	A TECNOLOGIA	12
5.1	Descrição	12
5.2	Ficha técnica	13
5.3	Preço da tecnologia	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	15
6.1	Acurácia do teste de anti-gliadina deaminada IgG	16
6.2	Avaliação do risco de viés	20
6.3	Efeitos desejáveis da tecnologia	20
6.4	Efeitos indesejáveis da tecnologia	20
6.5	Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)	21
7.	BALANÇO DOS EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	23
8.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	23
8.1.	Análise de custo-efetividade.....	23
8.2.	Análise de impacto orçamentário	26
9.	ACEITABILIDADE	31
10.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	32
11.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	32
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	35
14.	REFERÊNCIAS	35
	ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	41
	ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	75
	ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	92

1. APRESENTAÇÃO

O presente relatório se refere à avaliação de incorporação do teste de anti-gliadina deaminada IgG para diagnosticar dois grupos:

1. Pacientes de todas as idades com deficiência na produção de imunoglobulina A, que seriam falsos positivos para triagem pelo teste sorológico de anti-transglutaminase IgA. Logo, essa população precisaria de outro teste sorológico que pudesse auxiliar no diagnóstico de doença celíaca;
2. Crianças menores de dois anos. Idealmente, o diagnóstico de doença celíaca contempla um teste sorológico, e então seria confirmada por endoscopia digestiva alta com biópsia. Entretanto, esse procedimento é bastante invasivo para crianças menores de dois anos. Portanto, essa população seria elegível para realizar mais de um teste sorológico para confirmar o diagnóstico sem necessidade de biópsia.

Essa demanda resultou da reunião de escopo com especialistas para a atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Doença Celíaca. Foi realizada revisão sistemática dos estudos de acurácia diagnóstica, além da avaliação de custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação do teste na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teste anti-gliadina deaminada IgG.

Indicação: Diagnóstico de doença celíaca.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

Contexto: A Doença Celíaca (DC) é uma doença autoimune crônica do intestino delgado caracterizada por sensibilidade permanente ao glúten. A sua prevalência global é de aproximadamente 1%. No Brasil, essa prevalência foi relatada em cerca de 0,54% em crianças (1-14 anos). A sorologia associada à biópsia duodenal é padrão ouro para o diagnóstico em adultos, mas a biópsia é geralmente evitada na prática pediátrica por ser um procedimento invasivo e potencialmente de alto risco. Os testes sorológicos para detectar anticorpos IgA são comumente utilizados, porém indivíduos com deficiência de IgA não podem ser diagnosticados/rastreados por esses testes, justamente porque apresentam déficit na síntese de todas as imunoglobulinas do tipo A. Uma alternativa para esses indivíduos, bem como para os menores de 2 anos, é a dosagem sérica dos anticorpos IgG, com o teste anti-gliadina deaminada.

Pergunta: O uso do teste sorológico anti-gliadina deaminada IgG é mais acurado e custo-efetivo em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos quando comparado à biópsia de duodeno por via endoscópica (EDA - endoscopia digestiva alta + biópsia)?

Evidências científicas: Este relatório incluiu oito estudos^{9,16-22} que avaliaram se o uso do teste sorológico anti-gliadina deaminada IgG é mais acurado em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca de qualquer idade e crianças menores de dois anos quando comparado à biópsia de duodeno por via endoscópica para diagnóstico da doença celíaca. Segundo os resultados das meta-análises apresentadas neste relatório, para as análises da acurácia obtidas por meio da sensibilidade e especificidades combinadas, destaca-se a boa especificidade do teste anti-gliadina deaminada IgG em crianças menores de dois anos, utilizando o ponto de corte determinado pelo fabricante (97,8%; IC95% 95,6% - 98,9%). Já a especificidade combinada foi máxima (100,0%; IC95%:0,0 - 100,0%), potencializando o valor preditivo negativo do teste anti-gliadina deaminada IgG neste grupo populacional. Estes achados mostram que a adição do teste anti-gliadina deaminada IgG pode melhorar a acurácia diagnóstica da detecção de DC em crianças menores de dois anos de idade. Contudo, os achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que os estudos primários incluídos foram considerados de qualidade metodológica baixa e muito baixa qualidade da evidência. Um dos estudos incluídos neste relatório é uma revisão sistemática com 15 estudos, dos quais sete observacionais prospectivos, cinco observacionais retrospectivos e três estudos de caso. Apesar desta revisão sistemática apresentar pergunta semelhante, os critérios de elegibilidade eram diferentes dos definidos neste PTC. O resultado descrito nessa revisão em relação à sensibilidade divergiu do encontrado na meta-análise do grupo elaborador. Enquanto a sensibilidade para o anti-gliadina deaminada IgG em relação à biópsia duodenal foi de 0,96 (IC 95% 0,91 a 0,98) na revisão sistemática, a meta-análise deste relatório teve como resultado 0,48 (IC de 95%: 0,23 a 0,97). Essa divergência está relacionada ao ponto de corte utilizado para a inclusão dos estudos nas meta-análises.

Avaliação econômica: Conduziu-se análise de custo-efetividade para comparar os testes diagnósticos com base em suas efetividades e seus custos, por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Considerando-se as diferenças observadas no desempenho do teste para crianças menores de dois anos e indivíduos com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca, foram propostas duas árvores de decisão. No caso de indivíduos com deficiência de IgA, a realização de teste anti-gliadina deaminada associada à EDA com biópsia, comparada à anti-gliadina deaminada isolada resultaria em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 108,17 por biópsia evitada. Para a comparação entre anti-gliadina deaminada isolada e EDA com biópsia, a RCEI seria de R\$ 2.063,16 por biópsia evitada. Para a subpopulação de crianças menores de dois anos, observou-se que a adoção do valor de corte mais elevado - anti-gliadina deaminada ponto de corte 10x isolada (anti-gliadina10x) - resulta em maior efetividade, sem custos adicionais (diferença de 0,03). A estratégia EDA + biópsia não foi dominada pela anti-gliadina 10x, apresentando maior custo (diferença de R\$ 60,51), maior efetividade (diferença de 0,007), resultando em uma RCEI de R\$ 8.306,11 por biópsia evitada. No caso da população com deficiência

de IgA, na análise de sensibilidade determinística univariada, representada no diagrama de tornado, observou-se que, para a comparação entre o teste anti-gliadina deaminada e EDA + biópsia, os parâmetros associados a uma maior influência sobre a RCEI foram a especificidade do teste e o custo de EDA + biópsia. Na comparação entre teste de anti-gliadina deaminada IgG versus os três testes em sequência, o custo dos testes EDA+biópsia foi a variável que mais influenciou o modelo. Já para a comparação entre anti-gliadina deaminada + EDA + biópsia vs. EDA + biópsia, os parâmetros que mais influenciaram os resultados foram sensibilidade da anti-gliadina deaminada, prevalência de doença celíaca e deficiência de IgA e custo de EDA + biópsia.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Considerando a população elegível total e suspeita de doença celíaca, o cenário alternativo 01 (*market share* variando de 30% a 50%) provocaria uma economia de R\$ 30.671.133,25, no caso da incorporação do teste antigliadina em substituição aos testes atuais. Já o cenário alternativo 02 (*market share* de 50% a 70%) de substituição dos testes atuais pelo teste da anti-gliadina provocaria também economia de R\$ 46.018.687,48. Já no cenário em que o teste anti-gliadina seja adicionado aos testes atuais, ao invés de substituí-los, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 14.410.515,92

Experiência Internacional: As agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud* (IETS), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBAC - PBS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) não avaliaram a tecnologia até o presente momento. A agência Norte-Americana *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) e a francesa *Haute Autorité de Santé* não recomendaram a tecnologia por entender que estudos adicionais são necessários sobre a precisão do teste em populações especiais. Já a agência *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomenda o uso da tecnologia apenas se IgA deficiente, tanto para adultos quanto crianças.

Considerações finais: Segundo os resultados das meta-análises apresentadas neste relatório, destaca-se a boa especificidade do teste de anti-gliadina deaminada IgG em crianças menores de dois anos, utilizando o ponto de corte determinado pelo fabricante (97,8%; IC95% 95,6% - 98,9%). Já a especificidade combinada foi máxima (100,0%; IC95%:0,0 - 100,0%), potencializando o valor preditivo negativo do teste de anti-gliadina deaminada IgG neste grupo populacional. Para a população de indivíduos com deficiência de IgA, a sensibilidade combinada foi de 76,7% (IC 95%: 54,7% a 90,0%) e a especificidade de 73,3% (IC 95%: 60,6% a 83,0%). A taxa de falsos positivos global correspondeu a 26,7% (IC 95%: 17,0% a 39,4%). Contudo, os achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que os estudos primários incluídos foram considerados de qualidade metodológica baixa e muito baixa qualidade da evidência. Para crianças menores de dois anos, observou-se que a adoção do valor de corte mais elevado - anti-gliadina deaminada ponto de corte 10x isolada - resulta em maior efetividade, sem custos adicionais (diferença de 0,03). A estratégia EDA + biópsia não foi dominada pela anti-gliadina10x, apresentando maior custo (diferença de R\$ 60,51), maior efetividade (diferença de 0,007), resultando em uma RCEI de R\$ 8.306,11 por biópsia evitada. Para indivíduos com deficiência de IgA, a realização de ‘teste anti-gliadina deaminada IgG associada à EDA com biópsia’, comparada à ‘anti-gliadina deaminada IgG isolada’ resultaria em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 108,17 por biópsia evitada. Para a comparação entre ‘anti-gliadina deaminada isolada IgG’ e ‘EDA com biópsia’, a RCEI seria de R\$ 2.063,16 por biópsia evitada, considerando que, embora o primeiro teste tenha menor custo, a efetividade é inferior à apresentada pelo seu comparador. Considerando a população elegível total, se o teste anti-gliadina deaminada IgG for incorporado em substituição aos testes diagnósticos atuais (endoscopia e biópsia), haveria economia de cerca de 30 a 46 milhões de reais dependendo do *market share*. Por outro lado, se o teste anti-gliadina deaminada IgG fosse incorporado em adição aos testes atuais, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de cerca de 14 milhões de reais.

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 antigliadina deaminada IgG para pessoas com

deficiência de IgA por considerar a baixa acurácia relativa desses testes nesta população. Entretanto, a recomendação inicial foi favorável à incorporação do teste de antigliadina deaminada IgG para crianças menores de 2 anos de idade por considerar a boa acurácia do teste e o potencial para evitar as hospitalizações desnecessárias para realização de endoscopia digestiva alta nessa população.

Versão preliminar

4. INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune crônica do intestino delgado caracterizada por sensibilidade permanente ao glúten, afetando principalmente a mucosa do intestino delgado (1,2). Em indivíduos geneticamente predispostos, aproximadamente 1% da maioria das populações (3), a ingestão de grãos contendo glúten (trigo, centeio e cevada) ativa uma resposta imune adaptativa caracterizada por inflamação e destruição do epitélio intestinal e remodelação da mucosa intestinal (4).

A prevalência global de DC é estimada em aproximadamente 1% e parece estar aumentando (3). Nos Estados Unidos, onde aproximadamente três milhões de pessoas têm DC, o *National Institutes of Health* relata uma taxa de prevalência de 1 em 141 pessoas (5). No Brasil, a prevalência de DC em idosos (> 60 anos) é de 0,1%, enquanto uma prevalência muito maior de 0,54% foi relatada em crianças (1-14 anos) de etnia semelhante vivendo na mesma área geográfica (6).

A DC clássica ou típica continua a ser a apresentação mais comum nos países em desenvolvimento, entretanto, em países desenvolvidos, onde a doença é mais comum, as apresentações não clássicas ou atípicas estão se tornando mais frequentes (7).

Os sintomas clássicos da DC são diarreia crônica, desconforto abdominal e sintomas de desnutrição, como anemia ferropriva, osteoporose/osteopenia e, em crianças, déficit de crescimento. No entanto, aqueles com os sintomas clássicos representam uma pequena proporção de todos os indivíduos com reação autoimune ao glúten da dieta. Os pacientes podem apresentar manifestações extraintestinais, incluindo doenças hepáticas, renais, do sistema nervoso, dermatológicas, doenças endócrinas autoimunes ou malignidades e, frequentemente, na ausência dos sintomas gastrointestinais clássicos. Outros indivíduos podem ter sintomas gastrointestinais de baixo grau ou inespecíficos e mal-estar geral, sem saber que têm DC. Os sintomas e marcadores patológicos geralmente se resolvem com uma dieta sem glúten (2-4,8,9).

Os sintomas de DC atípica, particularmente em crianças mais velhas e adultos, incluem, mas não estão limitados, a sintomas gastrointestinais inespecíficos (dor abdominal recorrente, distensão abdominal e constipação), bem como manifestações não gastrointestinais, incluindo infertilidade, amenorreia, defeitos do esmalte dentário, dermatite herpetiforme, anemia e fraturas ósseas (10).

Em casos graves, a DC não tratada pode resultar em crise celíaca, uma complicação rara e potencialmente fatal, caracterizada por diarreia profusa, desidratação grave e distúrbios metabólicos que levam a fraqueza neuromuscular, arritmias cardíacas e morte súbita (11).

Aproximadamente 38% dos pacientes com DC apresentam sintomas do tipo Síndrome do Intestino Irritável (SII). Este achado é mais comum em pessoas que não aderem a uma dieta sem glúten (12).



Por ser um distúrbio multifacetado e com uma ampla gama de severidades dos sintomas, a heterogeneidade pode resultar em sub diagnóstico da doença, aumento da multimorbidade e, potencialmente, da mortalidade (9).

Embora se afirme em estudos anteriores que a mortalidade por DC é cerca de duas vezes maior que a da população em geral (padronizada para idade, sexo e região em estudo), com taxas de mortalidade até dez vezes maiores relatadas em pessoas que não aderem a um medicamento ou a uma dieta com restrição de glúten (13), em geral, existem grandes variações nas estimativas de mortalidade relacionada à DC em diferentes populações (14). Durante o período de 2000-2007, aproximadamente sete mortes por ano foram atribuídas à DC no Canadá (15).

As causas mais comuns de mortalidade prematura em pacientes com DC são doença cardiovascular, doença pulmonar e câncer (3). Em um relatório de 2014 no Reino Unido não se descreveu nenhum risco excessivo de câncer, doença digestiva ou respiratória no acompanhamento de dez anos em pacientes com diagnóstico de DC. Após o diagnóstico de DC foi detectada uma incidência cumulativa mais baixa de morte cardiovascular e um risco excessivo de 0,15% de morrer de linfoma não Hodgkin até dez anos após o diagnóstico (16). Mesmo quando o acompanhamento pós-diagnóstico foi estendido para 30 anos, a taxa de mortalidade padronizada entre os pacientes em comparação com uma população compatível foi de 0,37. Entre 35 pacientes com DC que relataram ingestão voluntária crônica de glúten, 20 pacientes apresentaram histologia normal. A má adesão à dieta sem glúten é o principal preditor de lesões persistentes na mucosa detectadas na histologia de acompanhamento. No entanto, não se relatou nesse estudo recidiva da atrofia vilosa, nem um aumento na mortalidade, em parcela dos participantes que mantiveram a ingestão voluntária crônica de glúten (17).

4.1 Manifestações clínicas e comorbidades

As **manifestações hematológicas** ocorrem secundariamente à má absorção de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, e à perda de sangue oculto de um trato intestinal com sangramento. As consequências mais comuns são anemia por deficiência de ferro (18) e hipoesplenismo funcional (19,20). Este último está associado a um risco aumentado de infecções bacterianas, sepse, doenças autoimunes e trombóticas e tumores sólidos (21–23). Pode ocorrer redução da absorção duodenal de ferro, perda de sangue gastrointestinal e hemólise intravascular relacionada a um distúrbio autoimune associado que causa aumento da perda de ferro na urina. A anemia microcítica também pode ocorrer devido a doenças inflamatórias crônicas coexistentes (24) em pacientes com DC que não respondem ao tratamento. A síndrome da cavitação do linfonodo mesentérico está associada à morbidade significativa e mau prognóstico (25).

A **doença óssea** em pacientes com DC pode resultar da má absorção de cálcio e vitamina D; de níveis cronicamente elevados das citocinas pró-inflamatórias IL-1-beta e IL-6, que influenciam a formação e a reabsorção óssea; e, em alguns casos, a insuficiência renal crônica pode contribuir para doenças ósseas ao não se converter a vitamina D em sua forma



ativa, o que, por sua vez, leva à hipocalcemia. As deficiências de vitamina D e cálcio levam a uma densidade mineral óssea reduzida e a um risco aumentado de osteopenia, osteoporose e fraturas (7,26).

Os **distúrbios gastrointestinais** também estão associados à DC, incluindo doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerativa), úlceras na boca e colite microscópica linfocítica e colagenosa (27,28).

As **doenças renais** associadas à DC incluem glomerulonefrite (qualquer forma), síndrome nefrótica, doença renal crônica e doença renal em estágio terminal, bem como nefropatia diabética em pacientes com diabetes (29).

As **doenças hepáticas** mais comumente relacionadas à DC estão associadas à elevação dos níveis de aminotransferases de causa desconhecida (presentes em cerca de 50% dos pacientes com DC) e à hepatite autoimune (30,31). Outras doenças hepáticas que foram associadas à DC incluem doença hepática aguda, doença hepática crônica, esteatose hepática, cirrose hepática, colangite esclerosante primária, doença hepática gordurosa não alcoólica e insuficiência hepática (32). Supõe-se que o aumento da permeabilidade intestinal na DC permite que maiores níveis de toxinas e patógenos passem para a corrente sanguínea, levando ao aumento do estresse no fígado e nessas doenças (33).

Doenças cardíacas, como cardiomiopatia dilatada idiopática e miocardite autoimune, estão associadas à DC (34), talvez secundária a algumas das outras manifestações, como diabetes.

Doenças respiratórias aumentadas são observadas na DC, atribuídas a deficiências nos sistemas endotelial reticular e linfóide ligadas ao hipoesplenismo (35). Pacientes com DC podem estar em risco moderadamente aumentado de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (36).

Uma série de **distúrbios cromossômicos e de desenvolvimento** foram associados à DC, incluindo síndrome de Down (37), síndrome de Turner, síndrome de Williams e distúrbios do espectro do autismo (38). Na verdade, a DC pode se apresentar em alguns casos como autismo em crianças (39).

As **complicações neurológicas** ocorrem em aproximadamente 6%-10% dos pacientes com DC com ou sem patologias intestinais, talvez secundárias à atividade imunológica contra抗ígenos neuronais (40). As complicações mais comuns incluem ataxia cerebelar, enxaqueca e epilepsia (41,42). Outras complicações neurológicas e psiquiátricas e comorbidades da DC incluem ansiedade, depressão, esquizofrenia, epilepsia com calcificação cerebelar, demência, vasculite cerebral, encefalite do tronco cerebral, encefalopatias, doença de Huntington, neuropatia periférica, miopia e esclerose múltipla (43).

As **complicações dermatológicas** incluem dermatite herpetiforme, uma erupção cutânea com bolhas e com coceira extremamente localizada principalmente nas articulações, nádegas e couro cabeludo. A condição afeta cerca de 25% dos pacientes com DC e é considerada uma variante da DC porque eles compartilham os mesmos alelos de susceptibilidade ao antígeno leucocitário humano (HLA). As alterações histológicas no intestino delgado estão frequentemente presentes em ambas as condições, embora os sintomas gastrointestinais tendam a não estar presentes na dermatite herpetiforme. Outras complicações dermatológicas da DC incluem alopecia areata, psoríase e urticária crônica (44).



Doenças infecciosas, como sepse pneumocócica (21) e tuberculose (45), ocorrem com frequência aumentada em pacientes com DC. O baço é responsável pela produção de células B de memória IgM, necessárias para eliminar infecções causadas por bactérias encapsuladas, como pneumococos. O risco aumentado de hipoesplenismo em pacientes com DC pode, pelo menos em parte, estar por trás desse risco aumentado de infecção (35).

A DC também foi associada a um aumento da frequência de **infecção por parasitas intestinais** em uma população indiana (46). É importante ressaltar que os parasitas intestinais influenciam o sistema imunológico de hospedeiros infectados, modificando e alterando as respostas imunológicas do hospedeiro a doenças autoimunes como a DC (47). Os parasitas podem melhorar o resultado de pacientes com DC, reduzindo os níveis de IFN-gama e IL-17A na mucosa duodenal, estabilizando a atrofia vilosa, diminuindo os títulos de transglutaminase do tecido de IgA e melhorando a riqueza da microbiota intestinal (48).

Vários **distúrbios autoimunes** são comórbidos com DC. Em um estudo do Reino Unido com pacientes pediátricos com DC, quase 20% tinham outra doença autoimune (38), enquanto em um estudo italiano de adultos com DC, 35,3% tinham pelo menos uma doença autoimune comórbida, vs. 15,2 % de controles não DC (49). As comorbidades autoimunes mais frequentes são diabetes tipo 1, distúrbios da tireoide (hipotireoidismo e tireoidite de Hashimoto), doença de Addison (insuficiência adrenal crônica) e síndrome de Sjogren. Muitos compartilham genes de susceptibilidade ao HLA e anticorpos autoimunes (9,38,49).

Outras doenças autoimunes comórbidas com DC incluem deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) (38) e deficiência de IgM, que aumentam o risco de hipoesplenismo e infecções. Os pacientes com DC também apresentam risco aumentado de lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, artrite reumatoide, hepatite autoimune e cirrose biliar primária. Em muitos desses casos, não está claro se esses distúrbios autoimunes compartilham uma predisposição comum para a DC ou se a própria DC precipita os outros distúrbios (50).

Os **cânceres** ocorrem com maior frequência em pacientes com DC. Malignidades gastrointestinais, como linfoma não-Hodgkin (51) e adenocarcinoma do intestino delgado (52) são as mais frequentes, sendo responsáveis por cerca de dois terços de todos os casos de malignidade em pacientes com DC e constituindo a causa mais importante de aumento da mortalidade (14). Especialmente entre os pacientes com DC de início adulto refratário ao tratamento, o linfoma de células T associado à enteropatia é uma causa importante de morbidade e mortalidade (3). Outras doenças malignas encontradas com maior frequência entre a população celíaca são adenocarcinomas orofaríngeos, esofágicos e de intestino delgado e cânceres do intestino delgado e grosso, sistema hepatobiliar e câncer pancreático (3,53). O risco de carcinoma de mama e de pulmão pode ser menor em pacientes com DC, que apresentam menor taxa de tabagismo em comparação com a população em geral (3). O risco de morte por malignidade na DC foi sugerido ser maior do que na população em geral, embora uma comparação de dados obtidos em vários estudos em diferentes populações de pacientes sugira que há pouco excesso de mortalidade, com a possível exceção de pacientes com DC não tratada (36).

4.2 Diagnóstico

Os testes sorológicos para detectar anticorpos IgA anti-transglutaminase tecidual (do inglês - *Tissue Transglutaminase IgA* - IgA-TTG), IgG anti-transglutaminase tecidual (IgG-TTG), IgA ou IgG anti-endomisial (do inglês - *Endomysial Antibody* - EMA) ou IgG anti-peptídeo gliadina (do inglês - *Anti-Gliadin Antibodies* - AGA) são usados como uma ferramenta de diagnóstico inicial em pacientes sintomáticos e em grupos de risco, com preferência pelo uso da IgA anti-TTG, dada sua maior sensibilidade e menor custo (3,5,38).

Esses testes de anticorpos são altamente sensíveis e específicos e levaram a um aumento na detecção de DC na população pediátrica (38,54), bem como entre adultos que apresentam problemas gastrointestinais não agudos ou outros sintomas na atenção primária (9,55). Neste momento da avaliação diagnóstica inicial, o uso de EMA-IgA ou DGP-IgG não são recomendados (56).

O padrão ouro atual para o diagnóstico definitivo de suspeita de DC em um paciente sintomático é o teste histológico de biópsia da mucosa duodenal, obtida durante a endoscopia digestiva alta. São necessários, pelo menos, quatro ou mais fragmentos do duodeno distal e um ou mais fragmentos do bulbo duodenal em pacientes em uso de dieta contendo glúten (56). Como os achados histológicos podem não ser uniformes em todo o intestino delgado, as amostras devem ser obtidas de vários locais no duodeno proximal (57).

A classificação proposta por Marsh e modificada por Oberhuber, denominada classificação de Marsh-Oberhuber (**Quadro 1**), é utilizada para diagnóstico histopatológico. A extensão da alteração histológica geralmente se correlaciona com a gravidade dos sintomas clínicos. Contudo, ressalta-se que este método não diagnostica aqueles com DC latente, aqueles que já estão em uma dieta isenta de glúten, ou aqueles que tomam corticosteroides ou imunossupressores (13,27).

Quadro 1. Classificação de Marsh-Oberhuber (achados histológicos na doença celíaca).

Marsh Tipo	LIE/100 E – jejuno	LIE/100 E - duodeno	Hiperplasia de cripta	Vilosidade
0	<40	<30	Normal	Normal
1	>40	>30	Normal	Normal
2	>40	>30	Aumentada	Normal
3a	>40	>30	Aumentada	Atrofia leve
3b	>40	>30	Aumentada	Atrofia acentuada
3c	>40	>30	Aumentada	Atrofia completa

Legenda: LIE: número de linfócitos intraepiteliais.



A sorologia associada à biópsia duodenal é padrão para o diagnóstico em adultos, mas a biópsia é geralmente evitada na prática pediátrica (3). Os pacientes devem ser submetidos ao desafio de glúten, ou seja, ingerir uma dieta contendo glúten (> 3 g/dia de glúten por duas semanas ou 10 g/dia por 18 dias) antes do teste sorológico e da biópsia (3,58), para minimizar resultados falsos negativos.

A Portaria Nº 1149, de 11 de novembro de 2015, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca (59), indica a endoscopia digestiva alta com biópsia de duodeno como padrão ouro para o diagnóstico da DC. Segundo o PCDT, a utilização de marcadores sorológicos pode ser útil para auxiliar no diagnóstico, embora não substitua o exame histopatológico. Entretanto, nesse contexto, o PCDT cita os seguintes testes sorológicos para a detecção da intolerância ao glúten: anticorpo anti-gliadina (AGA), anti-endomísio (EMA) e anti-transglutaminase tecidual (TTG). Nos casos de deficiência de imunoglobulina A (IgA), resultados falsos negativos podem ser observados nos testes EMA e TTG da classe IgA. Assim, o PCDT recomenda que se utilizem os testes diagnósticos iniciais da DC: a dosagem sérica simultânea do TTG da classe IgA e da IgA. A avaliação sorológica deve ser feita em vigência de dieta com glúten.

5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Na DC, o sistema imunológico reage contra peptídeos de glúten derivados de alimentos contendo essa proteína, produzindo anticorpos contra a gliadina (60). Anteriormente, esses anticorpos eram comumente aplicados na investigação de casos, mas devido à baixa especificidade, eles não fazem mais parte dos algoritmos diagnósticos preconizados (56,61).

Uma etapa necessária na patogênese da doença corresponde ao processo em que o TG2 desamina a gliadina para formar epítopenos mais específicos para o sistema imunológico. Esses anticorpos formados contra esses peptídeos deamidados da gliadina (DGP-AGA) demonstraram ser indicadores precisos na DC com atrofia vilosa e hiperplasia de criptas (62–64).

Curiosamente, o DGP-AGA também pode estar entre os primeiros anticorpos a aparecerem no soro de indivíduos que mais tarde desenvolverão DC (65,66). Especulou-se que a resposta imunológica contra os peptídeos de gliadina derivados de alimentos ocorre primeiro, enquanto o TG2 e o EMA direcionados ao tecido seriam produzidos apenas mais tarde por meio da propagação de epítopenos e mimetismo molecular (67). Essa hipótese é apoiada por dados que mostram que DGP-AGA para os soros de pacientes celíacos são capazes de se ligar a TG2 e, portanto, compartilhar epítopenos comuns (68).

Essas observações indicam que a sorologia IgG Anti-gliadina deaminada (DGP-AGA) pode ser um novo método promissor de identificação de DC em estágio inicial.

5.2 Ficha técnica

As informações sobre as tecnologias comercialmente disponíveis registradas no país estão apresentadas no (Quadro 2).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Sorologia IgG Anti-gliadina deaminada
Nome comercial	<ol style="list-style-type: none"> 1. ANTI-GLIADINA IGG® 2. ANTI-GLIADINA GAF-3X ELISA IGG EV3011-9601 G® 3. QUANTA LITE GLIADINA IgG II® 4. PHARMACIA CAPSYSTEM GLIADIN IgG FEIA®
Detentor do registro	<ol style="list-style-type: none"> 1. VYTTRA DIAGNÓSTICOS IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO S.A. (00.904.728/0001-48) - Registro 10300390805 2. EUROIMMUN BRASIL MEDICINA DIAGNOSTICA LTDA (93.741.726/0001-66) - Registro 10338930042 3. WERFEN MEDICAL LTDA (02.004.662/0001-65) - Registro 80003610406 4. PHARMACIA BRASIL LTDA (71.699.490/0001-04) - Registro 10238970022
Fabricante	<ol style="list-style-type: none"> 1. ORGENTEC DIAGNOSTIKA GMBH - ALEMANHA 2. EUROIMMUN AG - ALEMANHA 3. INOVA DIAGNOSTICS, INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA 4. PHARMACIA & UPJOHN - SUECIA
Indicação proposta	Diagnóstico de pacientes com DC menores de dois anos e com deficiência de IgA

5.3 Preço da tecnologia

Os custos dos testes sorológicos IgG anti-gliadina deaminada foram extraídos do Banco de Preços em Saúde. Foram considerados os menores valores de compra registrados na modalidade pregão no período de 01/02/2020 a 30/07/2021, para os dois métodos identificados, a saber: FEIA, *Fluorimetric Enzyme Immunoassay* e ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*. Os menores valores corresponderam aos pregões do início do ano de 2020 (**Quadro 3**). Apresentam-se também no **Quadro 3** os valores de resarcimento, de acordo com a Tabela SIGTAP, dos procedimentos utilizados no SUS para o diagnóstico da doença.

Quadro 3. Valores de resarcimento dos exames diagnósticos para detecção de DC no SUS e custos dos testes anti-gliadina deaminada IgG.

Teste	Custo unitário	Fonte
02.09.01.003-7 - ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA	R\$ 48,16	Sigtap
02.03.02.003-0 - EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRURGICA OU POR BIOPSIA (EXCETO COLO UTERINO E MAMA)	R\$ 40,78	Sigtap
Valor total dos exames atualmente disponibilizados pelo SUS para diagnóstico de doença celíaca (esofagogastroduodenoscopia + biópsia)	R\$ 88,94	Cálculo
<i>Custos dos testes anti-gliadina deaminada IgG.</i>		
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 7, TIPO:CONJUNTO COMPLETO PARA AUTOMAÇÃO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTICORPO ANTI-GLIADINA IGG, MÉTODO:FEIA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0447478)	R\$ 22,90	BPS/SIASG ^{1,2}
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 1, TIPO:CONJUNTO COMPLETO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTI GLIADINA IGG, MÉTODO:ELISA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0436794)	R\$ 33,96	BPS/SIASG ^{1,3}

Legenda: ¹Consulta realizada para o período de 01/02/2020 a 30/07/2021. ²Preço do menor valor de compra pública na modalidade pregão em 03/03/2020 pelo Hospital Universitário da UFRJ; ³Preço do menor valor de compra pública na modalidade pregão em 05/02/2020 pelo Governo do Estado do Ceará.

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Os processos de busca, seleção e análise da evidência seguiram o preconizado nas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (69). O processo detalhado encontra-se no **ANEXO 1 – Síntese de Evidências**.

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 4**.

Pergunta de pesquisa: “*O uso do teste sorológico anti-gliadina deaminada IgG é mais acurado em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca de qualquer idade e crianças menores de dois anos quando comparado à biópsia de duodeno por via endoscópica para diagnóstico da doença celíaca?*”

Quadro 4: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PIROS).

P - População	Pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca de qualquer idade e crianças menores de dois anos.
I - Teste-índice	Teste anti-gliadina deaminada IgG.
R - Padrão de referência	Biópsia de duodeno por via endoscópica.
O - Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos primários: sensibilidade e especificidade Desfechos secundários: verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo, falso negativo, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.
S - Delineamento de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) com grupo comparador.

Na primeira busca, foram recuperadas 2.199 publicações e, após a remoção de 169 duplicatas, permaneceram 2.030 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 92 publicações para leitura completa (fase 3), dos quais foram incluídos sete estudos (cinco estudos de caso-controle, um transversal e uma coorte retrospectiva).

Na segunda busca, foram recuperados ao total 112 artigos científicos. Inicialmente foram identificadas e descartadas 7 duplicatas e então iniciou-se o processo de triagem por leitura de títulos e resumos. Dos 105 artigos triados, selecionaram-se 11 para leitura completa. Desses selecionou-se para inclusão no relatório uma revisão sistemática com meta-análise. Os estudos incluídos estão descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5: Relação de estudos incluídos.

RELATOS	TÍTULOS	DESENHO
População pediátrica		
Barbato <i>et al.</i> (2011)	<i>The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhea</i>	Caso-Controle
Mubarak <i>et al.</i> (2011)	<i>Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age</i>	Caso-Controle
Olen <i>et al.</i> (2012)	<i>Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease</i>	Caso-Controle
Wolf <i>et al.</i> (2014)	<i>Antibodies in the Diagnosis of Coeliac Disease: A Biopsy-Controlled, International, Multicentre Study of 376 Children with Coeliac Disease and 695 Controls</i>	Caso-Controle
Catassi <i>et al.</i> (2021)	<i>Diagnostic Accuracy of IgA Anti-Transglutaminase and IgG Anti-Deamidated Gliadin for Diagnosis of Celiac Disease in Children under Two Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Revisão sistemática
População adulta		
Wang <i>et al.</i> (2014)	<i>Serological Assessment for Celiac Disease in IgA Deficient Adults</i>	Coorte retrospectiva
População mista		
Oyaert <i>et al.</i> (2015)	<i>Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease</i>	Caso-Controle
Villalta <i>et al.</i> (2010)	<i>IgG Antibodies against Deamidated Gliadin Peptides for Diagnosis of Celiac Disease in Patients with IgA Deficiency</i>	Transversal

6.1 Acurácia do teste de anti-gliadina deaminada IgG

Para os desfechos de sensibilidade e especificidade foram conduzidas meta-análises com os estudos primários identificados para cada um dos subgrupos de interesse.

6.1.1 Indivíduos com deficiência de IgA

Cinco estudos foram incluídos para a população de indivíduos com deficiência de IgA (Oyaert *et. al.*, 2015 (71); Olen *et. al.*, 2012 (75); Villalta *et. al.*, 2010; Wang *et. al.*, 2014 (72); Wolf *et. al.*, 2014 (73)), sendo que no estudo conduzido por Wang *et al.* (2014) (72) utilizaram-se dois kits diagnósticos diferentes sendo, então, descritos os resultados para seis testes diferentes (**Figura 1**).



Figura 1. Forest Plot descrevendo a sensibilidade e especificidade combinada do teste anti-gliadina deaminada IgG, com os respectivos IC95%, para diagnóstico de DC, em estudos com indivíduos com deficiência de IgA.

Neste subgrupo, a sensibilidade combinada foi de 76,7% (IC95%: 54,7 – 90,0%) e a especificidade de 73,3% (IC95%: 60,6 - 83,0%), conforme mostrado na curva *summary receiver operating characteristic* (SROC) (**Figura 2**). A taxa de falsos positivos global correspondeu a 26,7% (IC95%: 17,0 - 39,4%).

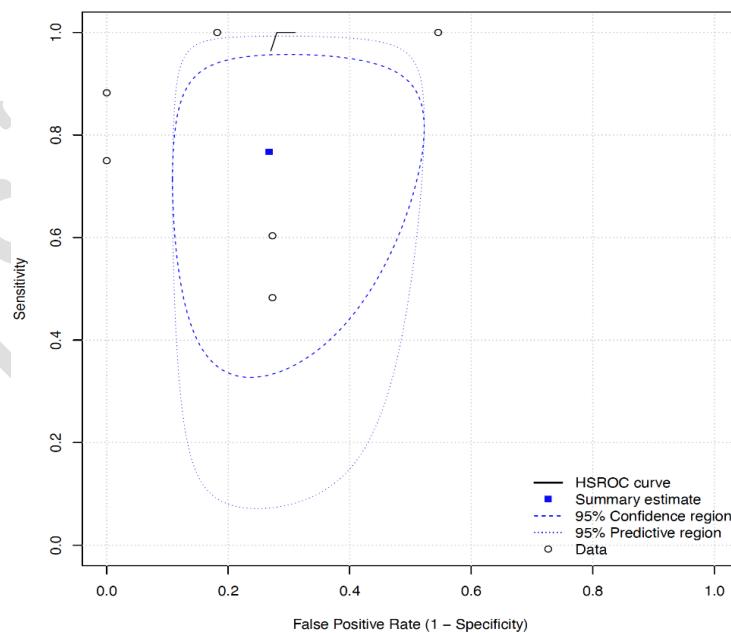


Figura 2: Curva SROC obtida na meta-análise com efeitos randômicos acerca da acurácia do teste anti-gliadina deaminada IgG para o diagnóstico de DC em indivíduos com deficiência de IgA.

6.1.2 Crianças menores de dois anos

Para o grupo de crianças menores de dois anos, cinco estudos foram incluídos na meta-análise (Oyaert *et al.*, 2015 (71); Barbatto *et al.*, 2011 (70); Olen *et al.*, 2012 (75); Mubarack *et al.*, 2011 (74); Wolf *et al.*, 2014 (73)). Reforça-se que no estudo conduzido por Oyaert *et al.*, 2015 foram utilizados dois kits diferentes para aferir a acurácia da anti-gliadina deaminada IgG, resultando em resultados para seis testes comerciais (**Figura 3**).

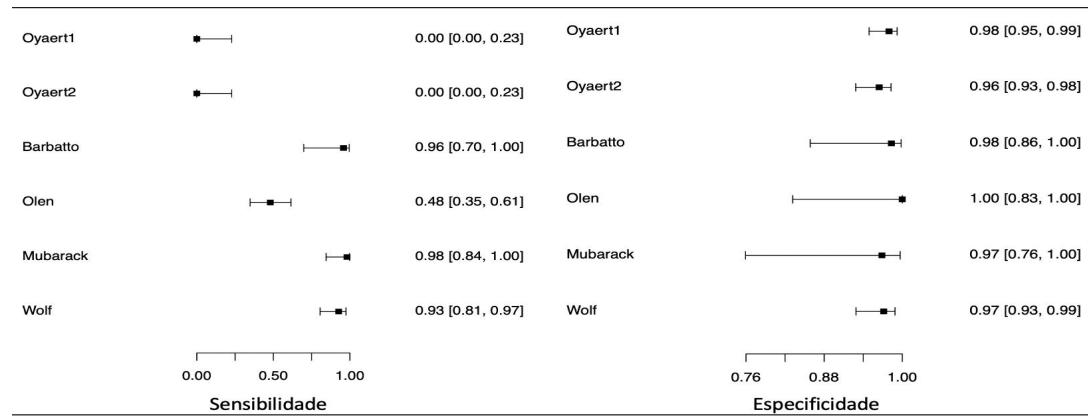


Figura 3: Forest plots descrevendo a sensibilidade e especificidade combinada do teste anti-gliadina deaminada IgG, com os respectivos IC95%, para diagnóstico de DC, em estudos com crianças menores de 02 anos.

Neste subgrupo, a sensibilidade agrupada foi de 48,5% (IC95%: 2,3 – 97,4%) e a especificidade de 97,8% (IC95%: 95,6% - 98,9%), conforme mostrado na curva SROC (**Figura 4**). Observou-se que os dois kits diagnósticos utilizados no estudo conduzido por Oyart *et al.*, 2015 (71) não foram capazes de identificar nenhuma das crianças com DC da amostra estudada. Em geral, os estudos apresentaram boa especificidade.

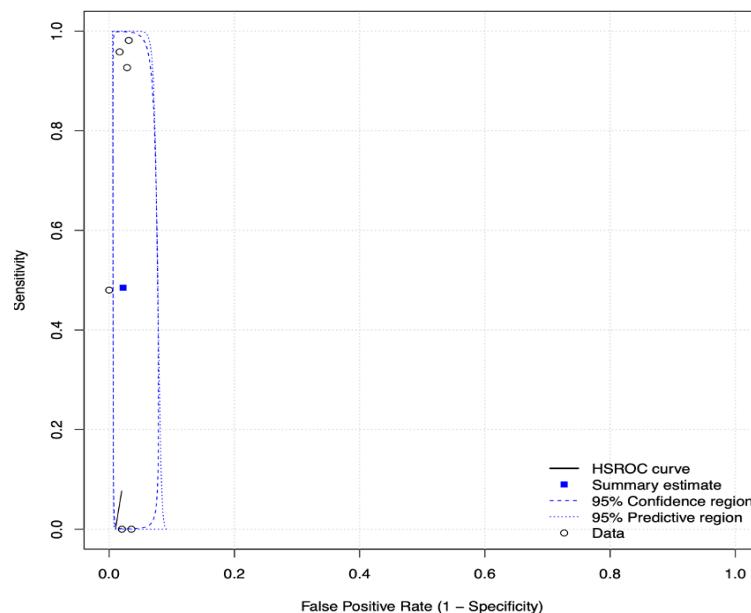


Figura 4: Curva SROC obtida na meta-análise com efeitos randômicos acerca da acurácia do teste anti-gliadina deaminada IgG para o diagnóstico de DC em crianças menores de 2 anos.

Ao realizar a meta-análise de dois estudos, em que se utilizaram três diferentes kits diagnósticos do teste anti-gliadina deaminada IgG em crianças menores de dois anos, definindo como ponto de corte para diagnóstico o valor de 10 vezes o ponto de corte pré-estabelecido pelo fabricante, observaram uma melhora acentuada da especificidade (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). De fato, observou-se sensibilidade combinada de 76,5% (IC95%: 65,0 - 85,1%) e especificidade de 100,0% (IC95%: 0,0 - 100,0%).

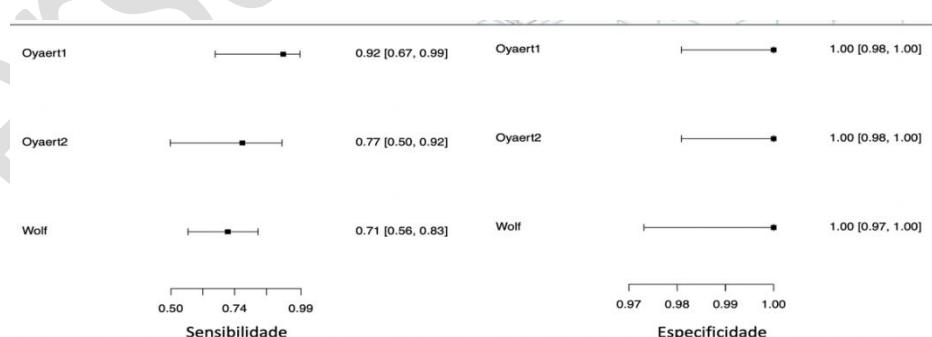


Figura 5: Forest Plot descrevendo a sensibilidade e a especificidade combinada do teste anti-gliadina deaminada IgG, com os respectivos IC 95%, para diagnóstico de DC, em estudos com crianças menores de dois anos, considerando o ponto de corte em $\geq 10 \times$ o preconizado.

6.2 Avaliação do risco de viés

A maioria dos estudos incluídos não foi delineada para medir o desempenho do teste, ou a acurácia diagnóstica em termos de sensibilidade e especificidade, para a população de interesse desta revisão. Foram identificados os dados referentes a estes grupos, mas foi observada uma grande desproporção entre indivíduos com e sem DC na maioria dos estudos incluídos na meta-análise. Por meio desta ferramenta os estudos incluídos foram associados à qualidade metodológica moderada, mas com alto comprometimento no item seleção de pacientes, conferindo alto risco de viés de seleção.

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Para a população de indivíduos com deficiência de IgA, a sensibilidade combinada foi de 76,7% (IC 95%: 54,7% a 90,0%) e a especificidade de 73,3% (IC 95%: 60,6% a 83,0%). A taxa de falsos positivos global correspondeu a 26,7% (IC 95%: 17,0% a 39,4%).

Para o grupo de crianças menores de dois anos, a sensibilidade agrupada foi de 48,5% (IC 95%: 2,3% a 97,4%) e a especificidade de 97,8% (IC 95%: 95,6% a 98,9%). Ao realizar a meta-análise de dois estudos, em que foram utilizados três diferentes kits diagnósticos do teste anti-gliadina deaminada IgG em crianças menores de dois anos, definindo como ponte de corte para diagnóstico o valor de dez vezes o ponto de corte pré-estabelecido pelo fabricante, observou-se uma melhora acentuada da especificidade. De fato, observou-se sensibilidade combinada de 76,5% (IC de 95%: 65,0% a 85,1%) e especificidade de 100,0% (IC de 95%: 0,0% a 100,0%).

Um dos estudos incluídos neste relatório é uma revisão sistemática com 15 estudos, dos quais sete observacionais prospectivos, cinco observacionais retrospectivos e três estudos de caso. Apesar desta revisão sistemática apresentar pergunta semelhante à pergunta norteadora deste relatório, os critérios de elegibilidade implícitos eram diferentes dos definidos neste PTC. O resultado descrito nesta revisão em relação a sensibilidade divergiu do encontrado na meta-análise feita pelo grupo elaborador. Enquanto a sensibilidade para o teste de anti-gliadina deaminada IgG em relação à biópsia duodenal foram de 0,96 (IC 95% 0,91 a 0,98) na revisão sistemática, a meta-análise deste relatório teve como resultado 0,48 (IC de 95%: 0,23 a 0,97). Essa divergência está relacionada ao ponto de corte utilizado para a inclusão dos estudos nas meta-análises.

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Como todo teste diagnóstico, há a probabilidade de ocorrência de resultados falso-positivos e falso-negativos. Quando se consideram os efeitos para o paciente, tem-se dois cenários: o paciente que necessitaria ser tratado e não é,

em decorrência dos resultados falso-negativos e os pacientes que não precisam de tratamento, mas são tratados em decorrência dos resultados falso-positivos. Para os indivíduos com deficiência de IgA, os valores de sensibilidade e especificidade combinada resultantes da aplicação do teste de anti-gliadina deaminada IgG, para a correta identificação da presença ou ausência de DC neste público-alvo, se mostraram abaixo de 80%.

Os efeitos indesejáveis para a população infantil de se ter um diagnóstico de DC, quando na verdade, não se tem a doença, seria a retirada do glúten da dieta sem necessidade. A restrição alimentar da dieta isenta de glúten pode ser bastante difícil de aderir, além de apresentar custo mais elevado em relação à dieta comum.

6.5 Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)

Para ambos os grupos, a qualidade da evidência foi considerada muito baixa tanto para sensibilidade quanto para especificidade, havendo *REBAIXAMENTO DA EVIDÊNCIA* devido ao elevado risco de viés dos estudos incluídos, pela imprecisão e pela inconsistência (**Quadros 6 e 7**).

Quadro 6. Avaliação da qualidade geral da evidência dos estudos incluídos para análise do subgrupo de crianças menores de 2 anos, por meio do GRADE.

Pergunta: Deve-se usar anti-gliadina deaminada IgG para diagnosticar doença celíaca em crianças menores de dois anos de idade?

Sensibilidade combinada	0,48 (IC 95%: 0,23 a 0,97)
Especificidade combinada	0,97 (IC 95%: 0,95 a 0,98)

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza das evidências					Efeito por 1.000 pacientes testados			Teste de Acurácia
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 0.4%	Probabilidade pré-teste de 3.1%	Probabilidade pré-teste de 6.2%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)								2 (1 para 4)	15 (7 para 30)	30 (14 para 60)	
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)	5 estudos(11 6 pacientes)	Estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	muito grave ^b	muito grave ^c	nenhum	2 (0 para 3)	16 (1 para 24)	32 (2 para 48)	⊕○○ MUITO BAIXA
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	5 estudos(42)	Estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	muito grave ^b	não grave	nenhum	966 (946 para 976)	940 (921 para 950)	910 (891 para 919)	⊕○○ MUITO BAIXA

Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)	5 pacientes)							30 (20 para 50)	29 (19 para 48)	28 (19 para 47)	
--	--------------	--	--	--	--	--	--	-----------------	-----------------	-----------------	--

Explicações:

- a. Presença de alto risco de viés ou viés incerto (grande desproporção entre indivíduos com e sem DC na maioria dos estudos e alto comprometimento no item seleção de pacientes.)
- b. Pouca sobreposição dos intervalos de confiança
- c. Intervalos de confiança amplos em relação à magnitude do efeito

Quadro 7. Avaliação da qualidade geral da evidência dos estudos incluídos para análise do subgrupo com deficiência de IgA, por meio do GRADE.

Pergunta: Deve-se usar anti-gliadina deaminada IgG para diagnosticar doença celíaca em pessoas com deficiência de IgA?

Sensibilidade	0,77 (IC 95% 0,55 a 0,90)
Especificidade	0,73 (IC 95% 0,61 a 0,83)

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza das evidências					Efeito por 1.000 pacientes testados			Teste de Acurácia
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 0%	Probabilidade pré-teste de 0%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)	5 estudos 121 pacientes	Estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	7 (5 a 9)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	 MUITO BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)								3 (1 a 5)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	5 estudos 42 pacientes	Estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	não grave	muito grave	nenhum	812 (634 a 911)	820 (640 a 920)	820 (640 a 920)	 MUITO BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)								178 (79 a 356)	180 (80 a 360)	180 (80 a 360)	

Explicações:

- a. Presença de alto risco de viés ou viés incerto (grande desproporção entre indivíduos com e sem DC na maioria dos estudos e alto comprometimento no item seleção de pacientes).
- b. Pouca sobreposição do intervalo de confiança
- c. Amplo intervalo de confiança

7. Balanço dos efeitos desejáveis e indesejáveis

A sorologia associada à biópsia duodenal é o padrão-ouro para o diagnóstico da DC, mas a biópsia por via endoscópica na faixa etária pediátrica, em especial em menores de dois anos, requer hospitalização da criança o que resulta em riscos relacionados ao procedimento anestésico, endoscópico e de hospitalização. Assim, neste grupo etário, a utilização do teste de anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico da DC poderá resultar em redução de riscos e custos associados a este procedimento. Neste intuito, a especificidade do teste de anti-gliadina deaminada IgG para a exclusão do diagnóstico da DC neste público-alvo parece ter potencial para redução de procedimentos desnecessários. Isto parece ser especialmente relevante se o ponto de corte utilizado for o valor de dez vezes o previsto pelos fabricantes, mesmo com a baixa qualidade da evidência encontrada, dado que os achados se basearam em estudos observacionais, maioria de casos-controles e alto risco de viés de seleção e alto grau de incerteza e imprecisão.

Para os indivíduos com deficiência de IgA, o uso do teste diagnóstico para detecção de anticorpos IgA anti-transglutaminase tecidual (IgA-TTG) não é acurado dada a deficiência da imunoglobulina A e a ocorrência de resultado falso negativo neste grupo. Neste caso, os achados de sensibilidade e especificidade combinada resultantes da aplicação do teste de anti-gliadina deaminada IgG para a correta identificação da presença ou ausência de DC neste público-alvo se mostraram abaixo de 80%, o que, associados à baixa qualidade das evidências encontradas sugerem não ser essa estratégia recomendada nesta população.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

8.1. Análise de custo-efetividade

Com base nas evidências identificadas e avaliadas no presente relatório, conduziu-se análise de custo-efetividade para comparar os testes diagnósticos com base em suas efetividades e custos, por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Considerando-se as diferenças observadas no desempenho do teste para crianças menores de dois anos e indivíduos com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca, foram propostas duas árvores de decisão. As medidas de efetividade foram representadas pela sensibilidade e especificidade de cada teste. Os custos foram restritos aos custos de cada teste (anti-gliadina deaminada IgG e EDA + biópsia). A análise de custo-efetividade pode ser vista com maiores detalhes no **ANEXO 2 – Avaliação Econômica**.

O modelo foi criado para avaliar a custo-efetividade de diferentes estratégias de utilização do teste de anti-gliadina deaminada IgG em comparação ao padrão de diagnóstico atualmente disponível no SUS (endoscopia digestiva alta [EDA] com biópsia duodenal) para dois grupos populacionais específicos (população de todas as idades com deficiência de IgA e crianças com menos de dois anos).



Foi possível identificar duas estratégias de incorporação do teste de anti-gliadina deaminada IgG, isto é, em substituição ou adição à estratégia de EDA+biópsia. Então, provavelmente o paciente já terá sido submetido à dosagem de IgA para detectar deficiência. Em caso de sintomatologia consistente com doença celíaca (DC), então os próximos passos seriam o teste de anti-gliadina deaminada IgG, e, em caso de positividade, EDA e biópsia.

Na presente análise, foram considerados os preços dos kits diagnósticos anti-gliadina deaminada IgG extraídos do Banco de Preços em Saúde (8), referentes aos processos licitatórios do ano de 2019, correspondendo aos processos do início do ano de 2020. Para o custo da EDA com biópsia duodenal, foram considerados os valores dos respectivos procedimentos disponibilizados no sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Os custos dos exames podem ser vistos no **Quadro 8**.

Quadro 8. Custos dos testes anti-gliadina deaminada IgG e dos procedimentos realizados no SUS.

Teste	Custo unitário	Fonte
<i>Exames diagnósticos realizados no SUS</i>		
02.09.01.003-7 - ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA	R\$ 48,16	Sigtap
02.03.02.003-0 - EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRÚRGICA OU POR BIOPSIA (EXCETO COLO UTERINO E MAMA)	R\$ 40,78	Sigtap
<i>Somatório</i>		
Exames atualmente disponibilizados pelo SUS para diagnóstico de doença celíaca (esofagogastroduodenoscopia + biópsia)	R\$ 88,94	Cálculo
<i>Testes diagnósticos anti-gliadina IgG</i>		
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 7, TIPO:CONJUNTO COMPLETO PARA AUTOMAÇÃO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTICORPO ANTI-GLIADINA IGG, MÉTODO:FEIA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0447478)	R\$ 22,90	BPS/SIASG ^{1,2}
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 1, TIPO:CONJUNTO COMPLETO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTI GLIADINA IGG, MÉTODO:ELISA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0436794)	R\$ 33,96	BPS/SIASG ^{1,3}
Custo teste antigliadina (independentemente de método – média FEIA e ELISA)	R\$ 28,43	Cálculo

Legenda: ¹Consulta realizada para o período de 01/02/2020 a 30/07/2021. ²Menor valor de compra pública na modalidade pregão em 03/03/2020 pelo Hospital Universitário da UFRJ; ³Menor valor de compra pública na modalidade pregão em 05/02/2020 pelo Governo do Estado do Ceará.

Com o intuito de compreender o impacto das incertezas sobre os resultados obtidos no caso base, foram elaboradas análises de sensibilidade.

Indivíduos com deficiência de IgA

No caso-base para esta subpopulação, a estratégia menos onerosa é a de realização do teste anti-gliadina deaminada isoladamente, com custo de R\$ 28,43; além de ser também a opção menos efetiva das três consideradas. A realização de teste anti-gliadina deaminada associada à EDA com biópsia, comparada à anti-gliadina deaminada isolada resultaria em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 108,17 por biópsia evitada. Para a comparação entre anti-gliadina deaminada isolada e EDA com biópsia, a RCEI seria de R\$ 2.063,16 por biópsia evitada, considerando que, embora o primeiro teste tenha menor custo, a efetividade é inferior à apresentada pelo seu comparador. Os resultados, por estratégia, podem ser vistos no **Quadro 9**.

Quadro 9. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica para indivíduos com deficiência de IgA.

Estratégia	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	Efetividade	Diferença de efetividade	Razão de custo-efetividade incremental
Anti-gliadina1x	28,43	-	0,735	-	-
Anti-gliadina+ EDA + biópsia	55,29	26,86	0,984	0,248	108,17
EDA + biópsia	88,94	33,65	1,000	0,016	2.063,16

Crianças menores de dois anos

Para a subpopulação de crianças menores de dois anos, foram considerados dois pontos de corte para o teste de anti-gliadina deaminada, conforme reportados nos estudos em que o avaliaram. Neste conjunto de análises, a estratégia com teste de anti-gliadina deaminada ponto de corte 1x isolada (anti-gliadina1x) foi associada a um menor custo e menor efetividade. Considerando que não houve diferença de custo para o teste isolado, independentemente do ponto de corte utilizado, observou-se que a adoção do valor de corte mais elevado - anti-gliadina deaminada ponto de corte 10x isolada (anti-gliadina10x) - resulta em maior efetividade, sem custos adicionais (diferença de 0,03).

As demais estratégias foram comparadas à anti-gliadina10x. As estratégias “anti-gliadina 1x + EDA + biópsia” e “anti-gliadina10x + EDA + biópsia” foram dominadas pela anti-gliadina10x, apresentando maior custo e efetividade igual ou inferior à anti-gliadina10x.

A estratégia EDA + biópsia não foi dominada pela anti-gliadina10x, apresentando maior custo (diferença de R\$ 60,51), maior efetividade (diferença de 0,007), resultando em uma RCEI de R\$ 8.306,11 por biópsia evitada. Os custos e efetividades de cada estratégia, bem como a RCEI das comparações, tendo por base o “teste anti-gliadina deaminada 10x” podem ser vistos no **Quadro 10**.

Quadro 10. Razões de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica para crianças menores de dois anos.

Estratégia	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	Efetividade	Diferença de efetividade	Razão de custo-efetividade incremental
Anti-gliadina1x	28,43	-	0,963	-	-
Anti-gliadina10x	28,43	0,00	0,993	0,030	0,00
anti-gliadina10x + EDA + biópsia	30,54	2,11	0,993	0,030	0,00
anti-gliadina1x + EDA + biópsia	31,66	3,23	0,984	-0,009	-372,49
EDA + biópsia	88,94	60,51	1,000	0,007	8.306,11

No caso da população com deficiência de IgA, na análise de sensibilidade determinística univariada representada no diagrama de tornado, observou-se que, para a comparação entre o teste anti-gliadina deaminada e EDA +biópsia, os parâmetros associados a uma maior influência sobre a RCEI foram a especificidade do teste e o custo de EDA + biópsia. Na comparação entre teste de anti-gliadina deaminada IgG versus os três testes em sequência, o custo dos testes EDA+biópsia foi a variável que mais influenciou o modelo. Já para a comparação entre anti-gliadina deaminada + EDA + biópsia vs. EDA + biópsia, os parâmetros que mais influenciaram nos resultados foram sensibilidade da anti-gliadina deaminada, prevalência de doença celíaca e deficiência de IgA e custo de EDA + biópsia.

Já em crianças menores do que dois anos, para a comparação entre anti-gliadina deaminada 1x vs. EDA + biópsia, os parâmetros associados a uma maior influência sobre a RCEI foram a prevalência de doença celíaca e o custo de EDA + biópsia. Já para a comparação entre anti-gliadina deaminada 1x + EDA + biópsia vs. EDA + biópsia, o parâmetro que mais influenciou no resultado foi a prevalência de doença celíaca. Para as análises nas quais se considerou a anti-gliadina deaminada com ponto de corte de 10x o recomendado pelo fabricante, o parâmetro que mais influenciou nos resultados foi a prevalência de doença celíaca, independentemente do teste ter sido utilizado isoladamente ou em combinação com EDA + biópsia.

8.2. Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi realizada para projetar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do teste de anti-gliadina deaminada IgG para pacientes com deficiência de IgA com suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos.



A estimativa da população elegível foi realizada a partir de dados epidemiológicos de projeção populacional para os anos entre 2023 e 2027. Sobre estas estimativas, aplicou-se a prevalência de doença celíaca em crianças menores do que dois anos (dados IBGE), para definir a população elegível para este subgrupo. Para o subgrupo de indivíduos com deficiência de IgA, multiplicou-se a prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes (dados IBGE) e depois aplicou-se a prevalência de deficiência de IgA. Fez o mesmo para adultos com deficiência de IgA, a prevalência de doença celíaca em adultos multiplicada à prevalência de deficiência de IgA. O impacto orçamentário foi calculado utilizando quatro cenários descritos abaixo.

- Cenário Atual (cenário referência): com a utilização apenas de biópsia duodenal para diagnosticar pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos.
- Cenário Alternativo 01: com a utilização da biópsia duodenal e do teste anti-gliadina deaminada IgG, nos primeiros anos de incorporação, considerando market share que variou de 30% no primeiro ano a 50% no quinto ano de incorporação do teste anti-gliadina deaminada IgG.
- Cenário Alternativo 02: com a utilização da biópsia duodenal e do teste anti-gliadina deaminada IgG, nos primeiros anos de incorporação, considerando market share que variou de 50% no primeiro ano a 70% no quinto ano de incorporação.
- Cenário Alternativo 03: considerando se o teste anti-gliadina deaminada IgG fosse incorporado em conjunto com os testes já incorporados no SUS, considerando os resultados da análise de custo-efetividade, de que esta seria a opção mais custo-efetiva. O market share considerado aqui seria de 30% no primeiro ano, aumentando até 50%.

O teste avaliado para incorporação foi o teste de anti-gliadina deaminada IgG, sendo comparado com esofagoduodenoscopia com biópsia, disponível no SUS.

Na presente AIO apenas os custos dos exames foram considerados. Os custos com biópsia duodenal (esofagogastroduodenoscopia + exame anátomo-patológico para congelação/parafina por peça cirúrgica ou biópsia (exceto colo uterino e mama)) foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Medicamentos, Procedimentos e OPM do SUS (SIGTAP) e os custos com os testes anti-gliadina deaminada IgG foram extraídos do Banco de Preços em Saúde, correspondentes ao período de 21/02/2020 a 30/07/2021. Os custos utilizados para a presente AIO constam no **Quadro 11**. Considerando-se as diferenças de custo entre os dois métodos identificados (FEIA, *Fluorimetric Enzyme Immunoassay* e ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), o cálculo do impacto orçamentário no cenário base considerou o custo médio dos dois métodos (**Quadro 11**).

Quadro 11: Custos utilizados na análise de impacto orçamentário.

Teste	Custo unitário	Fonte
02.09.01.003-7 - ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA	R\$ 48,16	Sigtap
02.03.02.003-0 - EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRURGICA OU POR BIOPSIA (EXCETO COLO UTERINO E MAMA)	R\$ 40,78	Sigtap
Exames atualmente disponibilizados pelo SUS para diagnóstico de doença celíaca (esofagogastroduodenoscopia + biópsia)	R\$ 88,94	Cálculo
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 7, TIPO:CONJUNTO COMPLETO PARA AUTOMAÇÃO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTICORPO ANTI-GLIADINA IGG, MÉTODO:FEIA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0447478)^a	R\$ 22,90	BPS
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 1, TIPO:CONJUNTO COMPLETO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTI GLIADINA IGG, MÉTODO:ELISA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0436794)^b	R\$ 33,96	BPS
Custo teste antigliadina (independente de método – média FEIA e ELISA)	R\$ 28,43	Cálculo

Fonte: Banco de Preços em Saúde(7). Consulta realizada para o período de 01/02/2020 a 30/07/2021.

Legenda: ^aPreço do menor valor de compra pública na modalidade pregão em 03/03/2020 pelo Hospital Universitário da UFRI; ^bPreço do menor valor de compra pública na modalidade pregão em 05/02/2020 pelo Governo do Estado do Ceará.

As pessoas com mais de dois anos de idade e com deficiência de IgA, assim como pacientes pediátricos com menos de dois anos de idade seriam submetidos a endoscopia digestiva alta (EDA) e biópsia no cenário referência. O custo do cenário de referência estratificado por população e total está descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1: Custo do cenário atual, estratificado por população-alvo e total.

	2023	2024	2025	2026	2027	Montante
Cenário Atual (cenário referência)						
População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca	R\$ 7.787.539	R\$ 7.852.585	R\$ 7.915.711	R\$7.976.347	R\$ 8.033.668	R\$ 39.565.852
População < 2 anos	R\$ 14.901.375	R\$ 14.782.013	R\$ 14.653.015	R\$14.515.981	R\$ 14.373.984	R\$73.226.369
População elegível somada	R\$ 22.688.914	R\$ 22.634.599	R\$ 22.568.727	R\$22.492.328	R\$ 22.407.652	R\$ 112.792.222



Considerando somente as pessoas que possuem deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca, o cenário alternativo 01 (*market share* variando de 30% a 50%) provocaria uma economia de R\$ 10.788.347,84, no caso da incorporação do teste antigliadina em substituição aos testes atuais. Já o cenário alternativo 02 (*market share* de 50% a 70%) de substituição dos testes atuais pelo teste da anti-gliadina provocaria também economia de R\$ 16.172.044,11. Já no cenário em que o teste anti-gliadina seja adicionado aos testes atuais, ao invés de substituí-los, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 5.068.794,07. Os cálculos estão detalhados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Cálculo de impacto orçamentário para a população com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca.

	2023	2024	2025	2026	2027	Montante
Cenário Atual (Cenário Base) - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca						
Biópsia Duodenal	R\$ 7.787.539,51	R\$ 7.852.585,81	R\$ 7.915.711,78	R\$ 7.976.347,13	R\$ 8.033.668,21	R\$ 39.565.852,43
Cenário Alternativo 01 - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca (substituição)						
Total cenário 1	R\$ 6.198.072,40	R\$ 5.982.718,61	R\$ 5.761.541,69	R\$ 5.534.341,91	R\$ 5.300.829,99	R\$ 28.777.504,59
Impacto cenário 1	-R\$ 1.589.467,11	-R\$ 1.869.867,20	-R\$ 2.154.170,09	-R\$ 2.442.005,22	-R\$ 2.732.838,22	-R\$ 10.788.347,84
Cenário Alternativo 02 - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca (substituição)						
Total cenário 2	R\$ 5.138.427,66	R\$ 4.914.223,07	R\$ 4.684.456,64	R\$ 4.449.006,26	R\$ 4.207.694,70	R\$ 23.393.808,32
Impacto cenário 2	-R\$ 2.649.111,85	-R\$ 2.938.362,74	-R\$ 3.231.255,14	-R\$ 3.527.340,87	-R\$ 3.825.973,51	-R\$ 16.172.044,11
Cenário Alternativo 03 - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca (adição)						
Total cenário 3	R\$ 8.534.334,25	R\$ 8.731.123,65	R\$ 8.927.826,40	R\$ 9.123.698,12	R\$ 9.317.664,09	R\$ 44.634.646,50
Impacto cenário 3	R\$ 746.794,74	R\$ 878.537,84	R\$ 1.012.114,62	R\$ 1.147.350,99	R\$ 1.283.995,88	R\$ 5.068.794,07

Considerando somente as pessoas com menos de dois anos de idade, o cenário alternativo 01 (*market share* variando de 30% a 50%) provocaria uma economia de R\$ 19.882.785,41, no caso da incorporação do teste antigliadina em substituição aos testes atuais. Já o cenário alternativo 02 (*market share* de 50% a 70%) de substituição dos testes atuais pelo teste da anti-gliadina provocaria também economia de R\$ 29.846.643,37. Já no cenário em que o teste anti-gliadina seja adicionado aos testes atuais, ao invés de substituí-los, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 9.341.721,85. Os cálculos estão detalhados na **Tabela 3**.

Tabela 3: Cálculo de impacto orçamentário para a população com menos de dois anos.

	2023	2024	2025	2026	2027	Montante
Cenário Atual (cenário referência) - População < 2 anos						
Biópsia Duodenal	R\$ 14.901.375,14	R\$ 14.782.013,22	R\$ 14.653.015,40	R\$ 14.515.981,36	R\$ 14.373.984,65	R\$ 73.226.369,77
Cenário Alternativo 01 - População < 2 anos (substituição)						
Total cenário 1	R\$ 11.859.946,51	R\$ 11.262.102,41	R\$ 10.665.365,47	R\$ 10.071.828,96	R\$ 9.484.341,01	R\$ 53.343.584,35
Impacto cenário 1	-R\$ 3.041.428,64	-R\$ 3.519.910,80	-R\$ 3.987.649,93	-R\$ 4.444.152,40	-R\$ 4.889.643,64	-R\$ 19.882.785,41
Cenário Alternativo 02 - População < 2 anos (substituição)						
Total cenário 2	R\$ 9.832.327,42	R\$ 9.250.724,81	R\$ 8.671.540,50	R\$ 8.096.650,12	R\$ 7.528.483,55	R\$ 43.379.726,39
Impacto cenário 2	-R\$ 5.069.047,73	-R\$ 5.531.288,41	-R\$ 5.981.474,89	-R\$ 6.419.331,24	-R\$ 6.845.501,10	-R\$ 29.846.643,37
Cenário Alternativo 03 - População zero a dois anos (adição)						
Total cenário 3	R\$ 16.330.359,05	R\$ 16.435.807,04	R\$ 16.526.571,63	R\$ 16.604.020,57	R\$ 16.671.333,33	R\$ 82.568.091,62
Impacto cenário 3	R\$ 1.428.983,91	R\$ 1.653.793,82	R\$ 1.873.556,23	R\$ 2.088.039,21	R\$ 2.297.348,68	R\$ 9.341.721,85

Considerando a população elegível total, o cenário alternativo 01 (*market share* variando de 30% a 50%) provocaria uma economia de R\$ 30.671.133,25, no caso da incorporação do teste antigliadina em substituição aos testes atuais. Já o cenário alternativo 02 (*market share* de 50% a 70%) de substituição dos testes atuais pelo teste da anti-gliadina provocaria também economia de R\$ 46.018.687,48. Já no cenário em que o teste anti-gliadina seja adicionado aos testes atuais, ao invés de substituí-los, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 14.410.515,92. Os cálculos estão detalhados na Tabela 4.

Tabela 4: Cálculo de impacto orçamentário para a população com menos de dois anos e suspeita de doença celíaca.

	2023	2024	2025	2026	2027	Montante
Cenário Atual (Cenário Base) - População elegível somada						
Biópsia duodenal	R\$ 22.688.914,65	R\$ 22.634.599,03	R\$ 22.568.727,17	R\$ 22.492.328,49	R\$ 22.407.652,86	R\$ 112.792.222,20
Cenário Alternativo 01 - População elegível somada						
Total cenário 1	R\$ 18.058.018,91	R\$ 17.244.821,03	R\$ 16.426.907,15	R\$ 15.606.170,87	R\$ 14.785.170,99	R\$ 82.121.088,95
Impacto cenário 1	-R\$ 4.630.895,75	-R\$ 5.389.778,00	-R\$ 6.141.820,02	-R\$ 6.886.157,62	-R\$ 7.622.481,87	-R\$ 30.671.133,25
Cenário Alternativo 02 - População elegível somada						
Total cenário 2	R\$ 14.970.755,07	R\$ 14.164.947,88	R\$ 13.355.997,14	R\$ 12.545.656,37	R\$ 11.736.178,24	R\$ 66.773.534,72
Impacto cenário 2	-R\$ 7.718.159,58	-R\$ 8.469.651,15	-R\$ 9.212.730,03	-R\$ 9.946.672,11	-R\$ 10.671.474,61	-R\$ 46.018.687,48
Cenário alternativo 03 - População elegível somada, 30 a 50%						
Total cenário 3	R\$ 24.864.693,30	R\$ 25.166.930,69	R\$ 25.454.398,02	R\$ 25.727.718,69	R\$ 25.988.997,42	R\$ 127.202.738,12
Impacto cenário 3	R\$ 2.175.778,65	R\$ 2.532.331,66	R\$ 2.885.670,85	R\$ 3.235.390,20	R\$ 3.581.344,56	R\$ 14.410.515,92

9. ACEITABILIDADE

Tanto para indivíduos com deficiência de IgA quanto para crianças menores de dois anos, é possível que o teste de anti-gliadina deaminada seja mais aceitável, considerando que é um teste menos invasivo e mais simples que a EDA + biópsia. Ademais, pelos custos identificados para os testes discutidos no presente relatório de recomendação, a anti-gliadina apresentou menor custo do que a estratégia atualmente disponível no SUS. Deve-se considerar, entretanto, que a efetividade do primeiro é inferior à da EDA + biópsia, atualmente considerada padrão-ouro para diagnóstico de DC.

Uma vez confirmado o diagnóstico de DC, deve-se iniciar dieta isenta de glúten, a qual melhora a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento adequado resulta em menos dias de trabalho e escola perdidos. Deve-se considerar, entretanto, que a adesão à dieta sem glúten é difícil e os alimentos isentos deste composto são mais caros (78). Na perspectiva da sociedade, o paciente com DC diagnosticada utiliza mais recursos de saúde do que indivíduos sem o agravo embora, o paciente diagnosticado represente menos custos ao sistema de saúde do que aquele não diagnosticado, pois os custos em saúde diminuem após o diagnóstico (78).

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Todos os testes de anti-gliadina deaminada disponíveis no Brasil são importados e quatro testes possuem registros ativos na Anvisa. Os testes de método FEIA dependem de equipamentos próprios do fabricante para serem utilizados. Os testes do tipo ELISA necessitam de equipamento para espectrofotometria que emita o comprimento de onda próprio para a leitura, determinado pelo manual do fabricante. O espectrofômetro é um equipamento comum, utilizado na rotina laboratorial para diversas técnicas, podendo ser realizados em laboratórios de análises clínicas sem maiores empecilhos técnicos.

11. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas principais agências de ATS internacionais, sobre as recomendações a respeito do uso do teste sorológico anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de DC. Dentre as agências pesquisadas, somente o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomenda o teste em questão, porém somente nos casos de IgA deficiente, tanto para adultos quanto crianças. Refere-se ainda para considerar o uso de IgG endomisial (EMA), peptídeo de gliadina deaminado IgG (DGP) ou IgG TTG, se IgA for deficiente (Quadro 12).

Quadro 12. Recomendação das agências internacionais de ATS para o teste anti-gliadina deaminada IgG no diagnóstico da doença celíaca.

Agência	País	Recomendação Final
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	EUA	Não recomenda a tecnologia. Afirma que anticorpos anti DGP, tTG, EMA e endoscopia de cápsula de vídeo são altamente precisas, porém estudos adicionais são necessários sobre a precisão do teste em populações especiais.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	Sem Parecer.
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)	México	Sem Parecer.
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)	Brasil	O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca de 2015 prevê fluxo de diagnóstico com biópsia e dosagem do anticorpo antitransglutaminase recombinante humana da classe IgA (tTG) e da imunoglobulina A (IgA).
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	Não recomenda o uso da tecnologia. Refere ser de interessante em crianças < 02 anos IgA deficientes, mas necessita melhores evidências. Também cita que há procedimentos mais eficazes e

		que o desempenho diagnóstico dos kits disponíveis comercialmente de anti-gliadina é altamente variável.
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)	Alemanha	Sem Parecer.
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)	Colômbia	Sem Parecer.
National Health Service Centre for Reviews and Dissemination (NHS CRD)	Inglaterra e País de Gales	Parecer dado pelo NICE.
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Inglaterra	Recomenda o uso da tecnologia apenas se IgA deficiente, tanto para adultos quanto crianças. Refere considerar o uso de IgG endomisial (EMA), peptídeo de gliadina deaminado IgG (DGP) ou IgG TTG, se IgA for deficiente.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Pharmaceutical Benefits Scheme (PBAC - PBS)	Austrália	Sem parecer.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escócia	Sem Parecer.
Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)	Suécia	Sem Parecer.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliou-se no presente relatório a acurácia do teste sorológico anti-gliadina deaminada IgG em relação à biópsia de duodeno por via endoscópica para diagnóstico da doença celíaca.

Segundo os resultados das meta-análises apresentadas neste relatório, destaca-se a boa especificidade do teste de anti-gliadina deaminada IgG em crianças menores de dois anos, utilizando o ponto de corte determinado pelo fabricante (97,8%; IC95% 95,6% - 98,9%). Já a especificidade combinada foi máxima (100,0%; IC95%:0,0 - 100,0%), potencializando o valor preditivo negativo do teste de anti-gliadina deaminada IgG neste grupo populacional.

Já para a população de indivíduos com deficiência de IgA, a sensibilidade combinada foi de 76,7% (IC 95%: 54,7% a 90,0%) e a especificidade de 73,3% (IC 95%: 60,6% a 83,0%). A taxa de falsos positivos global correspondeu a 26,7% (IC 95%: 17,0% a 39,4%).

Contudo, os achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que os estudos primários incluídos foram considerados de qualidade metodológica baixa e muito baixa qualidade da evidência. Os estudos incluídos neste relatório não apresentam uma uniformidade no critério diagnóstico da DC, tendo em alguns ocorrido a realização de testes sorológicos previamente à aplicação do teste index em avaliação neste relatório, o que altera a probabilidade pré-teste e impacta nos resultados de predição.



Um dos estudos incluídos neste relatório é uma revisão sistemática cujo resultado divergiu do encontrado na meta-análise feita pelo grupo elaborador. Enquanto a sensibilidade para o teste DGP IgG em relação à biópsia duodenal foi de 0,96 (IC 95% 0,91 a 0,98) na revisão sistemática, a meta-análise deste relatório teve como resultado 0,48 (IC de 95%: 0,23 a 0,97). Essa divergência está relacionada ao ponto de corte utilizado para a inclusão dos estudos nas meta-análises. Em relação à confiança nos resultados da revisão sistemática em questão, os resultados estão associados a uma baixa confiabilidade.

Para crianças menores de dois anos, observou-se que a adoção do valor de corte mais elevado - anti-gliadina deaminada ponto de corte 10x isolada (anti-gliadina10x) - resulta em maior efetividade, sem custos adicionais (diferença de 0,03). As estratégias “anti-gliadina 1x + EDA + biópsia” e “anti-gliadina10x + EDA + biópsia” foram dominadas pela anti-gliadina10x (maior custo e efetividade igual ou inferior). A estratégia EDA + biópsia não foi dominada pela anti-gliadina10x, apresentando maior custo (diferença de R\$ 60,51), maior efetividade (diferença de 0,007), resultando em uma RCEI de R\$ 8.306,11 por biópsia evitada.

Para indivíduos com deficiência de IgA, a realização de ‘teste anti-gliadina deaminada IgG associada à EDA com biópsia’, comparada à ‘anti-gliadina deaminada IgG isolada’ resultaria em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 108,17 por biópsia evitada. Para a comparação entre ‘anti-gliadina deaminada isolada IgG’ e ‘EDA com biópsia’, a RCEI seria de R\$ 2.063,16 por biópsia evitada, considerando que, embora o primeiro teste tenha menor custo, a efetividade é inferior à apresentada pelo seu comparador.

Considerando as limitações, a realização do teste anti-gliadina deaminada IgG poderá resultar em redução de riscos e custos associados à endoscopia com biópsia no caso de crianças menores de dois anos, sobretudo quando se considera ponto de corte 10x superior ao recomendado pelo fabricante. Para indivíduos com deficiência de IgA, a realização de ‘teste anti-gliadina deaminada IgG associada à EDA com biópsia’ gera RCEI aceitável, o que tornaria mais acurado o diagnóstico nessa população.

Considerando a população elegível total, se o teste anti-gliadina deaminada IgG for incorporado em substituição aos testes diagnósticos atuais (endoscopia e biópsia), haveria economia de cerca de 30 a 46 milhões de reais dependendo do *market share*. Por outro lado, se o teste anti-gliadina deaminada IgG fosse incorporado em adição aos testes atuais, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de cerca de 14 milhões de reais.

No que se refere à avaliação de outras agências de ATS, a agência *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomenda o uso da tecnologia apenas se IgA deficiente, tanto para adultos quanto crianças.

13. 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 antigliadina deaminada IgG para pessoas com deficiência de IgA por considerar a baixa acurácia relativa desses testes nesta população. Entretanto, a recomendação inicial foi favorável à incorporação do teste de antigliadina deaminada IgG para crianças menores de 2 anos de idade por considerar a alta acurácia do teste e o potencial para evitar as hospitalizações desnecessárias para realização de endoscopia digestiva alta nessa população.

14. REFERÊNCIAS

1. Sur L, Marius C, Aldea C, Sur G, Emanuela F. Celiac Disease a Road Paved with Many Obstacles. Differential Diagnosis in Children. *Int J Celiac Dis.* 2018 Mar;29;6:7–10.
2. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol [Internet].* 2017 May 15;8(2):27–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573065>
3. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet (London, England).* 2018 Jan;391(10115):70–81.
4. 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.
5. 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.
6. 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 Mar;19(12):1930–5.
7. Barada K, Abu Daya H, Rostami K, Catassi C. Celiac disease in the developing world. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012 Oct;22(4):773–96.
8. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr;7(4):204–13.
9. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, et al. Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. *Gastroenterology.* 2017 Mar;152(4):830-839.e5.
10. Almallouhi E, King KS, Patel B, Wi C, Juhn YJ, Murray JA, et al. Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-based Study of Pediatric Celiac Disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet].* 2017

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Oct;65(4):432–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151767>

11. Waheed N, Cheema HA, Suleman H, Fayyaz Z, Mushtaq I, Muhammad, et al. Celiac Crisis: A Rare Or Rarely Recognized Disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(4):672–5.
12. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Apr;11(4):359-65.e1.
13. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006 Dec;131(6):1981–2002.
14. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;7(3):158–62.
15. Fedorak RN, Switzer CM, Bridges RJ. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series 4: celiac disease in Canada. Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol*. 2012 Jun;26(6):350–2.
16. Abdul Sultan A, Crooks CJ, Card T, Tata LJ, Fleming KM, West J. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. *Gut*. 2015 Aug;64(8):1220–6.
17. Norsa L, Branchi F, Bravo M, Ferretti F, Roncoroni L, Somalvico F, et al. Celiac Disease 30 Years After Diagnosis: Struggling With Gluten-free Adherence or Gaining Gluten Tolerance? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Sep;67(3):361–6.
18. Shahriari M, Honar N, Yousefi A, Javaherizadeh H. ASSOCIATION OF POTENTIAL CELIAC DISEASE AND REFRACTORY IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(1):78–81.
19. Kirkineska L, Perifanis V, Vasiliadis T. Functional hyposplenism. *Hippokratia*. 2014 Jan;18(1):7–11.
20. Di Sabatino A, Brunetti L, Carnevale Maffè G, Giuffrida P, Corazza GR. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol*. 2013 Apr;19(15):2313–8.
21. Simons M, Scott-Sheldon LAJ, Risch-Neyman Y, Moss SF, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac Disease and Increased Risk of Pneumococcal Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2018 Jan;131(1):83–9.
22. Röckert Tjernberg A, Bonnedahl J, Ludvigsson JF. Does Celiac Disease Influence Survival in Sepsis? A Nationwide Longitudinal Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154663.
23. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(38):e1612.
24. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. Vol. 21, *World journal of gastroenterology*. 2015. p. 9233–8.

25. Freeman HJ. Mesenteric lymph node cavitation syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun;16(24):2991–3.
26. Micic D, Rao VL, Semrad CE. Celiac Disease and Its Role in the Development of Metabolic Bone Disease. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2020;23(2):190–9.
27. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Jan;40(1):3–14.
28. Ohlsson B. New insights and challenges in microscopic colitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015 Jan;8(1):37–47.
29. Boonpheng B, Cheungpasitporn W, Wijarnpreecha K. Renal disease in patients with celiac disease. *Minerva Med.* 2018 Apr;109(2):126–40.
30. Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon.* 2011 May;11(5):333–41.
31. Iqbal U, Chaudhary A, Karim MA, Siddiqui MA, Anwar H, Merrell N. Association of Autoimmune Hepatitis and Celiac Disease: Role of Gluten-Free Diet in Reversing Liver Dysfunction. *J Investig Med high impact case reports.* 2017;5(2):2324709617705679.
32. Reilly NR, Lebwohl B, Hultcrantz R, Green PHR, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol.* 2015 Jun;62(6):1405–11.
33. Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2016 Feb;48(2):112–9.
34. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, Iyer V, Garan H, Green PH. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol.* 2017 Aug;9(8):652–66.
35. William BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part I: basic concepts and causes. *Hematology.* 2007 Feb;12(1):1–13.
36. Ludvigsson JF, Inghammar M, Ekberg M, Egesten A. A nationwide cohort study of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in coeliac disease. *J Intern Med.* 2012 May;271(5):481–9.
37. Mårdild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størerdal K. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2015 Oct;110(10):1475–84.
38. Oliveira GN, Mohan R, Fagbemi A. REVIEW OF CELIAC DISEASE PRESENTATION IN A PEDIATRIC TERTIARY CENTRE. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(1):86–93.
39. Genus SJ, Bouchard TP. Celiac disease presenting as autism. *J Child Neurol.* 2010 Jan;25(1):114–9.

40. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* 2010 Mar;9(3):318–30.
41. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekbom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jun;25(11):1317–27.
42. Siqueira Neto JI, Costa ACLV, Magalhães FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Dec;62(4):969–72.
43. Häuser W, Janke K-H, Klump B, Gregor M, Hinz A. Anxiety and depression in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun;16(22):2780–7.
44. Caproni M, Bonciolini V, D'Errico A, Antiga E, Fabbri P. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:952753.
45. Ludvigsson JF, Sanders DS, Maeurer M, Jonsson J, Grunewald J, Wahlström J. Risk of tuberculosis in a large sample of patients with coeliac disease--a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Mar;33(6):689–96.
46. Behera B, Mirdha BR, Makharia GK, Bhatnagar S, Dattagupta S, Samantaray JC. Parasites in patients with malabsorption syndrome: a clinical study in children and adults. *Dig Dis Sci.* 2008 Mar;53(3):672–9.
47. Mohammadi R, Hosseini-Safa A, Ehsani Ardekani MJ, Rostami-Nejad M. The relationship between intestinal parasites and some immune-mediated intestinal conditions. *Gastroenterol Hepatol from bed to bench.* 2015;8(2):123–31.
48. Gîrbovan A, Samasca G, Lupan I. Are Parasitic Infections a Solution in the Treatment of Celiac Disease? *Int J Celiac Dis.* 2017 Aug 8;5:125–6.
49. Bibbò S, Pes GM, Usai-Satta P, Salis R, Soro S, Quarta Colosso BM, et al. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(47):e8562.
50. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int.* 2013;2013:127589.
51. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Mar;35(5):540–51.
52. Benhammane H, El M'rabet FZ, Idrissi Serhouchni K, El Yousfi M, Charif I, Toughray I, et al. Small bowel adenocarcinoma complicating coeliac disease: a report of three cases and the literature review. *Case Rep Oncol Med.* 2012;2012:935183.
53. Freeman HJ. Malignancy in adult celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr;15(13):1581–3.
54. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017 Mar;317(12):1258–68.

55. van der Windt DAWM, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CMF, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010 May;303(17):1738–46.
56. 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.
57. Freeman HJ. Dietary compliance in celiac disease. Vol. 23, *World journal of gastroenterology*. 2017. p. 2635–9.
58. Gottlieb K, Dawson J, Hussain F, Murray JA. Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. *Gastroenterol Rep*. 2015 May;3(2):91–102.
59. Brasil. PORTARIA N° 1149, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. *Diário Oficial da União*. 2015.
60. 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.
61. Kurppa K, Lindfors K, Collin P, Saavalainen P, Partanen J, Haimila K, et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides in early-stage celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Sep;45(8):673–8.
62. Kaukinen K, Collin P, Laurila K, Kaartinen T, Partanen J, Mäki M. Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Dec;42(12):1428–33.
63. Schwertz E, Kahlenberg F, Sack U, Richter T, Stern M, Conrad K, et al. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease. *Clin Chem*. 2004 Dec;50(12):2370–5.
64. Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M, et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Mar;44(3):186–90.
65. Simell S, Hoppu S, Hekkala A, Simell T, Ståhlberg M-R, Viander M, et al. Fate of five celiac disease-associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in a natural history study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):2026–35.
66. Simell S, Hoppu S, Simell T, Ståhlberg M-R, Viander M, Routi T, et al. Age at development of type 1 diabetes- and celiac disease-associated antibodies and clinical disease in genetically susceptible children observed from birth. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):774–9.
67. Ankelo M, Kleimola V, Simell S, Simell O, Knip M, Jokisalo E, et al. Antibody responses to deamidated gliadin peptide

show high specificity and parallel antibodies to tissue transglutaminase in developing coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2007 Nov;150(2):285–93.

68. Korponay-Szabó IR, Laurila K, Szondy Z, Halttunen T, Szalai Z, Dahlbom I, et al. Missing endomysial and reticulin binding of coeliac antibodies in transglutaminase 2 knockout tissues. *Gut.* 2003 Feb;52(2):199–204.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T, Saúde I e IE em, Incorporação D de G e, Saúde de T e I em. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021.
70. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2011 Jun;43(6):465–9.
71. Oyaert M, Vermeersch P, De Hertogh G, Hiele M, Vandepitte N, Hoffman I, et al. Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Sep;53(10):1537–46.
72. Wang N, Truedsson L, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Mincheva-Nilsson L, et al. Serological assessment for celiac disease in IgA deficient adults. *PLoS One.* 2014;9(4):e93180.
73. Wolf J, Hasenclever D, Petroff D, Richter T, Uhlig HH, Laaß MW, et al. Antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-controlled, international, multicentre study of 376 children with coeliac disease and 695 controls. *PLoS One.* 2014;9(5):e97853.
74. Mubarak A, Gmelig-Meyling FHJ, Wolters VM, Ten Kate FJW, Houwen RHJ. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age. *APMIS.* 2011 Dec;119(12):894–900.
75. Olen O, Gudjónsdóttir AH, Browaldh L, Hessami M, Elvin K, Liedberg A-S, et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Dec;55(6):695–700.
76. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem.* 2010 Mar;56(3):464–8.
77. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População 2018. IBGE. IBGE; 2018.
78. 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.

ANEXO 1 - SÍNTSE DE EVIDÊNCIAS

Teste anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos

Brasília – DF
Outubro/ 2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação das evidências científicas sobre a utilização do teste anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em dois subgrupos: 1. Pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca de qualquer idade e 2. Crianças menores de dois anos. Esta análise de evidências foi demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este parecer técnico-científico (PTC) foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a acurácia diagnóstica do teste anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca.

2. CONFLITO DE INTERESSES

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



3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: O uso do teste de anti-gliadina deaminada IgG é mais acurado em pacientes com deficiência de IgA e crianças menores de dois anos e suspeita de doença celíaca quando comparado à biópsia de duodeno por via endoscópica?

População-alvo: Pessoas com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca de qualquer idade e crianças menores de dois anos.

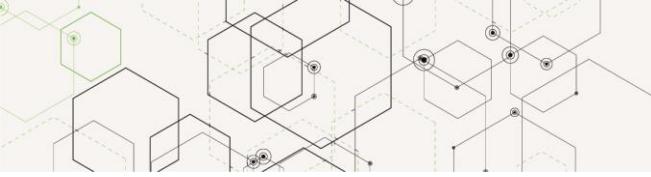
Tecnologia: Teste sorológico de anti-gliadina deaminada IgG.

Comparador: Biópsia de duodeno por via endoscópica

Processo de busca e análise de evidências clínicas: Foram realizadas duas estratégias de busca para as bases Medline via PubMed e Embase: a primeira em junho de 2020; a segunda, com o objetivo de atualizar a busca inicial por evidências, em 21/09/2022. Aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão predeterminados, foram selecionados oito estudos para inclusão. Em cinco estudos avaliou-se o teste de anti-gliadina deaminada IgG para a população de indivíduos com deficiência de IgA, sendo que em um estudo foram avaliados dois kits de fabricantes diferentes. Ainda, dentre os oito estudos incluídos, seis apresentaram resultados para crianças menores de dois anos, com seis kits distintos.

Síntese das evidências científicas: Para a população de indivíduos com deficiência de IgA, demonstrou-se na meta-análise que o teste sorológico anti-gliadina deaminada IgG foi associado a uma sensibilidade agrupada de 76,7% (IC95%: 54,7 – 90,0), especificidade de 73,3% (IC95%: 60,6% - 83,0%) e taxa de falsos positivos de 26,7% (IC95%: 17,0 - 39,4%). Para a população de crianças menores de dois anos, a sensibilidade agrupada foi de 48,5% (IC95%: 23,0 – 97,4) e a especificidade de 97,8% (IC95%: 95,6% - 98,9%). Nesta população, dois estudos em que se considerou o valor de dez vezes o ponto de corte estabelecido como indicador da presença de DC, em três kits diferentes, observou-se uma sensibilidade agrupada de 76,5% (IC95%: 65,0 - 85,1) e especificidade de 100,0% (IC95%: 0,0 - 100,0). Em geral, as evidências foram associadas a um alto risco de viés, com predomínio de estudos caso-controle e não direcionados especificamente aos subgrupos de interesse da revisão.

Qualidade da evidência: Independentemente da subpopulação e do desfecho considerado, a qualidade da evidência foi muito baixa.



4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste parecer técnico-científico (PTC) foi de analisar as evidências científicas sobre a acurácia diagnóstica do teste de anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico da doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para realização do parecer técnico-científico

A solicitação para a realização deste PTC surgiu durante o processo de revisão e atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca. Em reunião de escopo realizada com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, priorizou-se a avaliação do teste de anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico da doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos.

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 de pesquisa: “*O uso do teste sorológico anti-gliadina deaminada IgG é mais acurado em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca de qualquer idade e crianças menores de dois anos quando comparado à biópsia de duodeno por via endoscópica para diagnóstico da doença celíaca?*”

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

P - População	Pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca de qualquer idade e crianças menores de dois anos.
I - Teste-índice	Teste anti-gliadina deaminada IgG.
R - Padrão de referência	Biópsia de duodeno por via endoscópica.
O - Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos primários: sensibilidade e especificidade Desfechos secundários: verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo, falso negativo, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.
S - Delineamento de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) com grupo comparador.



5.2. Critérios de elegibilidade

População

Foram considerados estudos em que se incluíram pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças abaixo de dois anos. Estudos em que se incluíram essas subpopulações, mas não apresentaram dados desagregados foram excluídos.

Teste-índice

Foram considerados estudos em que se utilizou o teste de anti-gliadina deaminada IgG como teste índice no rol de exames sorológicos diagnósticos para identificar a doença celíaca, independentemente do tipo ou marca do kit diagnóstico. Estudos em que foram avaliados testes sorológicos para anti-gliadina deaminada IgG conjugado com outras sorologias (kit único com dois ou mais testes) foram excluídos.

Padrão de referência

Foram considerados estudos em que se utilizou a biópsia duodenal por via endoscópica (padrão-ouro) como comparador em todos os indivíduos avaliados para a doença celíaca.

Outcomes (desfechos)

Os desfechos de interesse foram elencados em acordo entre especialistas, metodologistas e comitê gestor em reunião de escopo. Como desfechos primários, foram considerados sensibilidade e especificidade e, como desfechos secundários, verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo, falso negativo, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Delineamento de estudos

No presente PTC, foram consideradas revisões sistemáticas (RS) de estudos de acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos com grupo comparador. Foram excluídas revisões não sistemáticas, estudos qualitativos baseados em entrevistas, diretrizes, relatos de caso, comentários ou correspondências, editoriais, sumário de congresso, estudos repetidos ou não encontrados, ECR já incluídos em RS selecionada e aqueles em que não se identificaram os desfechos definidos pelos especialistas na reunião de escopo. Todos os artigos foram revisados e aqueles identificados como de interesse para a elaboração deste relatório foram incluídos no texto.

5.3 Fontes de informação e estratégias de busca

Para responder à pergunta norteadora deste PTC, foram elaboradas estratégias de busca para serem utilizadas nas bases de dados científicas. Fez-se uma prospecção por artigos científicos sobre a acurácia diagnóstica do teste de anti-



gliadina deaminada IgG para diagnóstico de pessoas com deficiência de IgA e com suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos. Foram realizadas buscas nas bases de dados: Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library, CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) em junho de 2020. Com o objetivo de atualizar a busca inicial por evidências, foram realizadas, em 21/09/2022, 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, adaptadas daquelas utilizadas nas buscas iniciais, foram elaboradas pela utilização de termos específicos extraídos de tesouros para cada base, quando existentes, e de termos livres (Quadro 2). O período estabelecido para as buscas foi fixado no período de 01/07/2020 a 21/09/2022. Não foram utilizadas restrições para idioma. Para a busca na Embase® utilizou-se o filtro para artigos científicos.

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

Plataforma de busca	Estratégia de busca	Resultados
EMBASE	#3 (#1 AND #2) #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 'coeliak')/exp OR 'coeliak' 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')/exp 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 ('gliadin antibody')/exp OR 'gliadin antibody' OR 'antigliadin antibody')/exp OR 'antigliadin antibody' OR 'igg anti-gliadin antibody' OR 'anti-gliadin igg' OR 'anti gliadin igg' OR 'igg anti gliadin' OR 'anti-gliadin-igg test' OR 'anti-gliadin igg elisa' OR 'elisa igg anti gliadin') AND [embase]/lim	Primeira busca: 1.821 Segunda busca: 88
COCHRANE	#1 OR #2 AND #3 #1 MeSH descriptor: [Celiac Disease] explode all trees #2 (Gluten Enteropathies) OR (Celiac Sprue OR Sprue, Celiac OR Sprue) OR (Gluten Enteropathy) OR (Gluten-Sensitive Enteropathies) OR (Sprue, Nontropical) OR (Nontropical Sprue) OR (Gluten Sensitive Enteropathy) OR (Enteropathy, Gluten) OR (Enteropathy, Gluten-Sensitive) OR (Enteropathies, Gluten) OR (Enteropathies, Gluten-Sensitive) OR (Gluten-Sensitive Enteropathy) OR (Disease, Celiac) #3 (IgG anti-gliadin antibody) OR (anti-gliadin IgG) OR (anti gliadin IgG) OR (IgG anti gliadin) OR (Anti-gliadin-IgG Test) OR (anti-gliadin IgG ELISA) OR (ELISA IgG anti gliadin) OR (anti-gliadian deaminated IgG) OR (IgG anti-gliadian deaminated antibody) OR (IgG anti-gliadian deaminated)	Primeira busca: 15 Segunda busca: 4

Plataforma de busca	Estratégia de busca	Resultados
Centre for Reviews and Dissemination - CRD	<p>#1 AND #2) IN DARE, NHSEED, HTA</p> <p>#1 Celiac Disease OR Collagenous Sprue OR Lactose Intolerance OR Short Bowel Syndrome OR Sprue, Tropical OR Steatorrhea OR Whipple Disease)</p> <p>#2 (IgG anti-gliadin antibody OR anti-gliadin IgG OR anti gliadin IgG OR IgG anti gliadin OR Anti-gliadin-IgG Test OR anti-gliadin IgG ELISA OR ELISA IgG anti gliadin)</p>	Primeira busca: 01 Segunda busca: 0
PUBMED	<p>#5 Search: ((IgG anti-gliadin antibody) OR (anti-gliadin IgG) OR (anti gliadin IgG) OR (IgG anti gliadin) OR (Anti-gliadin-IgG Test) OR (anti-gliadin IgG ELISA) OR (ELISA IgG anti gliadin) OR (anti-gliadian deaminated IgG) OR (IgG anti-gliadian deaminated antibody) OR (IgG anti-gliadian deaminated)) AND (("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)))</p> <p>#4 Search: ("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))</p> <p>#3 Search: (IgG anti-gliadin antibody) OR (anti-gliadin IgG) OR (anti gliadin IgG) OR (IgG anti gliadin) OR (Anti-gliadin-IgG Test) OR (anti-gliadin IgG ELISA) OR (ELISA IgG anti gliadin) OR (anti-gliadian deaminated IgG) OR (IgG anti-gliadian deaminated antibody) OR (IgG anti-gliadian deaminated)</p> <p>#2 Search: (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)</p> <p>#1 Search: "Celiac Disease"[Mesh]</p> <p>A ESTRATÉGIA SERIA #1 AND #5?</p>	Primeira busca: 338 Segunda busca: 19
LILACS	<p>#3 (#1 AND #2)</p> <p>(Anticorpo sérico anti-gliadina) OR (anticorpo* anti-gliadina) OR (anticorpo* anti-gliadina) OR (anticuerpos anti-gliadina) OR (IgG anti-gliadin antibody) OR (anti-gliadin IgG) OR (anti gliadin IgG) OR (IgG anti gliadin) OR (Anti-gliadin-IgG Test) OR (anti-gliadin IgG ELISA) OR (ELISA IgG anti gliadin) [Palavras] AND (Celiac Disease) OR (Enfermedad Celíaca) OR (Doença Celíaca) OR (Enteropatia Glúten Induzida) OR (Espru Celíaco) OR (Espru não Tropical) OR (Estarreia) OR C06.405.469.637.250 OR C18.452.603.250 [Palavras]</p> <p>#1 (Celiac Disease) OR (Enfermedad Celíaca) OR (Doença Celíaca) [Descriptor de assunto] or (Enteropatia Glúten Induzida) OR (Espru Celíaco) OR (Espru não Tropical) OR (Estarreia) OR C06.405.469.637.250 OR C18.452.603.250 [Palavras]</p> <p>#2 (Anticorpo sérico anti-gliadina) OR (anticorpo* anti-gliadina) OR (anticorpo* anti-gliadina) OR (anticuerpos anti-gliadina) OR (IgG anti-gliadin antibody) OR (anti-gliadin IgG) OR (anti gliadin IgG) OR (IgG anti gliadin) OR (Anti-gliadin-IgG Test) OR (anti-gliadin IgG ELISA) OR (ELISA IgG anti gliadin)</p>	Primeira busca: 24 Segunda busca: 1
TOTAL		2142



5.4 Seleção dos estudos

Os estudos recuperados em cada uma das plataformas de busca foram importados para o gerenciador de referências Mendeley®, para exclusão das duplicatas. Em seguida, os estudos que permaneceram foram exportados para a plataforma Rayyan®, aplicativo Web desenvolvido para realizar revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (1). Após leitura de títulos e resumos (fase 1), os estudos que não foram excluídos foram lidos por completo (fase 2) e, os que permaneceram, foram para a etapa de extração de dados (fase 3). A seleção dos estudos foi realizada de forma cega por dois revisores independentes, e as divergências foram resolvidas por consenso.

5.5. Extração dos dados

Foi possível extrair dados desagregados para os grupos de interesse da revisão, indivíduos de qualquer idade com deficiência de IgA ou crianças com idade menor que dois anos, mesmo que o estudo não fosse específico para essas populações. O número de verdadeiros positivos (VP), falsos positivos (FP), verdadeiro negativos (VN) e falsos negativos (FN) foram extraídos para os subgrupos populacionais de interesse da revisão, para cada um dos estudos incluídos na seleção final.

Dois revisores, de forma cega e independente, participaram da extração de dados, a qual foi feita em planilhas de Excel®. Qualquer divergência surgida neste processo foi resolvida por consenso.

5.6. Avaliação do risco de viés

Os estudos primários incluídos foram avaliados pela ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2), utilizada em revisões sistemáticas de estudos de testes diagnósticos (2).

O QUADAS-2 está estruturado em quatro domínios-chave que revelam as principais fontes de viés, a saber: 1) Seleção de pacientes, 2) Teste índice, 3) Padrão de referência, 4) Fluxo e tempo. Estes domínios são avaliados em termos de risco de viés, exceto o domínio “Fluxo e tempo”, que avalia o estudo em termos de aplicabilidade do teste. A aplicabilidade refere-se aos estudos primários incluídos, e o quanto estes trabalhos se assemelham à questão de pesquisa da revisão, considerando a população, exames e condição-alvo. Em cada domínio, questões norteadoras são utilizadas para auxiliar a avaliação do risco de viés e devem ser respondidas como “sim”, “não” ou “incerto”. Caso todas as respostas sejam “sim”, interpreta-se como baixo risco de viés; se qualquer questão for respondida como “não”, considera-se a presença de viés. Ao final das respostas, julga-se o risco de viés como “baixo”, “alto” ou “incerto”, sem atribuição de



pontuações. A depender dos estudos primários, é possível incluir ou excluir questões norteadoras, modificando a versão deste instrumento. Entretanto, para esta avaliação do risco de viés, não foi necessário modificar o QUADAS-2(2).

A revisão sistemática incluída foi avaliada segundo os critérios da ferramenta AMSTAR-2(3) para acessar a conformidade com parâmetros metodológicos considerados críticos para este tipo de estudo.

5.7 Análise dos dados

Os dados foram apresentados de modo descritivo por estudo e por desfecho e em síntese quantitativa. Para cada um dos dois subgrupos de interesse, os estudos identificados foram combinados para realização de meta-análise de testes diagnósticos utilizando o modelo de efeitos aleatórios no software *MetaDTA* (versão 1.0). Os desfechos analisados foram a sensibilidade, a especificidade e o percentual de falsos positivos, com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

5.8 Avaliação da qualidade da evidência

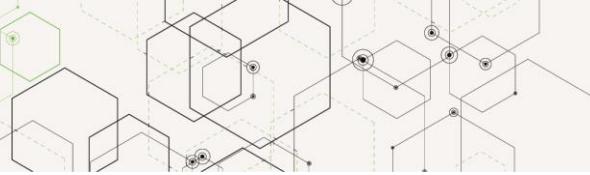
Para a avaliação da qualidade da evidência, foi utilizado o *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (4). O sistema GRADE classifica o conjunto de evidências em alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade para cada desfecho e em cada comparação. Os fatores que podem reduzir (*downgrade*) a qualidade da evidência são: desenho de estudo, limitações metodológicas (risco de viés), evidência indireta e aplicabilidade, inconsistência dos resultados, imprecisão e viés de publicação (4).

6 RESULTADOS

6.1 Estudos selecionados

Na primeira busca, foram recuperadas 2.199 publicações e, após a remoção de 169 duplicatas, permaneceram 2.030 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 92 publicações para leitura completa (fase 3), dos quais foram incluídos sete estudos (cinco estudos de caso-controle, um transversal e uma coorte retrospectiva).

Na segunda busca, foram recuperados ao total 112 artigos científicos. Inicialmente foram identificadas e descartadas 7 duplicatas e então iniciou-se o processo de triagem por leitura de títulos e resumos. Dos 105 artigos triados,



selecionaram-se 11 para leitura completa (5–15). Desses selecionou-se para inclusão no relatório uma revisão sistemática com meta-análise (9). A lista de estudos excluídos da RS elaborada pelo HAOC e a justificativa para exclusão podem ser vistos no **Quadro 3**. A relação dos estudos incluídos está disponível no **Quadro 4**. O fluxograma da seleção dos estudos está na **Figura 1**.

Versão preliminar

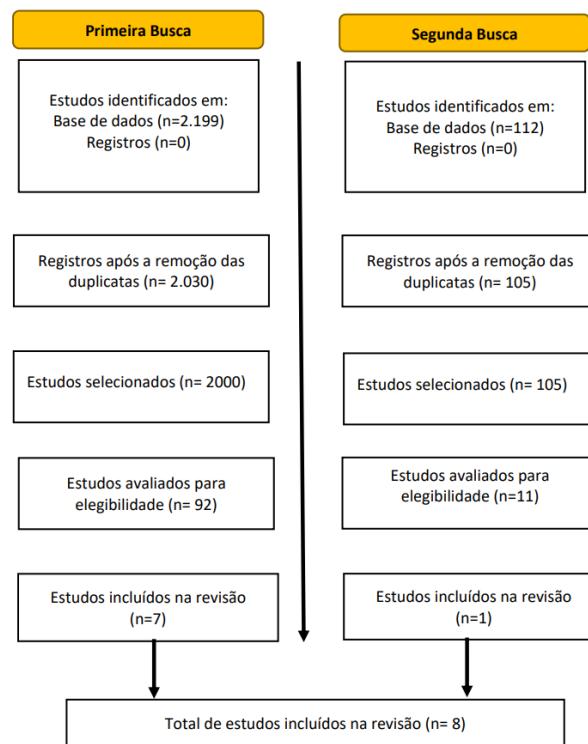


Figura 1. Fluxograma de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, conforme recomendação da diretriz do guia metodológico PRISMA.

Quadro 3. Lista 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

Estudo	Motivo de exclusão
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: todos 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
Uiobo 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
Mustalahti 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

Estudo	Motivo de exclusão
Vriezinga <i>et al.</i> , 2014	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Velasco-Beníteza <i>et al.</i> , 2019	Dados insuficientes: apenas parte dos indivíduos fizeram os testes index e referência
Villazán <i>et al.</i> , 2008	Dados insuficientes
Farré <i>et al.</i> , 1999	Dados insuficientes
Sahin <i>et al.</i> , 2017	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Sarna <i>et al.</i> , 2018	Outra população: Indivíduos diagnosticados com DC
Werkstetter <i>et al.</i> , 2017	Outro teste index: indivíduos com IgA positivo
Vieira <i>et al.</i> , 2013	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Marginean <i>et al.</i> , 2017	Outra população: indivíduos previamente genotipados para HLA
Castro-Antunes <i>et al.</i> , 2011	Outra população: indivíduos com suspeita de DC
Liu <i>et al.</i> , 2017	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Hummel <i>et al.</i> , 2000	Artigo não encontrado
Arregui <i>et al.</i> , 2017	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Book <i>et al.</i> , 2001	Dados insuficientes: não houve comparação entre o teste index e o referência
Bastos <i>et al.</i> , 2017	Sem teste referência: indivíduos com biópsia positiva
Viñzgene <i>et al.</i> , 2019	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Lionetti <i>et al.</i> , 2017	Outro desenho de estudo
Vives <i>et al.</i> , 2012	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Tosco <i>et al.</i> , 2011	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Mahmud <i>et al.</i> , 2005	Outra população: Indivíduos diagnosticados com DC
Dolin <i>et al.</i> , 2004	Artigo não encontrado
Kaistha <i>et al.</i> , 2008	Artigo não encontrado
Pittschieder <i>et al.</i> , 2003	Outro teste index: Não foi utilizado os alelos DQ2 e DQ8
Agardh <i>et al.</i> , 2002	Dados insuficientes: não houve comparação entre o teste index e o referência
Fasano <i>et al.</i> , 2003	Sem teste referência: indivíduos com biópsia positiva
Frost <i>et al.</i> , 2009	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Esteve <i>et al.</i> , 2006	Outra população: indivíduos com teste index positivo
Doolan <i>et al.</i> , 2005	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Blinder <i>et al.</i> , 2017	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Blinder <i>et al.</i> , 2019	Outro teste referência: não utilizaram o teste referência
Araya <i>et al.</i> , 2000	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Ghawil <i>et al.</i> , 2012	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Piccoli <i>et al.</i> , 2002	Dados insuficientes: não há como comparar o teste index com o teste referência
Velasco <i>et al.</i> , 2019	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Velasco <i>et al.</i> , 2018	Outra população: indivíduos diagnosticados com DC
Spencer <i>et al.</i> , 2007	Outro desenho de estudo: análise de custo-efetividade
Rostom <i>et al.</i> , 2004	Outra população: indivíduos não são do grupo de risco para DC
Rostom <i>et al.</i> , 2004	Artigo não encontrado

Estudo	Motivo de exclusão
Csizmadia <i>et al.</i> , 2000	Outro desenho de estudo: análise de custo-efetividade
Agardh <i>et al.</i> , 2019	Faixa de idades muito ampla sem resultado estratificado para menores que dois anos
Thompson <i>et al.</i> , 2020	Faixa de idades muito ampla sem resultado estratificado para menores que dois anos
Diós <i>et al.</i> , 2022	Não são comparadas as tecnologias em avaliação
Schiepatti <i>et al.</i> , 2021	Não são comparadas as tecnologias em avaliação
Ruuskane <i>et al.</i> , 2022	População diferente da pergunta de pesquisa
Saadah <i>et al.</i> , 2020	População diferente da pergunta de pesquisa
Anbardar <i>et al.</i> , 2022	População diferente da pergunta de pesquisa
Cabo <i>et al.</i> , 2022	Não são comparadas as tecnologias em avaliação
Kvamme <i>et al.</i> , 2022	Não são comparadas as tecnologias em avaliação
Samer <i>et al.</i> , 2021	População diferente da pergunta de pesquisa

Legenda: HLA= antígeno leucocitário humano; DC= doença celíaca; DQ2/DQ8= antígenos fortemente associados à doença celíaca; IgA Ttg= transglutaminase tecidual; RS=revisõesistemática; EMA= anticorpos anti-endomísio

Quadro 4. Relação de estudos incluídos.

RELATOS	TÍTULOS	DESENHO
Barbato <i>et al.</i> (2011)(16)	<i>The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhea</i>	Caso-Controle
Oyaert <i>et al.</i> (2015)(17)	<i>Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease</i>	Caso-Controle
Wang <i>et al.</i> (2014)(18)	<i>Serological Assessment for Celiac Disease in IgA Deficient Adults</i>	Coorte retrospectiva
Wolf <i>et al.</i> (2014)(19)	<i>Antibodies in the Diagnosis of Coeliac Disease: A Biopsy-Controlled, International, Multicentre Study of 376 Children with Coeliac Disease and 695 Controls</i>	Caso-Controle
Mubarak <i>et al.</i> (2011)(20)	<i>Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age</i>	Caso-Controle
Olen <i>et al.</i> (2012)(21)	<i>Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease</i>	Caso-Controle
Villalta <i>et al.</i> (2010)(22)	<i>IgG Antibodies against Deamidated Gliadin Peptides for Diagnosis of Celiac Disease in Patients with IgA Deficiency</i>	Transversal
Catassi <i>et al.</i> (2021)(9)	<i>Diagnostic Accuracy of IgA Anti-Transglutaminase and IgG Anti-Deamidated Gliadin for Diagnosis of Celiac Disease in Children under Two Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Revisão sistemática

6.2 Caracterização dos estudos

6.2.1 Estudos de Caso-Controle

Barbato *et. al.* (2011) (16) conduziram um estudo de acurácia diagnóstica em uma unidade de gastroenterologia pediátrica, na Itália. O objetivo primário foi avaliar a utilidade da anti-gliadina deaminada em diferenciar doença celíaca de outras causas de diarreia crônica em crianças menores de dois anos com níveis elevados de anti-gliadina comum (AGA) e anticorpo anti-endomísio (EMA) e anti-transglutaminase (anti-tTG) negativos. Foram estudadas 40 crianças com idade entre quatro e 24 meses (mediana: 16,0 meses), com sinais e sintomas de enteropatia crônica, e que realizaram biópsia duodenal por EDA e dosagem da anti-gliadina deaminada IgA e IgG (aDGP-IgG), analisado por ELISA (Kit QuantaLite™ Gliadin IgA/IgG II-INOVA Diagnostics). A amostra foi classificada como positiva para DC quando a aDGP-IgG > 20 U/mL. Onze crianças foram diagnosticadas com DC, confirmado por características histológicas sugestivas (Marsh-2, March-3a, March-3b e March-3c) e resposta à dieta de exclusão de glúten. Todos apresentaram níveis séricos de aDGP-IgG elevados. Nas demais 29 crianças, todas com níveis séricos de aDGP-IgG normais, a histologia duodenal revelou aspectos de anormalidades e infiltrados inflamatórios inespecíficos (Marsh-1 e Marsh-2), que melhoraram após dieta restrita em proteína do leite de vaca e da soja.

Olen *et. al.* (2012)(21) avaliaram a acurácia diagnóstica do ELISA GAF-3X, Euroimmun, em 537 indivíduos submetidos a teste diagnóstico de doença celíaca em Estocolmo e Gotemburgo, Suécia, entre agosto de 2008 e março de 2010. Neste estudo, todos os indivíduos eram menores de 18 anos e fizeram sorologia para anticorpo anti-



transglutaminase (tTGA) e/ou anti-gliadina deaminada IgG (nesse estudo, abreviada como a-DGP) juntamente com biópsia duodenal abrangendo, no mínimo, quatro amostras do duodeno distal e dois do bulbo duodenal. Crianças menores de dois anos (N=71) e com deficiência de IgA (N=16) foram identificadas neste estudo. Aqueles previamente identificados e com histologia compatível com classificação Marsh 3a, 3b ou 3c ou Marsh 2 com atrofia vilositária, sorologias positivas e sintomas gastrointestinais GI (dois casos) receberam o diagnóstico final de DC.

Oyaert *et. al.* (2015)(17), em estudo de caso-controle aninhado a uma coorte, realizado na Bélgica, avaliaram a acurácia diagnóstica, entre outros desfechos, de dois ensaios diagnósticos anti-gliadina deaminada IgG (aDGP-IgG): o Thermo Fisher/EliA GLiadinDP® IgG (ponto de corte: 7 U/L) e Inova Diagnostics/Quanta Flash® DGP IgG (ponto de corte: 20 *Chemiluminescent Units CU*). Os dois subgrupos de interesse para este parecer foram avaliados, sendo 210 crianças menores de dois anos (13 com doença celíaca) e 16 indivíduos com deficiência de IgA (cinco com doença celíaca). Todos os pacientes foram submetidos à biópsia duodenal e o diagnóstico de DC foi confirmado por características histopatológicas específicas (Marsh-3) ou sugestivas (Marsh-1 ou Marsh-2) com resposta sorológica ou histológica após dieta livre de glúten. Os testes diagnósticos foram avaliados com três critérios: >1x, >3x e >10x o valor do ponto de corte.

Mubarak *et. al.* (2011)(20), em estudo realizado na Holanda, avaliaram a acurácia diagnóstica da anti-gliadina deaminada IgG (aDGP-IgG) para a triagem da doença celíaca em crianças e adolescentes de oito meses a 18 anos de idade, todos avaliados com a biópsia duodenal por endoscopia, como teste padrão-ouro. O subgrupo de interesse foi composto por 41 crianças menores de dois anos, 26 das quais com diagnóstico de doença celíaca, obtido por teste histológico padrão Marsh-3 em biópsia duodenal. Foram avaliados os kits Bindazyme® Human Anti-Gliadin IgG (ponto de corte: 10 U/ml) e o QuantaLite™ Gliadin IgG II-INOVA Diagnostics (ponto de corte: 20 U/ml).

Wolf *et. al.* (2014) (19), em estudo multicêntrico em cinco países europeus, avaliaram a acurácia diagnóstica da anti-gliadina deaminada IgG (aDGP-IgG) em 376 indivíduos com doença celíaca e 695 controles, todos avaliados com biopsia duodenal. O subgrupo com deficiência de IgA foi composto por 24 indivíduos com DC e três controles, enquanto 181 crianças menores de dois anos (42 com doença celíaca) foram avaliadas. O kit EUROIMMUN® IgG-aDGL (ponto de corte: 25 U/mL) foi utilizado com o critério de uma e dez vezes o valor do ponto de corte.

6.2.2 Estudo Transversal

Villalta *et. al.* (2010) (22) avaliaram a utilização da anti-gliadina deaminada IgG (IgG-anti-dGli) pelo método ELISA GAF-3X®, e a transglutaminase tecidual (IgA/IgG-anti-tTG) pelo kit comercial Euroimmun®, como testes a serem utilizados no diagnóstico da doença celíaca em pessoas de qualquer idade com deficiência de IgA (<0,05 g/L). O estudo transversal foi conduzido na Alemanha. O diagnóstico de doença celíaca foi realizado por meio da biópsia duodenal (critério de Marsh 2/3). Foram analisados 34 adultos com doença celíaca e deficiência de IgA, 185 crianças com diagnóstico de deficiência de IgA e com doença celíaca, 316 crianças sem doença celíaca, 400 adultos doadores de sangue e seis controles adultos



com deficiência de IgA e sem doença celíaca. A sensibilidade diagnóstica foi calculada usando pontos de corte dos testes, conforme orientações dos fabricantes.

6.2.3 Estudo de coorte retrospectivo

Wang *et al.* (2004)(18), em estudo de coorte retrospectivo realizado na Suécia, avaliaram dois testes ELISA para a detecção da anti-gliadina deaminada IgG (aDGP-IgG): o kit Quanta Lite™ IgG II-INOVA Diagnostics [ponto de corte: 20 *arbitrary units per milliliter (AU/mL)*] e o kit GAF-3X Euroimmun® [ponto de corte: 25 *units per millilitre (U/mL)*]. O subgrupo de interesse foi composto por 80 pacientes com deficiência de IgA, todos submetidos a biópsia duodenal, com identificação de 58 com diagnóstico positivo de doença celíaca.

6.2.4 Revisão sistemática

Catassi *et al.*, (2021)(9) realizaram uma RS para identificar se o teste diagnóstico sorológico DGP IgG (teste índice) deveria ser incorporado ao algoritmo diagnóstico de doença celíaca em crianças com menos de dois anos e suspeita da doença. Foram incluídos estudos em que se compararam o teste TTG IgA e DGP IgG entre si e, por sua vez, com o exame diagnóstico considerado de referência, o de biópsia duodenal. O racional para comparar os dois testes índice (TTG IgA e DGP IgG) está no fato de existirem pelo menos duas abordagens diagnósticas para esta população, uma em que se realizam os testes TTG IgA e DGP IgG em conjunto e outra em que se utiliza somente o teste TTG IgA. Na RS foram incluídos 15 estudos, dos quais sete observacionais prospectivos, cinco observacionais retrospectivos e três estudos de caso. O número de total crianças em todos os estudos foi de 7.553, entre sintomáticas (2.385) e saudáveis (5.168). Nos dez estudos incluídos na meta-análise o número total de crianças foi de 6.000. Todas as crianças eram menores que dois anos, exceto em dois estudos nos quais se selecionaram crianças e adolescentes entre 0,5 e 17 anos de idade. Na maioria dos estudos as crianças foram submetidas aos testes diagnósticos em ambiente hospitalar.

6.2.5. Sumarização dos estudos incluídos e resultados reportados

As características dos estudos incluídos podem ser visualizadas no **Quadro 5**. As características os testes utilizados em cada estudo, bem como os resultados reportados podem ser vistos no **Quadro 5**.



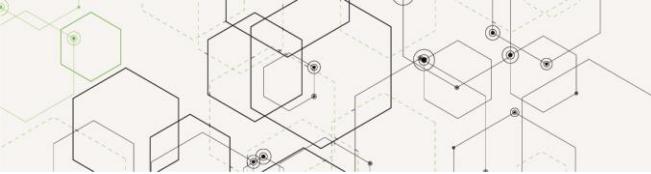
Quadro 5: Caracterização da população e subgrupos de interesse dos estudos incluídos.

Autor, ano	País	População do Estudo	Subgrupo avaliado	Características (subgrupo)		Critérios diagnósticos de DC	Diagnóstico de deficiência de IgA
				Sexo F (%)	Idade		
Barbatto <i>et. al.</i> , 2011(16)	Itália	<ul style="list-style-type: none"> Crianças < 2 anos com sinais e sintomas de enteropatia crônica (N= 40) Crianças encaminhadas para realizar cirurgias ambulatoriais sem sintomas GI (N= 40) 	Crianças < 2 anos que realizaram biópsia duodenal (N=40).	17 (42,5%)	Mediana: 16 meses; Amplitude: 4-24 meses	Histologia compatível com DC pelos critérios de Marsh-Oberhuber e resposta clínica à dieta livre de glúten com proteína do LV e soja	Não se aplica
Mubarak <i>et. al.</i> , 2011(20)	Holanda	Crianças e adolescentes entre 0,7 e 17,8 anos (N=212) com suspeita de DC	Crianças < 2 anos em dieta com glúten e IgA acima de 0,07 g/L.	Não informado	Não informado	Histologia compatível com classificação Marsh III (a, b ou c) ou Marsh II com atrofia vilositária	Não se aplica
Olen <i>et. al.</i> , 2012(21)	Suécia	Menores de 18 anos com suspeita de DC (N=537)	Crianças < 2 anos com IgA sérica normal (N=71)	Não informado	Não informado	Histologia compatível com classificação Marsh IIIa, IIIb ou IIIc (todos, exceto dois) ou Marsh II com atrofia vilositária e sorologias positivas com sintomas GI (dois casos)	Não se aplica
			Def. IgA: 16 crianças (5 com DC)	Não informado	Não informado		Não informado
Oyaert <i>et. al.</i> , 2015(17)	Bélgica	Adultos diagnosticados com DC (N=98)	Crianças < 2 anos com IgA sérica normal (N=210), sendo 13 com DC	10 (76,9%)	Não informado	Histologia compatível com classificação Marsh IIIa, IIIb ou IIIc (todos, exceto dois) ou Marsh II com	Não se aplica

Autor, ano	País	População do Estudo	Subgrupo avaliado	Características (subgrupo)		Critérios diagnósticos de DC	Diagnóstico de deficiência de IgA
				Sexo F (%)	Idade		
		<ul style="list-style-type: none"> Crianças diagnosticados com DC (N=58) Grupo controles (N=974) com diagnóstico de DC descartado 	Def. IgA: 16 indivíduos (5 com DC)	Não informado	<p>Com DC (N): ≥16 anos (1) 2-15 anos (5)</p> <p>Controles (N): ≥16 anos (5) 2-15 anos (2) ≤2 anos (4)</p>	atrofia vilositária e sorologias positivas com sintomas GI (dois casos)	IgA sérica ≤ 0,07 g/L
Villalta <i>et. al.</i> , 2010(22)	Itália, Alemanha	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com def. de IgA e DC (N=34) <ul style="list-style-type: none"> Crianças com diagnóstico de DC (N=185) Crianças sem DC (N=316), Adultos doadores de sangue (N=400) Indivíduos com def. de IgA sem DC (N=6) 	Def. IgA: 34 indivíduos com DC e 6 sem DC	<p>Crianças: 20(83,3%)</p> <p>Adultos: 7(70,0%)</p>	<p>Crianças (N=24) com média de idade de 10 anos (DP; 2-16)</p> <p>Adultos (N=10) com média de idade de 42 anos (DP:21-67)</p>	Baseado na análise histológica das biopsias duodenais de acordo com os critérios da ESPGHAN, com critérios de Marsh II e III.	IgA < 0,05 g/L ou abaixo do ponto de corte idade específico
Wolf <i>et. al.</i> , 2014(19)	Alemanha, Áustria, Bélgica, Inglaterra e Itália	<ul style="list-style-type: none"> Crianças com DC (N= 376) Controles (N= 695) 	<p>Def. de IgA: 27 crianças (24 DC e 3 controles)</p> <p>Crianças < 02 anos: 181 crianças (42 DC e 139 controles)</p>	<p>18 (75%)</p> <p>Dados não descritos</p>	<p>Média (DP): 8,5(4,6), variando entre 1,1 e 16 anos</p> <p>Dados não descritos</p>	Biopsia duodenal realizada com dieta com glúten, com critérios Marsh-Oberhuber	IgA < 0,07 g/L ou abaixo do ponto de corte idade específico.
Wang <i>et. al.</i> , 2014(18)	Suécia	• Adultos com deficiência de IgA e suspeita de DC (N=356)	Def. de IgA e com biopsia realizada (N=80, 74 com suspeita de DC e 6	Dados não descritos	Dados não descritos	Critérios não informados	IgA sérica ≤ 0,07 g/L

Autor, ano	País	População do Estudo	Subgrupo avaliado	Características (subgrupo)		Critérios diagnósticos de DC	Diagnóstico de deficiência de IgA
				Sexo F (%)	Idade		
Catassi et al., (2021) ⁹	Estados Unidos e Itália	<ul style="list-style-type: none"> Doadores de sangue com Def. IgA (N= 47) Crianças sintomáticas <2 anos (N=2.385) Crianças saudáveis (N= 5.168) 	doadores de sangue).			<p>Histologia compatível com DC pelos critérios de Marsh-Oberhuber, Foi considerado verdadeiro positivo o resultado proveniente de biópsia com lesões graus 2 ou 3, em escala de 0 a 3, Um resultado verdadeiro negativo caracterizou-se pela ausência de lesões (grau 0),</p>	<p>Não se aplica</p>
			DC confirmada (N=58)				

Legenda: HLA= antígeno leucocitário humano ; DC= doença celíaca; IgA= imunoglobulina A; DP= desvio padrão



Quadro 6: Caracterização dos testes diagnósticos utilizados nos estudos incluídos.

Autor, ano	Teste diagnóstico	Ponto de corte	Intervalo de tempo entre teste índice e biopsia	Subgrupo	Número de positivos do teste índice/ número total avaliado	Número de negativos do teste índice/ número total avaliado	VP	FN	FP	VN
Barbato et. al., 2011(16)	ELISA Quanta Lite®, INOVA	20 AU/mL	Não informa o tempo entre a sorologia e a biópsia	< 02 anos	11/40	29/40	11	0	0	29
Mubarak et. al., 2011(20)	ELISA Bindazyme®	10 U/mL	Não informa o tempo entre a sorologia e a biópsia	< 02 anos	26/41	15/41	26	0	0	15
	ELISA Quanta Lite®, INOVA	20 AU/mL			26/41	15/41	26	0	0	15
Olen et. al., 2012(21)	ELISA GAF-3X, Euroimmun®	25 RU/mL	Informa que a sorologia não foi feita antes da biópsia	< 02 anos	24/69	45/69	24	0	26	19
				Def. IgA	05/16	11/16	5	0	6	5
Oyaert et al., 2015(17)	Imunoensaio fluoroenzimático GliadinDP® IgG, Thermo Fisher	7 U/L	Descrito como “próximo” à biópsia duodenal, sem informar o tempo.	< 02 anos	13/210	197/210	0	13	4	193
		70 U/L		Def. IgA	05/16	11/16	5	0	2	9
		(10x)		< 02 anos	13/210	197/210	12	1	0	197
		20 CU		Def. IgA	05/16	11/16	5	0	0	11
	QUANTA FLASH® DGP IgG, Inova	200 CU		< 02 anos	13/210	197/210	0	13	7	190
		(10x)		Def. IgA	05/16	11/16	5	0	2	9
		200 CU		< 02 anos	13/210	197/210	10	3	0	197
		(10x)		Def. IgA	05/16	11/16	5	0	0	11
Villalta et. al., 2010(22)	ELISA GAF-3X, Euroimmun®	25 RU/mL	Soros obtidos no momento da biópsia	Def. IgA	34/40	06/40	30	4	0	6
Wolf et. al., 2014(19)	Euroimmun® IgG-aDGL, Alemanha	≥25 U/mL	Descrito como “próximo”, sem informar o tempo.	Def. IgA	24/27	03/27	18	6	0	3
	Euroimmun® IgG-aDGL, Alemanha	≥250 U/mL (10x)		< 02 anos	42/181	139/181	38	4	3	136
				< 02 anos	42/181	139/181	30	12	0	130
Wang et. al., 2014(18)	ELISA Quanta Lite®, INOVA	20 AU/mL	Não informa. Indivíduos com suspeita de DC e com Def. IgA fizeram biopsia e nova coleta de soro para dosagem de anti-DGP	Def. IgA	58/80	22/80	28	30	8	22
	ELISA GAF-3X, Euroimmun®	25 RU/mL					35	23	1	22

6.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Todos os estudos primários eram observacionais (transversal, coorte retrospectivo e caso-controle diagnóstico) e a maioria não foi delineada para medir o desempenho do teste, ou a acurácia diagnóstica em termos de sensibilidade e especificidade para a população de interesse desta revisão. Outro fator relevante é que os estudos primários incluídos neste relatório apresentaram uma grande desproporção entre indivíduos com e sem doença celíaca na amostra.

Por meio da ferramenta QUADAS-2, os estudos incluídos foram associados à qualidade metodológica moderada, mas com alto comprometimento no item seleção de pacientes, conferindo alto risco de viés de seleção. Apenas no estudo de Barbato *et. al.* (2011) (16) não foi observado risco de viés no domínio “seleção de pacientes”. Para os domínios “teste índice” e “padrão de referência”, a maioria dos estudos não foi clara quanto ao risco de viés, sendo classificados como “incerto”. Em relação à aplicabilidade, os trabalhos incluídos se assemelharam à questão de pesquisa da revisão, considerando a população, exames e condição-alvo, e não houve a identificação de viés (Figuras 2 e 3).

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Barbato et al. 2011	+	?	?	+	+	+	+
Mubarak et al. 2011	?	?	+	+	+	+	+
Oyaert et al. 2015	-	?	?	+	+	+	+
Tonutti et al. 2009	-	?	?	?	+	+	+
Villalta et al. 2009	-	+	+	+	+	+	+
Wang et al. 2014	-	?	?	+	+	+	+
Wolf et al. 2014	-	+	+	-	+	+	+

- High ? Unclear + Low

Figura 2. Detalhamento dos riscos de viés e de aplicabilidade dos testes de cada estudo primário incluído no parecer, segundo o instrumento QUADAS-2.

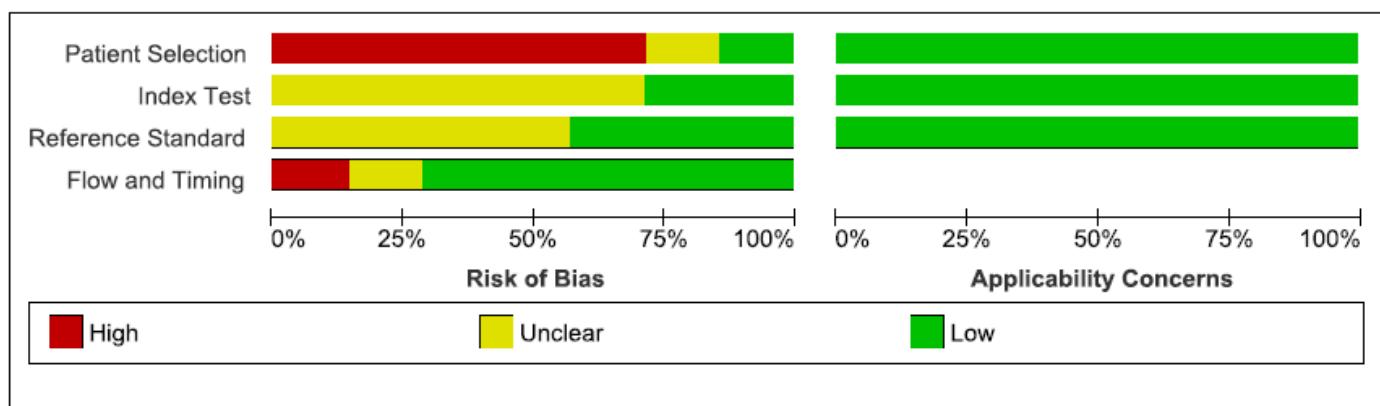


Figura 3. Resumo e gráfico do risco de viés dos estudos incluídos.

6.4 Síntese dos resultados

Sensibilidade e especificidade

Para os desfechos de sensibilidade e especificidade foram conduzidas meta-analises com os estudos identificados para cada um dos dois subgrupos de interesse. Cinco estudos foram incluídos para a população de indivíduos com deficiência de IgA (Oyaert *et. al.*, 2015(17); Olen *et. al.*, 2012(21); Villalta *et. al.*, 2010(22); Wang *et. al.*, 2014(18); Wolf *et. al.*, 2014(19)), sendo que no estudo conduzido por Wang *et. al.* (2014) (18) utilizaram-se dois kits diagnósticos diferentes e, portanto, há resultados para seis testes diferentes (**Figura 4**).

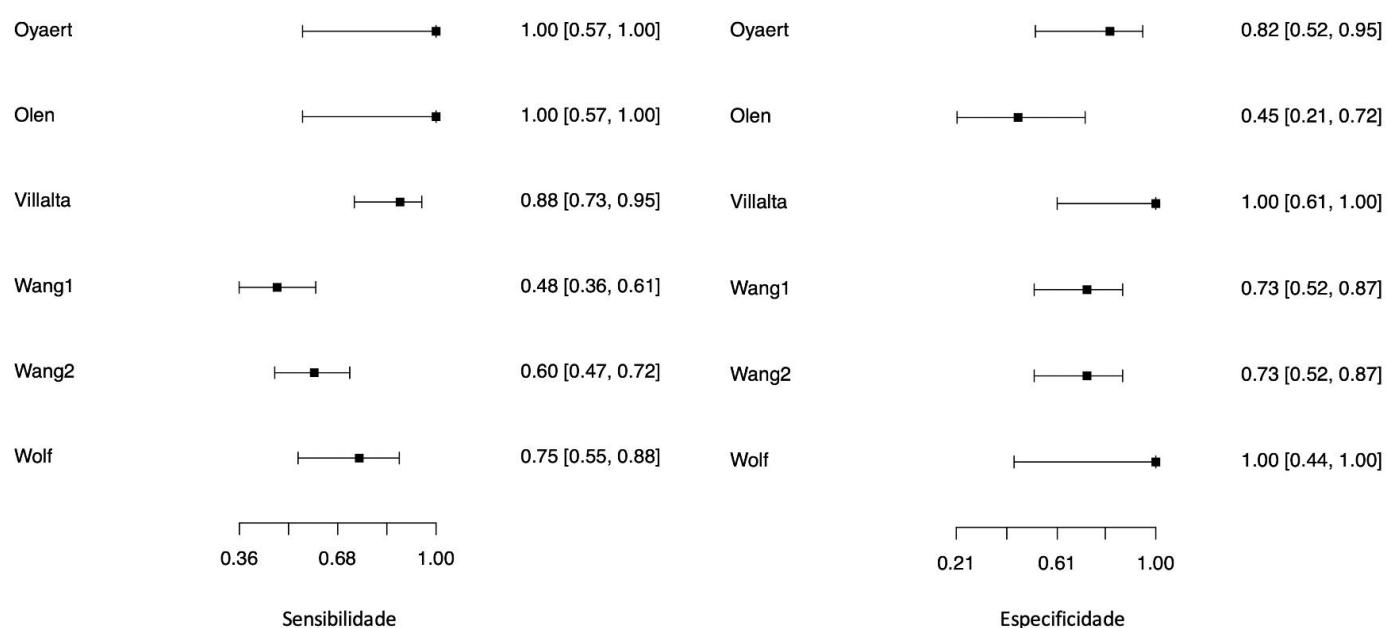
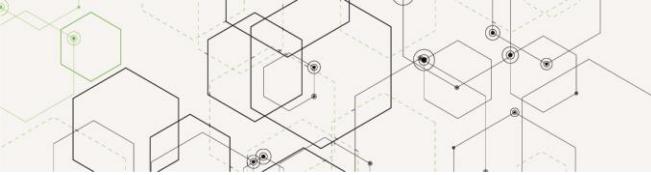


Figura 4. Forest Plot descrevendo a sensibilidade e a especificidade combinada do teste anti-gliadina deaminada IgG, com os respectivos IC de 95%, para diagnóstico de DC, em estudos com indivíduos com deficiência de IgA.

Neste subgrupo, a sensibilidade combinada foi de 76,7% (IC 95%: 54,7% a 90,0%) e a especificidade de 73,3% (IC 95%: 60,6% a 83,0%), conforme mostrado na curva *summary receiver operating characteristic* (SROC) (**Figura 5**). A taxa de falsos positivos global correspondeu a 26,7% (IC 95%: 17,0% a 39,4%).

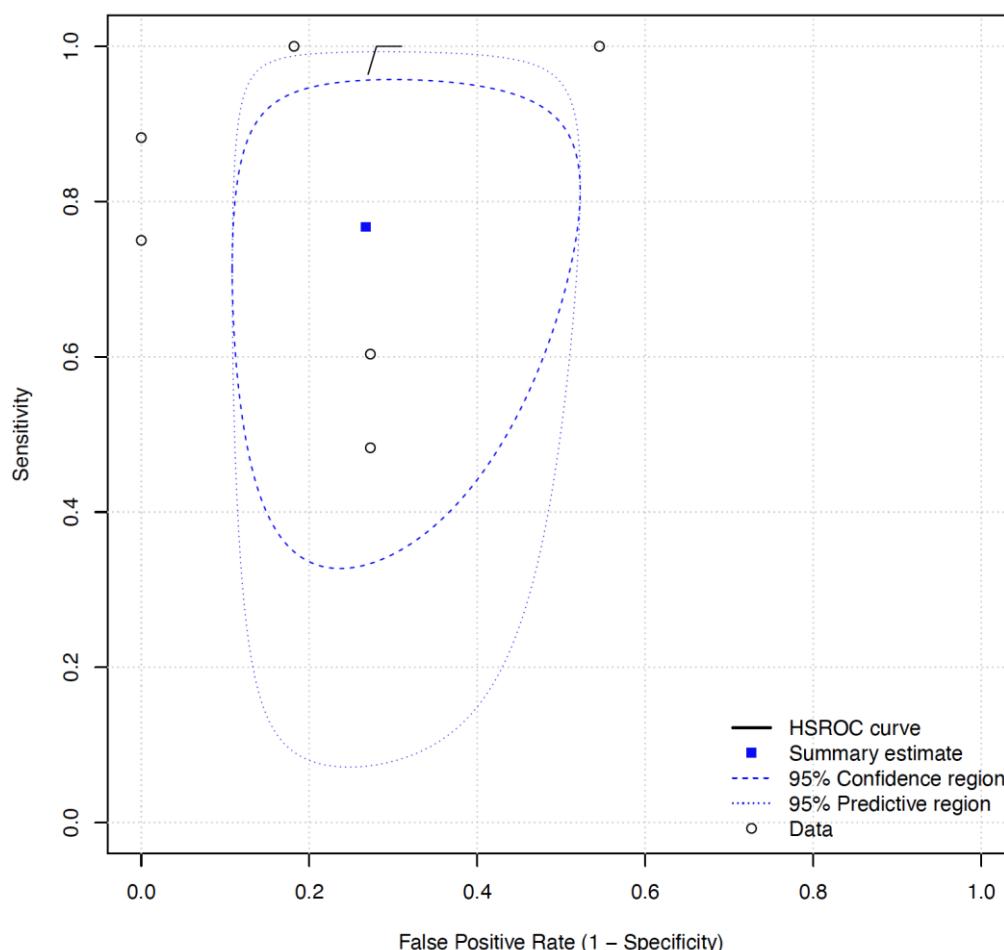


Figura 5. Curva SROC obtida na meta-análise com efeitos randômicos acerca da acurácia do teste anti-gliadina deaminada IgG para o diagnóstico de DC em indivíduos com deficiência de IgA.

Para o grupo de crianças menores de dois anos, cinco estudos foram incluídos na meta-análise (Oyaert *et al.*, 2015(17); Barbatto *et al.*, 2011(16); Olen *et al.*, 2012(21); Mubarack *et al.*, 2011(20); Wolf *et al.*, 2014(19)). Da mesma forma que foi descrito acima, no estudo do grupo de Oyaert, 2015(17) utilizaram-se dois kits diferentes para aferir a acurácia da anti-gliadina deaminada IgG. (**Figura 6**).

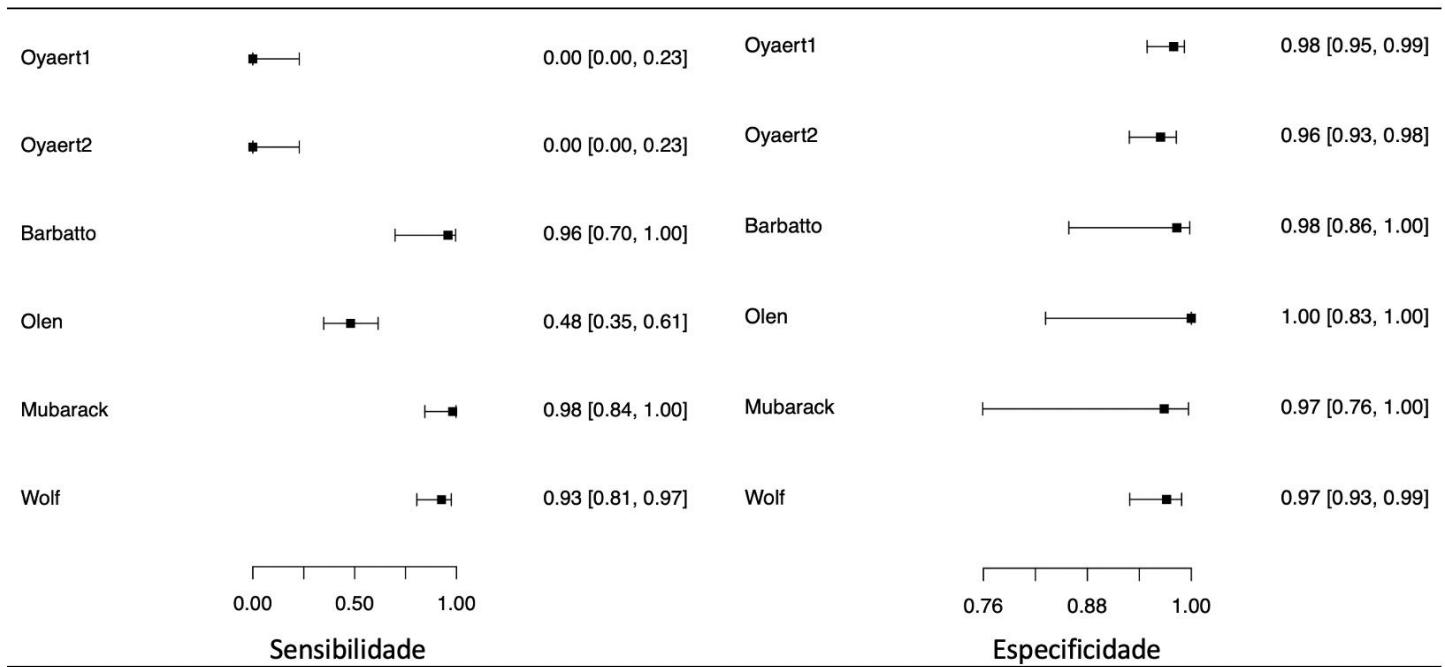


Figura 6. Forest plots descrevendo a sensibilidade e a especificidade combinada do teste anti-gliadina deaminada IgG, com os respectivos IC 95%, para diagnóstico de DC, em estudos com crianças menores de dois anos.

Neste subgrupo, a sensibilidade agrupada foi de 48,5% (IC 95%: 2,3% a 97,4%) e a especificidade de 97,8% (IC 95%: 95,6% a 98,9%), conforme apresentado na curva SROC (**Figura 7**). Observou-se que os dois kits diagnósticos utilizados no estudo conduzido por Oyart *et al.* (2015) (17) não foram capazes de identificar nenhuma das crianças com DC da amostra estudada. Em geral, os estudos apresentaram boa sensibilidade.

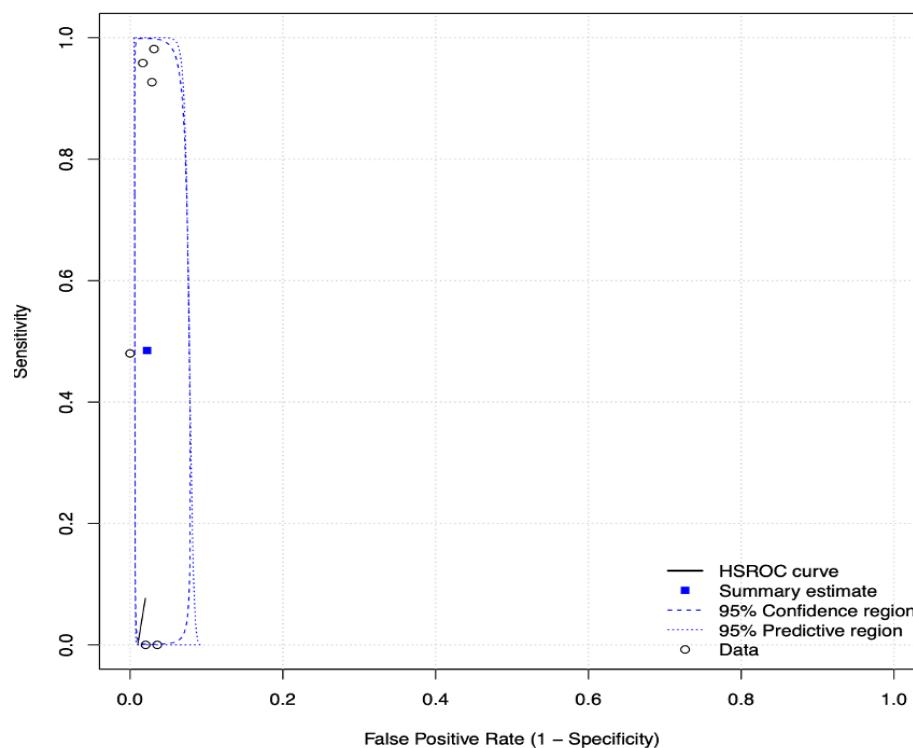


Figura 7: Curva SROC obtida na meta-análise com efeitos randômicos acerca da acurácia do teste anti-gliadina deaminada IgG para o diagnóstico de DC em crianças menores de dois anos.

Ao realizar a meta-análise de dois estudos, em que foram utilizados três diferentes kits diagnósticos do teste anti-gliadina deaminada IgG em crianças menores de dois anos, definindo como ponte de corte para diagnóstico o valor de dez vezes o ponto de corte pré-estabelecido pelo fabricante, observou-se uma melhora acentuada da especificidade (**Figura 8**). De fato, observou-se sensibilidade combinada de 76,5% (IC de 95%: 65,0% a 85,1%) e especificidade de 100,0% (IC de 95%: 0,0% a 100,0%).

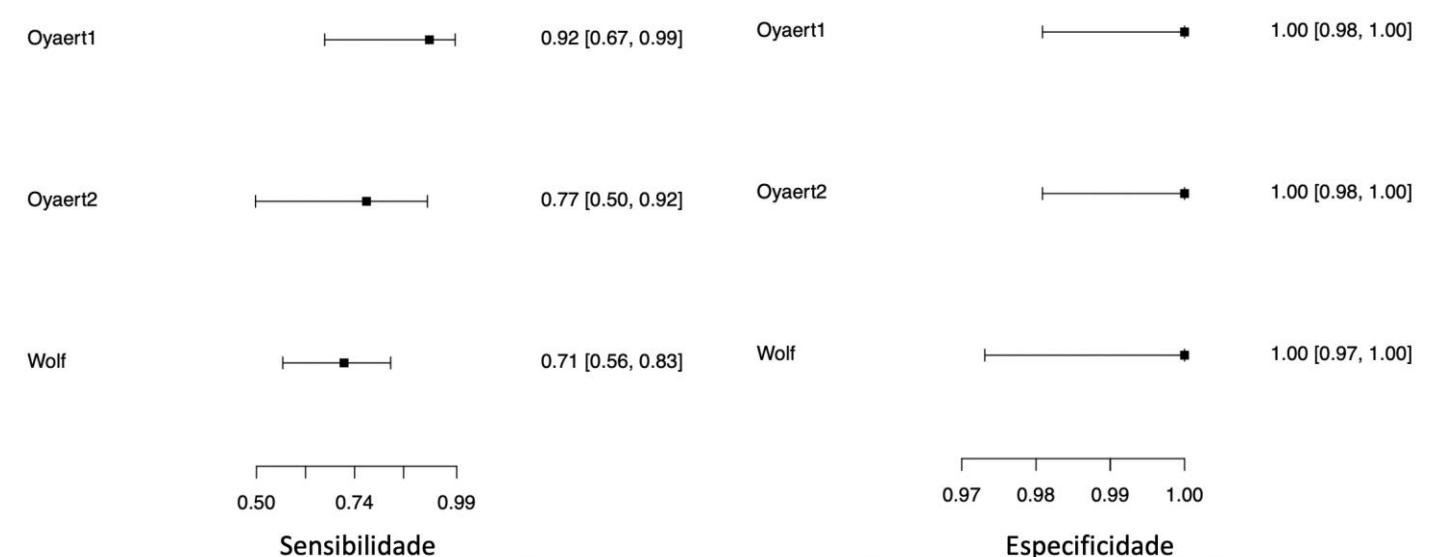
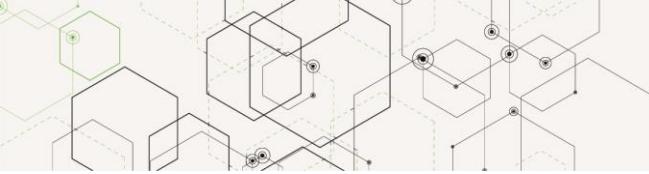


Figura 8: Forest Plot descrevendo a sensibilidade e a especificidade combinada do teste anti-gliadina deaminada IgG, com os respectivos IC 95%, para diagnóstico de DC, em estudos com crianças menores de dois anos, considerando o ponto de corte em $\geq 10x$ o preconizado.

6.5 Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a qualidade da evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (4). Para tanto foram considerados os resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade para os diferentes subgrupos: crianças menores de dois anos e pessoas com deficiência de IgA de qualquer idade.

A qualidade geral do conjunto das evidências foi muito baixa para os todos desfechos avaliados, em ambos os subgrupos (**Quadro 7 e 8**).



Quadro 7. Avaliação da qualidade geral da evidência dos estudos incluídos para análise do subgrupo de crianças menores de dois anos, por meio do GRADE.

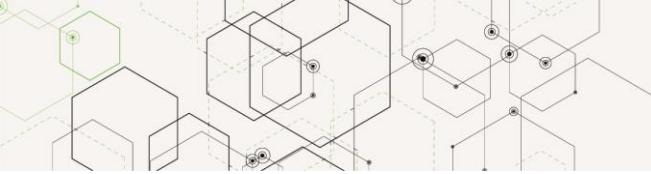
Pergunta: Deve-se usar anti-gliadina deaminada IgG para diagnosticar doença celíaca em crianças menores de dois anos de idade?

Sensibilidade combinada	0,48 (IC de 95%: 0,23 para 0,97)
Especificidade combinada	0,97 (IC de 95%: 0,95 para 0,98)

Desfecho	Nº dos estudos/ Nº de pacientes	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza das evidências					Efeito por 1.000 pacientes testados			Teste de Acurácia
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 0.4%	Probabilidade pré-teste de 3.1%	Probabilidade pré- teste de 6.2%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)	5 estudos 116 pacientes	Estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	muito grave ^b	muito grave ^c	nenhum	2 (1 a 4)	15 (7 a 30)	30 (14 a 60)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)								2 (0 a 3)	16 (1 a 24)	32 (2 a 48)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	5 estudos 425 pacientes	Estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	muito grave ^b	muito grave ^c	nenhum	966 (946 a 976)	940 (921 a 950)	910 (891 a 919)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)								30 (20 a 50)	29 (19 a 48)	28 (19 a 47)	

Explicações:

- a. Presença de alto risco de viés ou viés incerto nos estudos (grande desproporção entre indivíduos com e sem DC na maioria dos estudos e alto comprometimento no item seleção de pacientes)
- b. Pouca sobreposição dos intervalos de confiança
- c. Intervalos de confiança amplos em relação a magnitude do efeito



Quadro 8. Avaliação da qualidade geral da evidência dos estudos incluídos para análise do subgrupo de pessoas com deficiência de IgA, por meio do GRADE.

Pergunta: Deve-se usar anti-gliadina deaminada IgG para diagnosticar doença celíaca em pessoas com deficiência de IgA?

Sensibilidade	0,77 (IC 95% 0,55 a 0,90)
Especificidade	0,73 (IC 95% 0,61 a 0,83)

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza das evidências					Efeito por 1.000 pacientes testados			Teste de Acurácia
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 1%	Probabilidade pré-teste de 0%	Probabilidade pré-teste de 0%	
Verdadeiros-positivos (pacientes com doença celíaca)	5 estudos 121 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	muito grave ^c	nenhum	7 (5 para 9)	0 (0 para 0)	0 (0 para 0)	⊕⊕ MUITO BAIXA
Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo doença celíaca)			grave ^a	não grave	grave ^b	muito grave ^c		3 (1 para 5)	0 (0 para 0)	0 (0 para 0)	
Verdadeiros-negativos (pacientes sem doença celíaca)	5 estudos 459 pacientes	estudos de coorte e caso-controle	grave ^a	não grave	grave ^b	muito grave ^c	nenhum	812 (634 para 911)	820 (640 para 920)	820 (640 para 920)	⊕⊕ MUITO BAIXA
Falsos-positivos (Pacientes com doença celíaca incorretamente classificados)			grave ^a	não grave	grave ^b	muito grave ^c		178 (79 para 356)	180 (80 para 360)	180 (80 para 360)	

Explicações:

a. Presença de alto risco de viés ou viés incerto (grande desproporção entre indivíduos com e sem DC na maioria dos estudos e alto comprometimento no item seleção de pacientes)

b. Pouca sobreposição do intervalo de confiança

c. Amplo intervalo de confiança

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo os resultados das meta-análises apresentadas neste relatório, para as análises da acurácia obtidas por meio da sensibilidade e especificidades combinadas, destaca-se a boa especificidade do teste anti-gliadina deaminada IgG em crianças menores de dois anos, utilizando o ponto de corte determinado pelo fabricante (97,8%; IC95% 95,6% - 98,9%). Neste caso, considerando uma prevalência de 0,4% (população brasileira de um a 14 anos) para cada 100 crianças avaliadas, poderão ter 966 verdadeiros negativos, variando de 946 a 976/1000. Já a especificidade combinada foi máxima (100,0%; IC95%:0,0 - 100,0%), potencializando o valor preditivo negativo do teste aDGP-IgG neste grupo populacional.

A adição do teste anti-gliadina deaminada IgG pode melhorar a acurácia diagnóstica da detecção de DC em crianças menores de dois anos de idade. Dessa forma, o teste anti-gliadina deaminada IgG em crianças menores de dois anos poderia ser utilizado para triagem dada a alta especificidade, possibilitando que crianças com testes positivos fossem encaminhados para a confirmação através de EAD e biópsia.

Contudo, os achados devem ser interpretados com cautela, uma vez que os estudos primários incluídos foram considerados de qualidade metodológica baixa e muito baixa qualidade da evidência. As principais limitações deste PTC estão relacionadas ao alto risco de viés dos estudos e a certeza muito baixa nos resultados, principalmente no que diz respeito à imprecisão. Os estudos incluídos neste relatório não apresentam uma uniformidade quanto ao critério diagnóstico da DC.

Embora os estudos finais tenham sido selecionados por meio de uma busca estruturada em bancos de dados confiáveis, pode ter havido uma barreira linguística uma vez que foram revisados apenas estudos na língua inglesa. Como limitações deste PTC destacam-se também a possibilidade de estudos não terem sido recuperados, como é inerente a toda busca por estudos. Entretanto, em busca manual nenhum outro estudo elegível foi identificado.

8. REFERÊNCIAS

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev [Internet]*. 2016;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
2. 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. *Annals of Internal Medicine*. 2011.
3. 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 Sep;358:j4008.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
5. Agardh D, Matthias T, Wusterhausen P, Neidhöfer S, Heller A, Lerner A. Antibodies against neo-epitope of microbial and human transglutaminase complexes as biomarkers of childhood celiac disease. *Clin Exp Immunol*. 2020 Mar;199(3):294–302.
6. Anbardar MH, Haghghi FG, Honar N, Zahmatkeshan M. Diagnostic Value of Immunoglobulin G Anti-Deamidated Gliadin Peptide Antibody for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease: A Study from Shiraz, Iran. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2022 Jul;25(4):312–20.
7. Thompson G, Grover Z, Loh R, Mews C, Ravikumara M, Jevon G, et al. Assessment of European Society of Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) guidelines in an Australian paediatric population. *Pathology*. 2020 Aug;52(5):568–75.
8. Cabo Del Riego JM, Núñez Iglesias MJ, García-Plata González C, Paz Carreira J, Álvarez Fernández T, Dorado Díaz A, et al. Evaluation of Celiac Disease by Minimally Invasive Biomarkers in a Spanish Pediatric Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr;19(9).
9. Catassi GN, Pulvirenti A, Monachesi C, Catassi C, Lionetti E. Diagnostic Accuracy of IgA Anti-Transglutaminase and IgG Anti-Deamidated Gliadin for Diagnosis of Celiac Disease in Children under Two Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Dec;14(1).
10. Diós Á, Srinivasan B, Gyimesi J, Werkstetter K, Valenta R, Koletzko S, et al. Changes in Non-Deamidated versus Deamidated Epitope Targeting and Disease Prediction during the Antibody Response to Gliadin and Transglutaminase of Infants at Risk for Celiac Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb;23(5).
11. Kvamme J-M, Sørbye S, Florholmen J, Halstensen TS. Population-based screening for celiac disease reveals that the majority of patients are undiagnosed and improve on a gluten-free diet. *Sci Rep*. 2022 Jul;12(1):12647.
12. Ruuskanen AT, Luostarinen L, Huhtala H, Valve R, Kaukinen K. Clinical Relevance of Anti-Gliadin Seropositivity in the Ageing Population: A Long-term Follow-up Study. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2022 Mar;31(1):11–7.

13. Saadah OI, Alamri AM, Al-Mughales JA. Deamidated gliadin peptide and tissue transglutaminase antibodies in children with coeliac disease: A correlation study. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol.* 2020 Sep;21(3):174–8.
14. Samer Nema Yassen Alkemawy¹ SNHA. Serological Tests Assessment in Patients Suspected to have Celiac Disease Attending the Gastroenterology and Hepatology Teaching Hospital in Baghdad. *Med Leg Updat.* 2021 Jan;21(1 SE-Articles):904–11.
15. Schiepatti A, Rej A, Maimaris S, Cross SS, Porta P, Aziz I, et al. Clinical classification and long-term outcomes of seronegative coeliac disease: a 20-year multicentre follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Nov;54(10):1278–89.
16. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis.* 2011;43(6):465–9.
17. Oyaert M, Vermeersch P, De Hertogh G, Hiele M, Vandepitte N, Hoffman I, et al. Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(10):1537–46.
18. Wang N, Truedsson L, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Mincheva-Nilsson L, et al. Serological assessment for celiac disease in IgA deficient adults. *PLoS One.* 2014;9(4):1–9.
19. Wolf J, Hasenclever D, Petroff D, Richter T, Uhlig HH, Laaß MW, et al. Antibodies in the diagnosis of coeliac disease: A biopsy-controlled, international, multicentre study of 376 children with coeliac disease and 695 controls. *PLoS One.* 2014;9(5):1–8.
20. Mubarak A, Gmelig-Meyling F, Wolters V, Ten Kate F, Houwen R. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age. *Apmis.* 2011;119(12):894–900.
21. Olen O, Gudjónsdóttir AH, Browaldh L, Hessami M, Elvin K, Liedberg AS, et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(6):695–700.
22. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem.* 2010;56:464–8.

ANEXO 2 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de custo-efetividade

Teste anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos

Brasília – DF
Setembro/ 2022

1 APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à utilização do teste anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em pacientes de todas as idades com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta avaliação econômica foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade do teste anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca.

2 CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse na declaração dos envolvidos na elaboração da presente avaliação econômica.

3 INTRODUÇÃO

O modelo proposto foi elaborado conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde na perspectiva do SUS (1). Com a finalidade de aumentar a transparência desta avaliação econômica, os principais aspectos dos estudos incluídos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (2).

O modelo foi criado para avaliar a custo-efetividade de diferentes estratégias de utilização do teste de anti-gliadina deaminada IgG em comparação ao padrão de diagnóstico atualmente disponível no SUS (endoscopia digestiva alta [EDA] com biópsia duodenal) para dois grupos populacionais específicos. As características gerais da presente avaliação econômica podem ser vistas no **Quadro 1**.

É possível pensar em duas estratégias de incorporação do teste de anti-gliadina deaminada IgG, isto é, em substituição à estratégia de EDA+biópsia, ou em adição à estratégia existente. Então, provavelmente o paciente já terá sido submetido à dosagem de IgA para detectar deficiência. Em caso de sintomatologia consistente com doença celíaca (DC), então os próximos passos seriam o teste de anti-gliadina deaminada IgG, e, em caso de positividade, EDA e biópsia.

Quadro 1: Características da árvore de decisão utilizada como modelo econômico no estudo de custo-efetividade.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
Antecedentes e objetivos	A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune crônica do intestino delgado caracterizada por sensibilidade permanente ao glúten. A prevalência global é de aproximadamente 1%. No Brasil, essa prevalência é de cerca de 0,54% em crianças (1-14 anos). A sorologia associada à biópsia duodenal é padrão ouro para o diagnóstico em adultos, mas a biópsia é geralmente evitada na prática pediátrica por ser um procedimento invasivo e potencialmente de alto risco. Os testes sorológicos para detectar anticorpos IgA são comumente utilizados, porém indivíduos com deficiência de IgA não podem ser diagnosticados/rastreados por esses testes, justamente porque apresentam déficit na síntese de todas as imunoglobulinas do tipo A. Uma alternativa para esses indivíduos, bem como para os menores de 02 anos de idade, é a dosagem sérica dos anticorpos IgG, como o teste anti-gliadina deaminada IgG (IgG aDGP).
População-alvo	Grupo 1) Crianças menores de dois anos de idade Grupo 2) Indivíduos de todas as idades com deficiência de IgA
Perspectiva de análise	SUS
Comparadores	Endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia duodenal e dosagem de teste anti-gliadina deaminada IgG

Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas da efetividade	Biópsia evitada
Estimativas de custos	Custos médicos e não médicos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Determinística univariada
Pressupostos	As possibilidades de acesso aos exames são idênticas entre os grupos

4. MÉTODOS

4.1 População

Para a presente análise econômica foram considerados pessoas de todas as idades com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos.

4.2 Intervenção e comparadores

Nesta análise econômica considerou-se o teste de anti-gliadina deaminada IgG comparado à endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia duodenal, sendo a última disponibilizada no SUS para diagnóstico da doença celíaca. Nos modelos foi considerada a utilização isolada destes dois testes e a realização de ambas as estratégias. Dessa forma, seriam possíveis duas estratégias: de usar o teste de anti-gliadina deaminada IgG em substituição à estratégia atual e em adição à estratégia atual. Nesse último caso, primeiramente, o indivíduo seria submetido à sorologia, que se for positiva, seria uma indicação para EDA seguida de biópsia. Cada uma das estratégias foi testada de acordo com a sensibilidade e especificidade para diagnosticar DC.

4.3 Desfechos – medidas de efetividade

Na presente avaliação econômica considerou-se como medida de efetividade o número de biópsias evitadas a partir da realização do teste de anti-gliadina deaminada IgG.

4.4 Modelo escolhido

Foi utilizada a árvore de decisão para a realização do modelo. É possível utilizar a árvore de decisão para modelos econômicos sobre testes diagnósticos, pela facilidade, lógica e possibilidade de mostrar todos os caminhos possíveis. Na presente análise, consideram-se três estratégias: a nova estratégia substituindo a antiga ou em adição à antiga e a antiga estratégia, presente no SUS. A abordagem do modelo é baseada no teste, isto é, o teste diagnóstico é realizado primeiramente, sem conhecimento prévio de quem tem a doença ou não. Essa modelagem simula o que acontece na prática clínica (7). Considerando as diferenças entre as subpopulações, tanto no que diz respeito às características clínicas e em relação à acurácia dos testes, foram construídas duas árvores (**Figuras 1 e 2**).

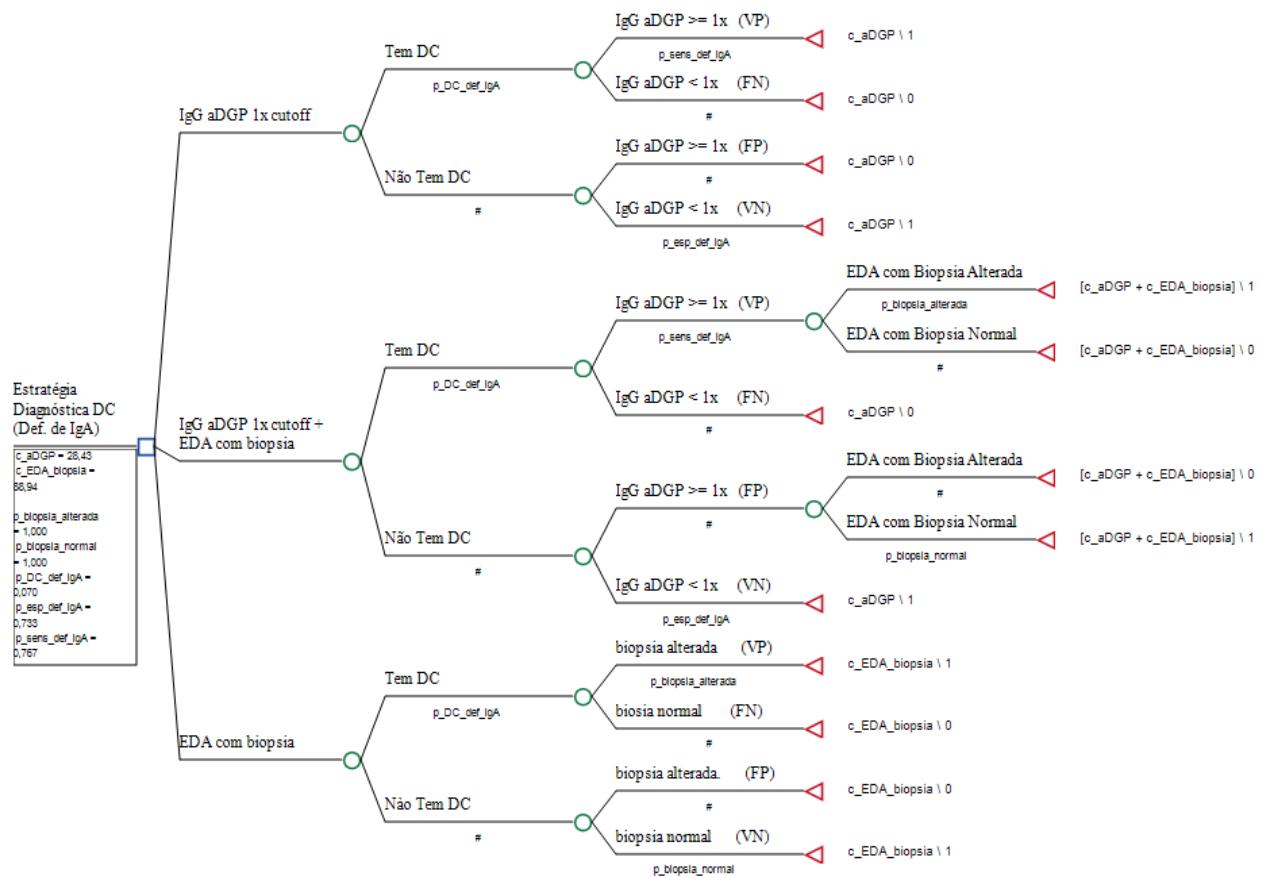


Figura 1: Árvore de decisão utilizada para avaliar as estratégias de dosagem isolada de IgG aDGP (1x) e combinada à realização de biópsia duodenal comparado à EDA com biópsia duodenal isolada, em indivíduos com deficiência de IgA.

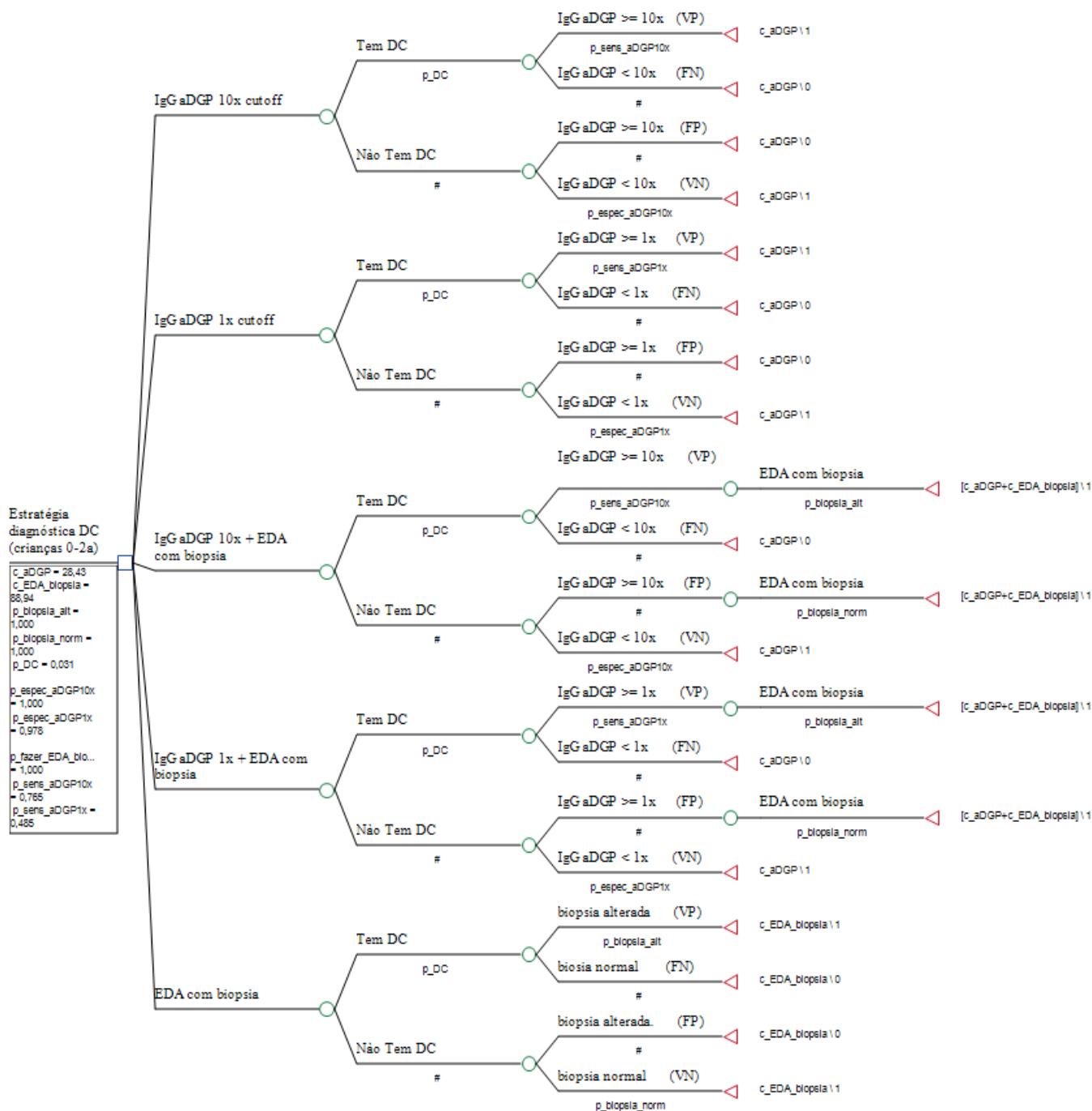


Figura 2. Árvore de decisão utilizada para avaliar duas estratégias diagnósticas, dosagem isolada de IgG aDGP (1x e 10x ponto de corte) e combinada à realização de biópsia duodenal, comparando-as com a biópsia duodenal isolada, em crianças menores de dois anos de idade.

4.5 Horizonte temporal

Para a presente análise foi considerado o horizonte temporal de um ano.

4.6 Taxa de desconto

Não se aplica, considerando o horizonte temporal de um ano (1).

4.7 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

4.8 Limiar de disposição a pagar

Não foi utilizado limiar de disposição a pagar, uma vez que não há definição oficial pelo Ministério da Saúde.

4.9 Custos

Na presente análise, foram considerados os preços dos kits diagnósticos anti-gliadina deaminada IgG extraídos do Banco de Preços em Saúde (8), referentes aos processos licitatórios do ano de 2019, correspondendo aos processos do início do ano de 2020. Para o custo da EDA com biópsia duodenal, foram considerados os valores dos respectivos procedimentos disponibilizados no sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Os custos dos exames podem ser vistos no **Quadro 2**.

Quadro 2. Custos dos testes anti-gliadina deaminada IgG e dos procedimentos realizados no SUS.

Teste	Custo unitário	Fonte
<i>Exames diagnósticos realizados no SUS</i>		
02.09.01.003-7 - ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA	R\$ 48,16	Sigtap
02.03.02.003-0 - EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRURGICA OU POR BIOPSIA (EXCETO COLO UTERINO E MAMA)	R\$ 40,78	Sigtap
<i>Somatório</i>		
Exames atualmente disponibilizados pelo SUS para diagnóstico de doença celíaca (esofagogastroduodenoscopia + biópsia)	R\$ 88,94	Cálculo

Teste	Custo unitário	Fonte
Testes diagnósticos anti-gliadina IgG		
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 7, TIPO:CONJUNTO COMPLETO PARA AUTOMAÇÃO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTICORPO ANTI-GLIADINA IGG, MÉTODO:FEIA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0447478)	R\$ 22,90	BPS/SIASG ^{1,2}
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 1, TIPO:CONJUNTO COMPLETO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTI GLIADINA IGG, MÉTODO:ELISA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0436794)	R\$ 33,96	BPS/SIASG ^{1,3}
Custo teste antigliadina (independente de método – média FEIA e ELISA)	R\$ 28,43	Cálculo

¹Consulta realizada para o período de 01/02/2020 a 30/07/2021. ²Menor valor de compra pública na modalidade pregão em 03/03/2020 pelo Hospital Universitário da UFRJ; ³Menor valor de compra pública na modalidade pregão em 05/02/2020 pelo Governo do Estado do Ceará.

4.10 Análise de sensibilidade

Com o intuito de compreender o impacto das incertezas sobre os resultados obtidos no caso base, foram feitas análises de sensibilidade variando os custos dos exames considerados no presente estudo, a prevalência de doença celíaca e os valores de sensibilidade e especificidade. Para prevalência de doença celíaca, foi considerado o intervalo reportado pelo *Medical Advisory Secretariat* de Ontario (4); para sensibilidade e especificidade, foram considerados os limites superiores e inferiores dos intervalos de confiança de 95% obtidos na meta-análise apresentada no **Anexo 1**; no que se refere aos custos, foram consideradas variações de 25% acima e abaixo dos valores adotados para o caso base. Os parâmetros utilizados no modelo, tanto para o caso-base quanto para as análises de sensibilidade podem ser vistos no **Quadro 3** para indivíduos de todas as idades com deficiência de IgA e no **Quadro 4** para crianças menores de dois anos.

Quadro 3. Parâmetros utilizados no modelo de avaliação econômica para indivíduos com deficiência de IgA.

Parâmetro	Caso-Base	Mínimo	Máximo	Fonte
Prevalência DC (Def.IgA)	7,0%	4,2%	9,8%	<i>Medical Advisory Secretariat</i> de Ontario (4)
Sensibilidade IgG aDGP (1x cutoff)	76,7%	54,7%	90,0%	Meta-análise
Especificidade IgG aDGP (1x cutoff)	73,3%	60,6%	83,0%	Meta-análise
Custo teste IgG aDGP (média)	R\$ 28,43	R\$ 21,32	R\$ 35,53	BPS ($\pm 25\%$, Premissa)
Custo EDA + biópsia	R\$ 88,94	R\$ 66,70	R\$ 111,05	SIGTAP ($\pm 25\%$, Premissa)

Quadro 4. Parâmetros utilizados no modelo de avaliação econômica para crianças menores de dois anos.

Parâmetro	Caso-Base	Mínimo	Máximo	Fonte
Prevalência DC (Def.IgA)	3,1%	0,41%	6,2%	<i>Medical Advisory Secretariat</i> de Ontario (4)
Sensibilidade IgG aDGP (1x cutoff)	48,5%	2,3%	97,4%	Meta-análise

Sensibilidade IgG aDGP (10x cutoff)	76,5%	65,0%	85,1%	Meta-análise
Especificidade IgG aDGP (1x cutoff)	97,8%	95,6%	98,9%	Meta-análise
Especificidade IgG aDGP (10x cutoff)	100,0%	0,0%	100,0%	Meta-análise
Custo teste IgG aDGP (média)	R\$ 28,43	R\$ 21,32	R\$ 35,53	BPS ($\pm 25\%$, Premissa)
Custo EDA + biópsia	R\$ 88,94	R\$ 66,70	R\$ 111,05	SIGTAP ($\pm 25\%$, Premissa)

5 RESULTADOS

5.1 Caso-base

5.1.1 Indivíduos com deficiência de IgA

No caso-base para esta subpopulação, a estratégia menos onerosa é a de realização do teste anti-gliadina deaminada isoladamente, com custo de R\$ 28,43; além de ser também a opção menos efetiva das três consideradas. A realização de teste anti-gliadina deaminada associada à EDA com biópsia, comparada à anti-gliadina deaminada isolada resultaria em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 108,17 por biópsia evitada. Para a comparação entre anti-gliadina deaminada isolada e EDA com biópsia, a RCEI seria de R\$ 2.063,16 por biópsia evitada, considerando que, embora o primeiro teste tenha menor custo, a efetividade é inferior à apresentada pelo seu comparador. Os resultados, por estratégia, podem ser vistos no **Quadro 5** e na **Figura 3**.

Quadro 5. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica para indivíduos com deficiência de IgA.

Estratégia	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	Efetividade	Diferença de efetividade	Razão de custo-efetividade incremental
Anti-gliadina 1x	28,43	-	0,735	-	-
Anti-gliadina+ EDA + biópsia	55,29	26,86	0,984	0,248	108,17
EDA + biópsia	88,94	33,65	1,000	0,016	2.063,16

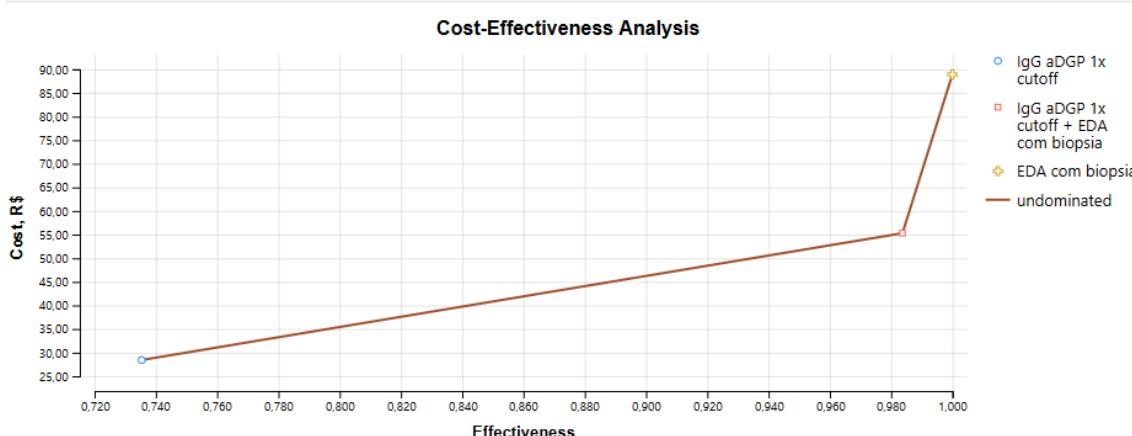


Figura 3: Curva de custo-efetividade gerada pela análise da árvore de decisão.

5.1.2 Crianças menores de dois anos

Para a subpopulação de crianças menores de dois anos, foram considerados dois pontos de corte para o teste de anti-gliadina deaminada, conforme reportados nos estudos em que o avaliaram. Neste conjunto de análises, a estratégia com teste de anti-gliadina deaminada ponto de corte 1x isolada (anti-gliadina1x) foi associada a um menor custo e menor efetividade. Considerando que não houve diferença de custo para o teste isolado, independentemente do ponto de corte utilizado, observou-se que a adoção do valor de corte mais elevado - anti-gliadina deaminada ponto de corte 10x isolada (anti-gliadina10x) - resulta em maior efetividade, sem custos adicionais (diferença de R\$ 0,03).

As demais estratégias foram comparadas na análise à anti-gliadina10x. As estratégias “anti-gliadina 1x + EDA + biópsia” e “anti-gliadina10x + EDA + biópsia” foram dominadas pela anti-gliadina10x, apresentando maior custo e efetividade igual ou inferior à anti-gliadina10x.

A estratégia EDA + biópsia não foi dominada pela anti-gliadina10x, apresentando maior custo (diferença de R\$ 60,51), maior efetividade (diferença de 0,007), resultando em uma RCEI de R\$ 8.306,11 por biópsia evitada. Os custos e efetividades de cada estratégia, bem como a RCEI das comparações, tendo por base o ‘teste anti-gliadina deaminada 10x’ podem ser vistos no **Quadro 6**.

Quadro 6. Razões de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica para crianças menores de dois anos.

Estratégia	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	Efetividade	Diferença de efetividade	Razão de custo-efetividade incremental
Anti-gliadina1x	28,43	-	0,963	-	-
Anti-gliadina10x	28,43	0,00	0,993	0,030	0,00
anti-gliadina10x + EDA + biópsia	30,54	2,11	0,993	0,030	0,00
anti-gliadina1x + EDA + biópsia	31,66	3,23	0,984	-0,009	-372,49
EDA + biópsia	88,94	60,51	1,000	0,007	8.306,11

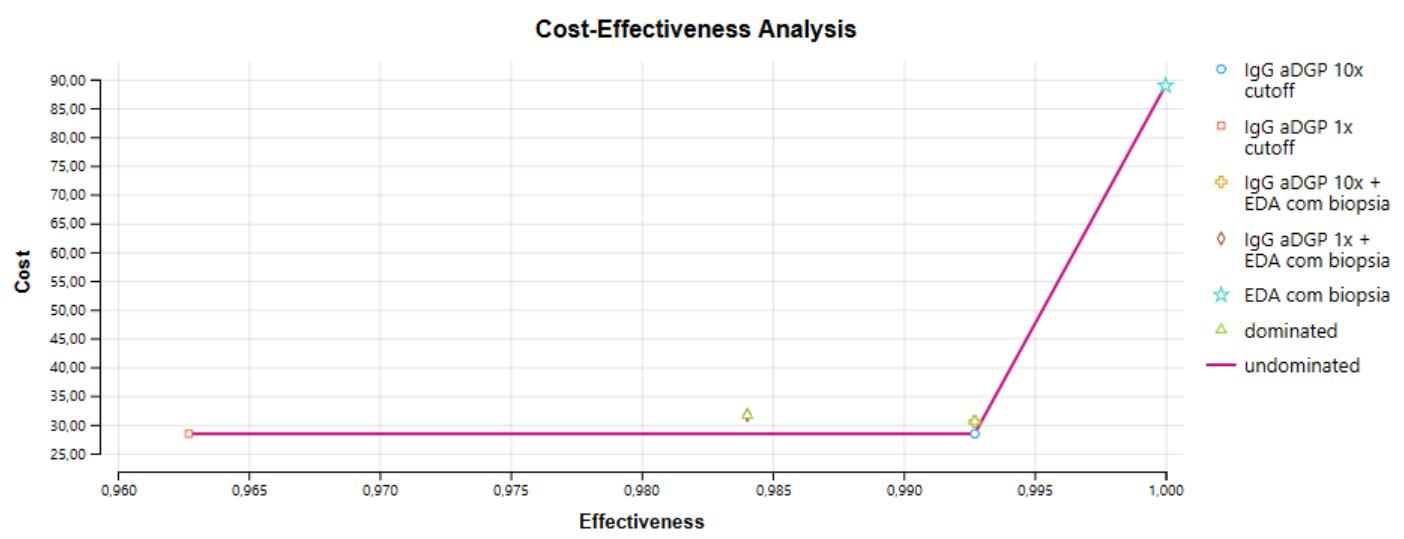
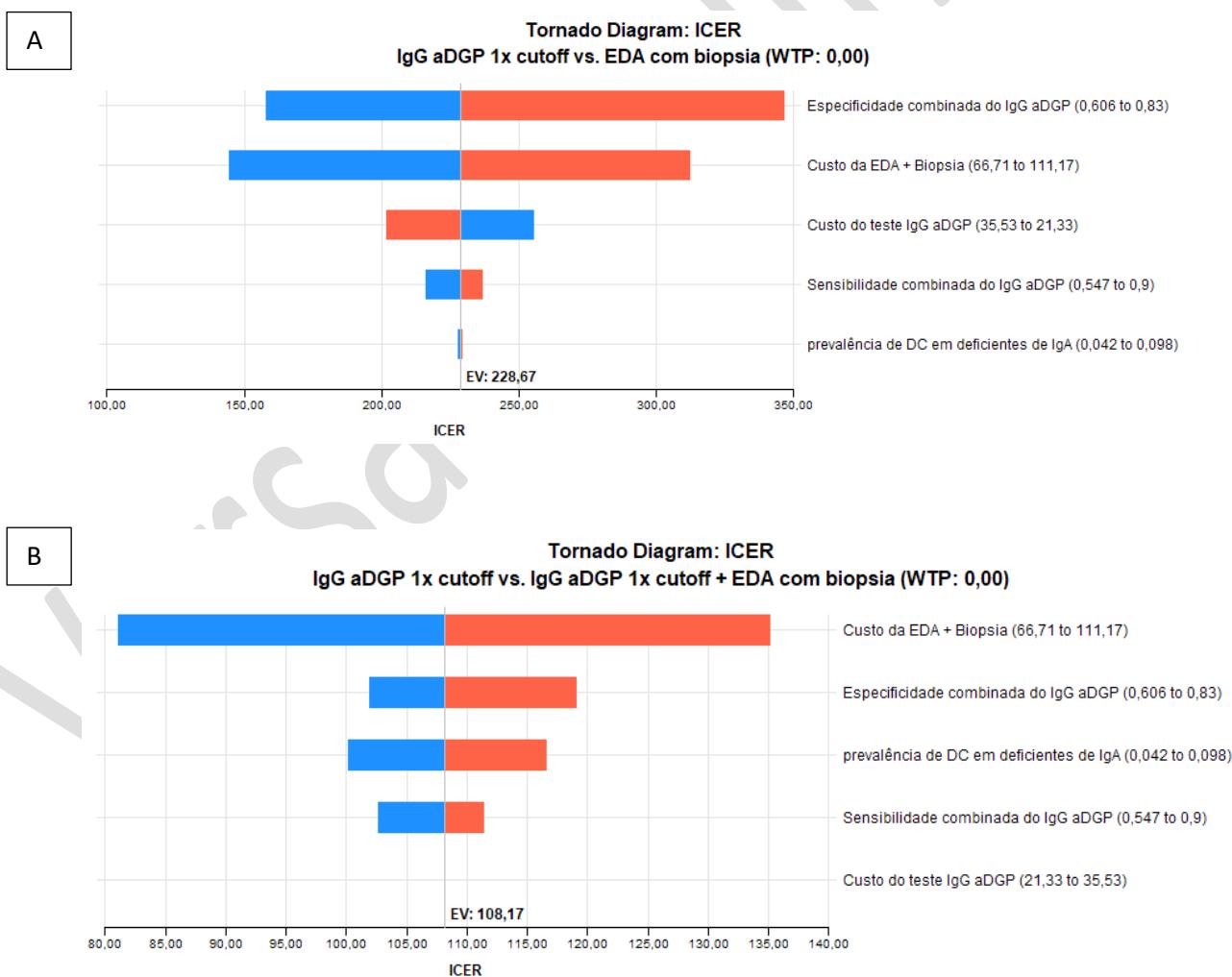


Figura 4: Curva de custo-efetividade gerada pela análise da árvore de decisão.

5.2 Análise de sensibilidade

5.2.1 Indivíduos com deficiência de IgA

Na análise de sensibilidade determinística univariada representada no diagrama de tornado, observou-se que, para a comparação entre o teste anti-gliadina deaminada e EDA + biópsia, os parâmetros associados a uma maior influência sobre a RCEI foram a especificidade do teste e o custo de EDA + biópsia (**Figura 5A**). Na comparação entre teste de anti-gliadina deaminada IgG versus os três testes em sequência, o custo dos testes EDA+biópsia foi a variável que mais influenciou o modelo (**Figura 5B**). Já para a comparação entre anti-gliadina deaminada + EDA + biópsia vs. EDA + biópsia, os parâmetros que mais influenciaram nos resultados foram sensibilidade da anti-gliadina deaminada, prevalência de doença celíaca e deficiência de IgA e custo de EDA + biópsia (**Figura 5C**).



C

Tornado Diagram: ICER
IgG aDGP 1x cutoff + EDA com biopsia vs. EDA com biopsia (WTP: 0,00)

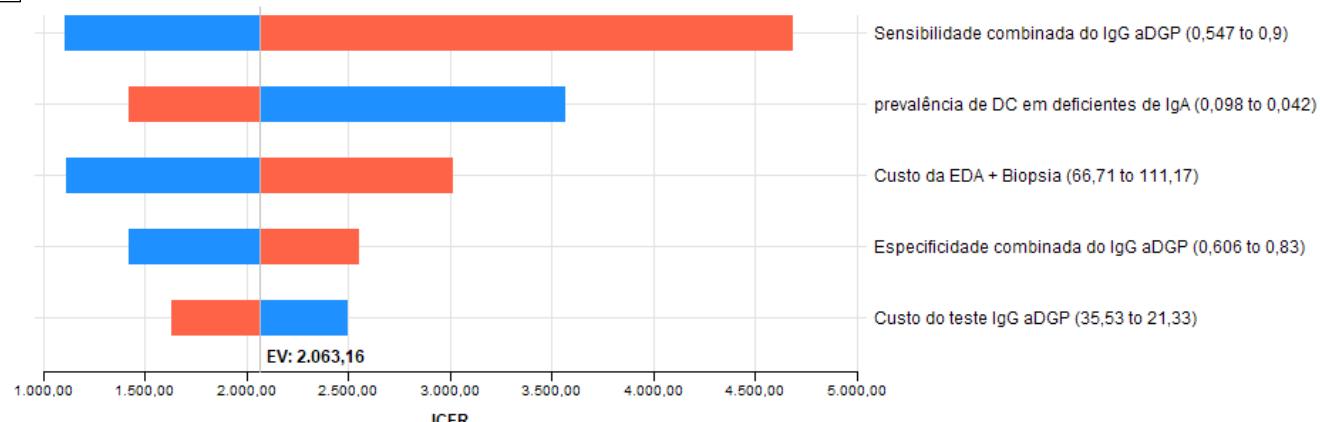


Figura 5. Diagrama de tornado das comparações entre o teste anti-gliadina deaminada vs. EDA + biópsia (A) e entre o teste anti-gliadina deaminada + EDA + biópsia vs. EDA + biópsia (B) em indivíduos com deficiência de IgA. **Legenda:** DC, doença celíaca; EDA, endoscopia digestiva alta; EV, valor esperado; ICER, razão de custo-efetividade incremental; IgA, imunoglobulina A; IgG aDGP, teste de anti-gliadina deaminada.

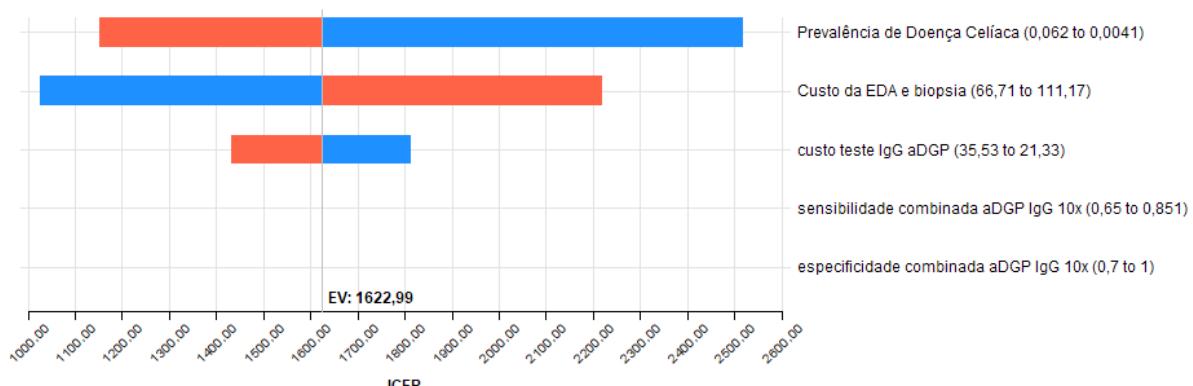
5.2.2 Crianças menores de dois anos

Para a comparação entre anti-gliadina deaminada 1x vs. EDA + biópsia, os parâmetros associados a uma maior influência sobre a RCEI foram a prevalência de doença celíaca e o custo de EDA + biópsia (**Figura 6A**). Já para a comparação entre anti-gliadina deaminada 1x + EDA + biópsia vs. EDA + biópsia, o parâmetro que mais influenciou no resultado foi a prevalência de doença celíaca (**Figura 6B**).

Para as análises nas quais se considerou a anti-gliadina deaminada com ponto de corte de 10x o recomendado pelo fabricante, o parâmetro que mais influenciou nos resultados foi a prevalência de doença celíaca, independentemente do teste ter sido utilizado isoladamente ou em combinação com EDA + biópsia (**Figura 6C e D**).



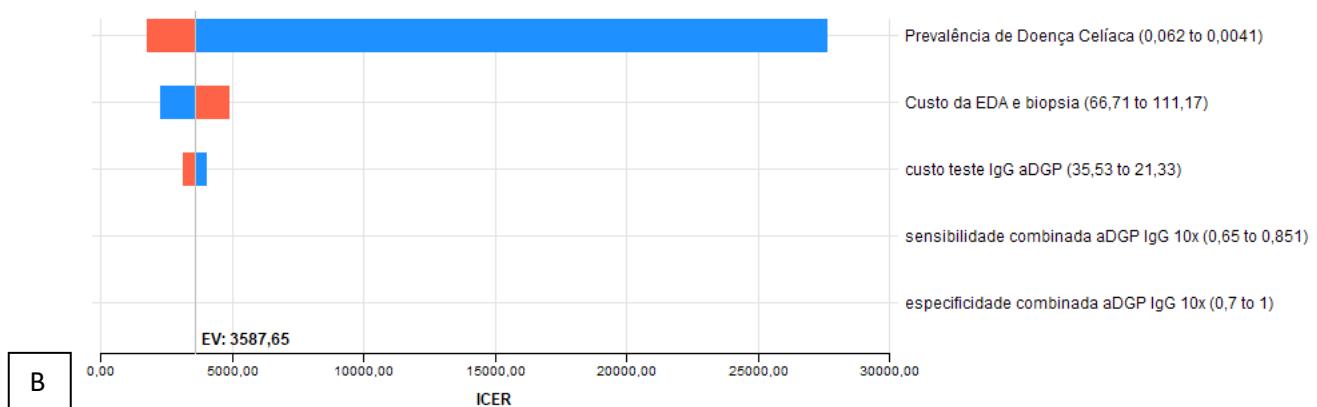
Tornado Diagram: ICER
IgG aDGP 1x cutoff vs. EDA com biopsia (WTP: 0,00)



A

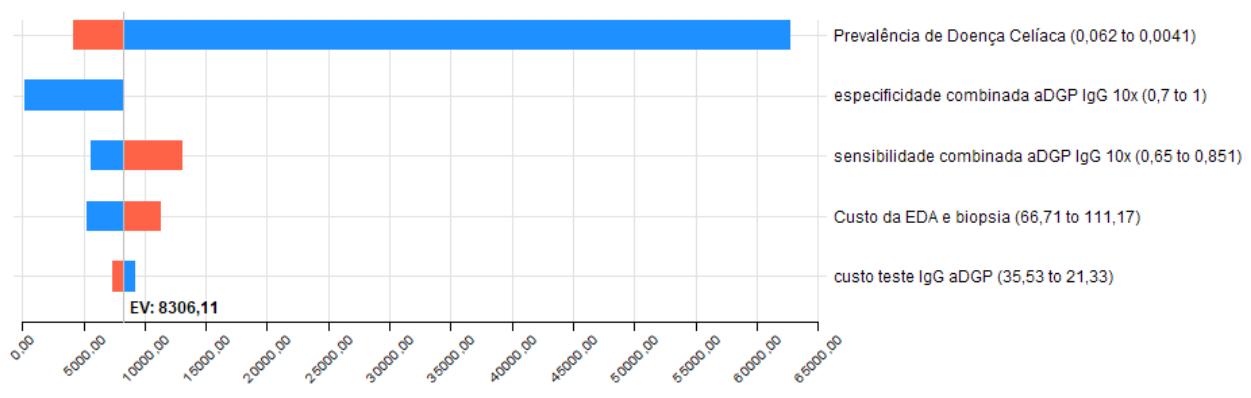


Tornado Diagram: ICER
IgG aDGP 1x + EDA com biopsia vs. EDA com biopsia (WTP: 0,00)



B

Tornado Diagram: ICER
IgG aDGP 10x cutoff vs. EDA com biopsia (WTP: 0,00)



C



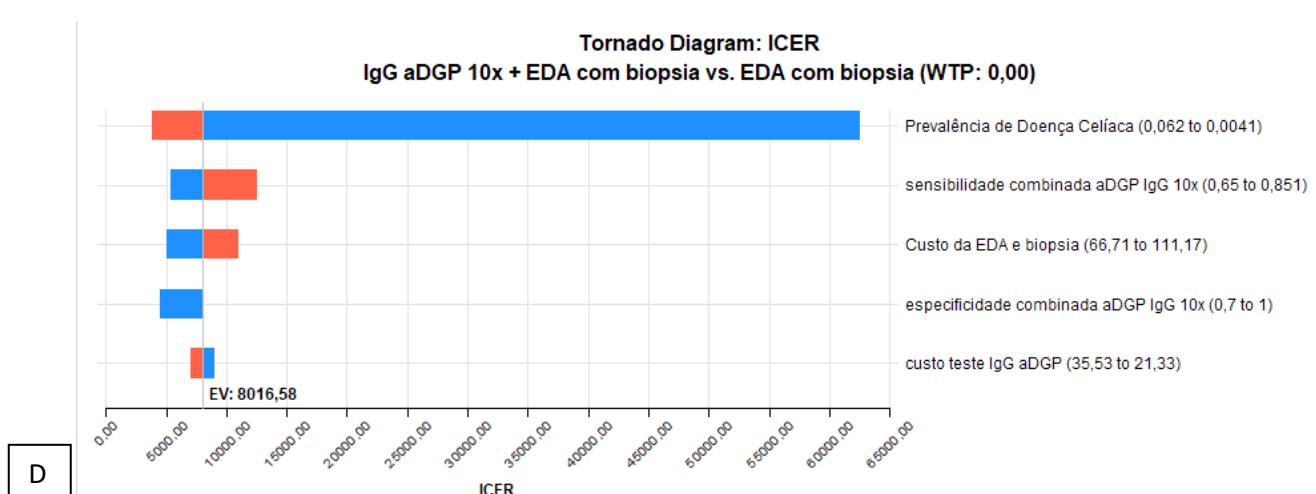


Figura 6. Diagrama de tornado das comparações entre o teste anti-gliadina deaminada 1x vs. EDA + biópsia (A), entre o teste anti-gliadina deaminada 1x + EDA + biópsia vs. EDA + biópsia (B), entre o teste anti-gliadina deaminada 10x vs. EDA+biópsia (C) e entre o teste anti-gliadina deaminada 10x + EDA + biópsia vs. EDA + biópsia (D) em crianças menores de dois anos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para indivíduos com deficiência de IgA, a realização de ‘teste anti-gliadina deaminada IgG associada à EDA com biópsia’, comparada à ‘anti-gliadina deaminada IgG isolada’ resultaria em razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 108,17 por biópsia evitada. Para a comparação entre ‘anti-gliadina deaminada isolada IgG’ e ‘EDA com biópsia’, a RCEI seria de R\$ 2.063,16 por biópsia evitada, considerando que, embora o primeiro teste tenha menor custo, a efetividade é inferior à apresentada pelo seu comparador. Para crianças menores de dois anos, observou-se que a adoção do valor de corte mais elevado - anti-gliadina deaminada ponto de corte 10x isolada (anti-gliadina10x) - resulta em maior efetividade, sem custos adicionais (diferença de R\$ 0,03). As estratégias “anti-gliadina 1x + EDA + biópsia” e “anti-gliadina10x + EDA + biópsia” foram dominadas pela anti-gliadina10x (maior custo e efetividade igual ou inferior). A estratégia EDA + biópsia não foi dominada pela anti-gliadina10x, apresentando maior custo (diferença de R\$ 60,51), maior efetividade (diferença de 0,007), resultando em uma RCEI de R\$ 8.306,11 por biópsia evitada.

Deve-se considerar que as análises conduzidas apresentam algumas limitações. Os dados de sensibilidade e especificidade utilizados na meta-análise que forneceu parâmetros a este modelo foram provenientes de estudos observacionais, em sua maioria com alto risco de viés de seleção e alto grau de incerteza e imprecisão, o que resulta em incertezas ao modelo. Ademais assumiu-se o pressuposto de que a realização de biópsia com EDA teriam sensibilidade e

especificidade máximas (100%), o que pode não ocorrer, dado que em alguns casos há necessidade de se realizar novas biópsias ou outros testes sorológicos, bem como teste terapêutico com a dieta de exclusão do glúten, para a confirmação diagnóstica (5,6). Ademais, a ausência de estudos com populações brasileiras de DC em faixas etárias específicas, para a parametrização das prevalências de DC utilizadas, trouxe imprecisão aos parâmetros utilizados.

A despeito dessas limitações, a realização do teste anti-gliadina deaminada IgG poderá resultar em redução de riscos e custos associados à endoscopia com biópsia no caso de crianças menores de dois anos, sobretudo quando se considera ponto de corte 10x superior ao recomendado pelo fabricante. Para indivíduos com deficiência de IgA, a realização de ‘teste anti-gliadina deaminada IgG associada à EDA com biópsia’ gera RCEI aceitável, o que tornaria mais acurado o diagnóstico nessa população.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. Ministério. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de G e I de tecnologias em S, editor. Brasília, DF; 2016. 96p.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2013;16(2):231–50.
3. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a. edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
4. Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of serologic testing for celiac disease in ontario: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2010;10(21):1–111.
5. Sur L, Marius C, Aldea C, Sur G, Emanuela F. Celiac Disease a Road Paved with Many Obstacles. Differential Diagnosis in Children. Int J Celiac Dis. 2018 Mar 29;6:7–10.
6. 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.
7. Rautenberg T, Gerritsen A, Downes M. Health Economic Decision Tree Models of Diagnostics for Dummies: A Pictorial Primer. Diagnostics (Basel). 2020 Mar 14;10(3):158. doi: 10.3390/diagnostics10030158.
8. Brasil. Banco de Preços em Saúde. Dados das compras do SIASG (sistema de aquisições governamentais) [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 8]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>

ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Teste anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos

Brasília
Outubro/2022

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à projeção do impacto orçamentário associado a uma possível incorporação do teste anti-gliadina deaminada IgG para diagnóstico de doença celíaca em pacientes de todas as idades com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta demanda partiu da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Esta análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborada pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca.

2. CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse na declaração dos envolvidos na elaboração do presente PTC.

3. MÉTODOS

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi realizada para projetar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do teste de anti-gliadina deaminada IgG para pacientes de todas as idades com deficiência de IgA e crianças menores de dois anos com suspeita de doença celíaca. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações de AIO do Ministério da Saúde (1).

3.1. População

A estimativa da população elegível foi realizada a partir de dados epidemiológicos de projeção populacional para os anos entre 2023 e 2027 (**Tabela 1**) (2). Sobre estas estimativas, aplicou-se a prevalência de doença celíaca em crianças menores do que dois anos; a prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes multiplicada à prevalência de deficiência de IgA; e a prevalência de doença celíaca em adultos multiplicada à prevalência de deficiência de IgA (**Tabela 2**). Os parâmetros utilizados para cálculo da população estão representados na **Tabela 3**.

Tabela 1: Projeção da população brasileira por faixa etária entre os anos de 2023 e 2027.

GRUPO ETÁRIO	2023	2024	2025	2026	2027
Total	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
0-2	7.284.528	7.226.178	7.163.117	7.096.128	7.026.713
3-4	7.284.528	7.226.178	7.163.117	7.096.128	7.026.713
5-9	14.762.671	14.773.628	14.705.941	14.679.311	14.652.033
10-14	14.520.972	14.525.347	14.633.526	14.672.711	14.679.300
15-19	15.136.923	14.965.724	14.762.869	14.605.891	14.536.019
20-24	16.347.561	15.989.803	15.703.800	15.444.924	15.236.871
25-29	17.182.193	17.206.153	17.119.972	16.946.247	16.618.500
30-34	16.951.251	16.886.952	16.867.543	16.892.885	16.974.395
35-39	17.152.616	17.115.112	17.063.584	16.995.707	16.906.691
40-44	16.478.229	16.688.213	16.842.846	16.941.312	16.981.681
45-49	14.644.402	15.017.933	15.363.171	15.683.089	15.977.567
50-54	12.974.530	13.128.538	13.346.782	13.623.237	13.959.030
55-59	11.883.880	12.055.490	12.208.751	12.343.963	12.456.465
60-64	10.233.460	10.493.988	10.734.491	10.956.693	11.162.776
65-69	8.185.834	8.468.411	8.748.627	9.025.766	9.299.757
70-74	6.110.754	6.351.769	6.601.500	6.857.600	7.118.354
75-79	4.161.906	4.370.673	4.578.361	4.786.387	4.994.114

80-84	2.587.330	2.677.251	2.790.280	2.923.509	3.076.687
85-89	1.457.236	1.525.459	1.587.405	1.645.581	1.700.356
90+	943.466	991.663	1.043.410	1.099.461	1.161.212

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2). **Observação:** A estimativa da população de faixa etária entre 0 e 4 anos foi dividida por duas faixas etárias para aplicação de prevalência de doença celíaca diferenciada.

Tabela 2: Estimativa da população elegível de acordo com dados epidemiológicos.

Grupo populacional	2023	2024	2025	2026	2027
Crianças até 2 anos	167.544	166.202	164.752	163.211	161.614
População com doença celíaca e deficiência de IgA					
Crianças a partir de 2 anos e adolescentes com def IgA	13.521	13.465	13.406	13.351	13.309
Adultos com def IgA	74.039	74.826	75.595	76.332	77.018
Total com DC e def IgA	87.559	88.291	89.001	89.682	90.327

Legenda: IgA=imunglobulina A; DC=doença celíaca; def=deficiência.

Tabela 3: Parâmetros utilizados para cálculo da população.

Parâmetro	Valor do parâmetro	Fonte
Prevalência em crianças de 12 a 36 meses	2,30%	Modelli, 2010(3)
Prevalência de doença celíaca em crianças	0,50%	Singh, 2018(4)
Prevalência de doença celíaca em adultos	0,90%	Singh, 2018(4)
Prevalência de deficiência de IgA,	5,23%	Nazario, 2022(5)

3.2 CENÁRIOS

O impacto orçamentário foi calculado utilizando quatro cenários descritos abaixo. Os *market shares* considerados em cada um dos cenários podem ser vistos na **Tabela 4**.

- Cenário Atual (Cenário Referência): com a utilização apenas de biópsia duodenal para diagnosticar pacientes com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca e crianças menores de dois anos.

- Cenário Alternativo 01: com a utilização da biópsia duodenal e do teste anti-gliadina deaminada IgG, nos primeiros anos de incorporação, considerando *market share* que variou de 30% no primeiro ano a 50% no quinto ano de incorporação do teste anti-gliadina deaminada IgG.
- Cenário Alternativo 02: com a utilização da biópsia duodenal e do teste anti-gliadina deaminada IgG, nos primeiros anos de incorporação, considerando *market share* que variou de 50% no primeiro ano a 70% no quinto ano de incorporação.
- Cenário Alternativo 03: considerando se o teste anti-gliadina deaminada IgG fosse incorporado em conjunto com os testes já incorporados no SUS, considerando os resultados da análise de custo-efetividade, de que esta seria a opção mais custo-efetiva. O *market share* considerado aqui seria de 30% no primeiro ano, aumentando até 50%.

Tabela 4: *Market share* após a incorporação do teste anti-gliadina deaminada IgG.

	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário Atual (Cenário Base) - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca					
Biópsia Duodenal	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Alternativo 01 - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca					
Biópsia Duodenal	70%	65%	60%	55%	50%
Teste Anti-gliadina Deaminada IgG	30%	35%	40%	45%	50%
Cenário Alternativo 02 - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca					
Biópsia Duodenal	50%	45%	40%	35%	30%
Teste Anti-gliadina Deaminada IgG	50%	55%	60%	65%	70%
Cenário Alternativo 03 - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca, 30 a 50%					
Biópsia Duodenal	70%	65%	60%	55%	50%
Gliadina+EDA+biópsia	30%	35%	40%	45%	50%
	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário Atual (Cenário Base) - População zero a dois anos					
Biópsia Duodenal	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Alternativo 01 - População zero a dois anos					
Biópsia Duodenal	70%	65%	60%	55%	50%
Teste Anti-gliadina Deaminada IgG	30%	35%	40%	45%	50%
Cenário Alternativo 02 - População zero a dois anos					
Biópsia Duodenal	50%	45%	40%	35%	30%

Teste Anti-gliadina Deaminada IgG	50%	55%	60%	65%	70%
Cenário Alternativo 03 - População zero a dois anos, 30 a 50%					
Biópsia Duodenal	70%	65%	60%	55%	50%
Gliadina+EDA+biópsia	30%	35%	40%	45%	50%

3.3 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos (2023 a 2027).

3.4 Perspectiva

Perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.5 Comparadores

O teste avaliado para incorporação foi a anti-gliadina deaminada IgG, sendo comparado com esofagogoduodenoscopia com biópsia, disponível no SUS.

3.6 Custos

Apenas os custos diretos dos exames foram considerados. Os custos com biópsia duodenal (esofagogastroduodenoscopia + exame anátomo-patológico para congelação/parafina por peça cirúrgica ou biópsia (exceto colo uterino e mama)) foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Medicamentos, Procedimentos e OPM do SUS (SIGTAP) e os custos com os testes anti-gliadina deaminada IgG foram extraídos Banco de Preços em Saúde, correspondentes ao período de 21/02/2020 a 30/07/2021. Os custos utilizados para a presente AIO constam na **Tabela 5**. Considerando-se as diferenças de custo entre os dois métodos identificados (FEIA, *Fluorimetric Enzyme Immunoassay* e ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), o cálculo do impacto orçamentário no cenário base considerou o custo médio dos dois métodos.

Tabela 5: Custos utilizados na análise de impacto orçamentário.

Teste	Custo unitário	Fonte
02.09.01.003-7 - ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA	R\$ 48,16	Sigtap(6)
02.03.02.003-0 - EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRURGICA OU POR BIOPSIA (EXCETO COLO UTERINO E MAMA)	R\$ 40,78	Sigtap(6)
Exames atualmente disponibilizados pelo SUS para diagnóstico de doença celíaca (esofagogastroduodenoscopia + biópsia)	R\$ 88,94	Cálculo
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 7, TIPO:CONJUNTO COMPLETO PARA AUTOMAÇÃO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTICORPO ANTI-GLIADINA IGG, MÉTODO:FEIA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0447478) ^a	R\$ 22,90	BPS(7)
REAGENTE PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO 1, TIPO:CONJUNTO COMPLETO, TIPO DE ANÁLISE:QUANTITATIVO ANTI GLIADINA IGG, MÉTODO:ELISA, APRESENTAÇÃO:TESTE (BR0436794) ^b	R\$ 33,96	BPS(7)
Custo teste antigliadina (independentemente de método – média FEIA e ELISA)	R\$ 28,43	Cálculo

Fonte: Banco de Preços em Saúde (7). Consulta realizada para o período de 01/02/2020 a 30/07/2021. **Legenda:** ^aPreço do menor valor de compra pública na modalidade pregão em 03/03/2020 pelo Hospital Universitário da UFRJ; ^bPreço do menor valor de compra pública na modalidade pregão em 05/02/2020 pelo Governo do Estado do Ceará.

3.7 Análise de sensibilidade

Considerando as incertezas relacionadas à estimativa da população elegível e aos custos utilizados na presente AIO, foram conduzidas análises de sensibilidade para o cenário alternativo 03, com variações arbitrárias de 20%. Apenas o custo do teste de gliadina foi variado conforme os preços das duas técnicas que podem ser utilizadas. Os parâmetros variados, bem como os intervalos utilizados podem ser vistos na **Tabela 6**.

Tabela 6: Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada.

Variável	Cenário conservador	Caso base	Cenário arrojado
Prevalência em crianças de 12 a 36 meses	1,84%	2,30%	2,76%
Prevalência de doença celíaca em crianças	0,40%	0,50%	0,60%
Prevalência de doença celíaca em adultos	0,72%	0,90%	1,08%
Prevalência de deficiência de IgA	4,18%	5,23%	6,28%
EDA+biópsia	R\$ 71,16	R\$ 88,94	R\$ 106,72

Gliadina	R\$ 22,90	R\$ 28,43	R\$ 33,96
Gliadina+EDA+biópsia	R\$ 93,90	R\$ 117,37	R\$ 140,84

3.8 Pressupostos do modelo

Nesta AIO foram consideradas os seguintes pressupostos:

- Os indivíduos elegíveis para realização do exame o fariam uma vez a cada ano;
- Os indivíduos têm probabilidades de acesso idênticas a cada um dos exames considerados.

4 RESULTADOS

4.1 Cenário de referência

As pessoas com deficiência de IgA, assim como pacientes pediátricos com menos de dois anos de idade, com suspeita de ter doença celíaca, seriam submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) e biópsia no cenário de referência. O custo do cenário de referência estratificado por população e total está descrito na **Tabela 7**.

Tabela 7: Custo do cenário atual, estratificado por população-alvo e total.

	2023	2024	2025	2026	2027	Montante
Cenário atual (cenário referência)						
População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca	R\$ 7.787.539	R\$ 7.852.585	R\$ 7.915.711	R\$ 7.976.347	R\$ 8.033.668	R\$ 39.565.852
População < 2 anos	R\$ 14.901.375	R\$ 14.782.013	R\$ 14.653.015	R\$ 14.515.981	R\$ 14.373.984	R\$ 73.226.369
População elegível somada	R\$ 22.688.914	R\$ 22.634.599	R\$ 22.568.727	R\$ 22.492.328	R\$ 22.407.652	R\$ 112.792.222

4.2 População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca

Considerando somente as pessoas que possuem deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca, o cenário alternativo 01 (*market share* variando de 30% a 50%) provocaria uma economia de R\$ 10.788.347,84, no caso da incorporação do teste antigliadina em substituição aos testes atuais. Já o cenário alternativo 02 (*market share* de 50% a 70%) de substituição dos testes atuais pelo teste da anti-gliadina provocaria também economia de R\$ 16.172.044,11. Já no cenário em que o teste anti-gliadina seja adicionado aos testes atuais, ao invés de substituí-los, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 5.068.794,07. Os cálculos estão detalhados na **Tabela 8**.

Tabela 8: Cálculo de impacto orçamentário para a população com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca.

	2023	2024	2025	2026	2027	Montante
Cenário Atual (Cenário referência) - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca						
Biópsia Duodenal	R\$ 7.787.539,51	R\$ 7.852.585,81	R\$ 7.915.711,78	R\$ 7.976.347,13	R\$ 8.033.668,21	R\$ 39.565.852,43
Cenário Alternativo 01 - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca						
Total cenário 1	R\$ 6.198.072,40	R\$ 5.982.718,61	R\$ 5.761.541,69	R\$ 5.534.341,91	R\$ 5.300.829,99	R\$ 28.777.504,59
Impacto cenário 1	-R\$ 1.589.467,11	-R\$ 1.869.867,20	-R\$ 2.154.170,09	-R\$ 2.442.005,22	-R\$ 2.732.838,22	-R\$ 10.788.347,84
Cenário Alternativo 02 - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca						
Total cenário 2	R\$ 5.138.427,66	R\$ 4.914.223,07	R\$ 4.684.456,64	R\$ 4.449.006,26	R\$ 4.207.694,70	R\$ 23.393.808,32
Impacto cenário 2	-R\$ 2.649.111,85	-R\$ 2.938.362,74	-R\$ 3.231.255,14	-R\$ 3.527.340,87	-R\$ 3.825.973,51	-R\$ 16.172.044,11
Cenário Alternativo 03 - População com deficiência de IgA e suspeita de doença celíaca						
Total cenário 3	R\$ 8.534.334,25	R\$ 8.731.123,65	R\$ 8.927.826,40	R\$ 9.123.698,12	R\$ 9.317.664,09	R\$ 44.634.646,50
Impacto cenário 3	R\$ 746.794,74	R\$ 878.537,84	R\$ 1.012.114,62	R\$ 1.147.350,99	R\$ 1.283.995,88	R\$ 5.068.794,07

4.3 População com menos de 2 anos de idade e suspeita de doença celíaca

Considerando somente crianças com menos de dois anos de idade e suspeita de doença celíaca, o cenário alternativo 01 (*market share* variando de 30% a 50%) provocaria uma economia de R\$ 19.882.785,41, no caso da incorporação do teste antigliadina em substituição aos testes atuais. Já o cenário alternativo 02 (*market share* de 50% a 70%) de substituição dos testes atuais pelo teste da anti-gliadina provocaria também economia de R\$ 29.846.643,37. Já

no cenário em que o teste anti-gliadina seja adicionado aos testes atuais, ao invés de substituí-los, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 9.341.721,85. Os cálculos estão detalhados na **Tabela 9**.

Tabela 9: Cálculo de impacto orçamentário para a população com menos de dois anos e suspeita de doença celíaca.

	2023	2024	2025	2026	2027	Montante
Cenário Atual (cenário referência) - População < 2 anos						
Biópsia Duodenal	R\$ 14.901.375,14	R\$ 14.782.013,22	R\$ 14.653.015,40	R\$ 14.515.981,36	R\$ 14.373.984,65	R\$ 73.226.369,77
Cenário Alternativo 01 - População < 2 anos						
Total cenário 1	R\$ 11.859.946,51	R\$ 11.262.102,41	R\$ 10.665.365,47	R\$ 10.071.828,96	R\$ 9.484.341,01	R\$ 53.343.584,35
Impacto cenário 1	-R\$ 3.041.428,64	-R\$ 3.519.910,80	-R\$ 3.987.649,93	-R\$ 4.444.152,40	-R\$ 4.889.643,64	-R\$ 19.882.785,41
Cenário Alternativo 02 - População < 2 anos						
Total cenário 2	R\$ 9.832.327,42	R\$ 9.250.724,81	R\$ 8.671.540,50	R\$ 8.096.650,12	R\$ 7.528.483,55	R\$ 43.379.726,39
Impacto cenário 2	-R\$ 5.069.047,73	-R\$ 5.531.288,41	-R\$ 5.981.474,89	-R\$ 6.419.331,24	-R\$ 6.845.501,10	-R\$ 29.846.643,37
Cenário Alternativo 03 - População zero a dois anos						
Total cenário 3	R\$ 16.330.359,05	R\$ 16.435.807,04	R\$ 16.526.571,63	R\$ 16.604.020,57	R\$ 16.671.333,33	R\$ 82.568.091,62
Impacto cenário 3	R\$ 1.428.983,91	R\$ 1.653.793,82	R\$ 1.873.556,23	R\$ 2.088.039,21	R\$ 2.297.348,68	R\$ 9.341.721,85

4.4 População elegível total

Considerando a população elegível total e suspeita de doença celíaca, o cenário alternativo 01 (*market share* variando de 30% a 50%) provocaria uma economia de R\$ 30.671.133,25, no caso da incorporação do teste antigliadina em substituição aos testes atuais. Já o cenário alternativo 02 (*market share* de 50% a 70%) de substituição dos testes atuais pelo teste da anti-gliadina provocaria também economia de R\$ 46.018.687,48. Já no cenário em que o teste anti-gliadina seja adicionado aos testes atuais, ao invés de substituí-los, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 14.410.515,92. Os cálculos estão detalhados na **Tabela 10**.

Tabela 10: Cálculo de impacto orçamentário para a população com menos de dois anos e suspeita de doença celíaca.

	2023	2024	2025	2026	2027	Montante
Cenário Atual (Cenário Base) - População elegível somada						
Biópsia duodenal	R\$ 22.688.914,65	R\$ 22.634.599,03	R\$ 22.568.727,17	R\$ 22.492.328,49	R\$ 22.407.652,86	R\$ 112.792.222,20
Cenário Alternativo 01 - População elegível somada						
Total cenário 1	R\$ 18.058.018,91	R\$ 17.244.821,03	R\$ 16.426.907,15	R\$ 15.606.170,87	R\$ 14.785.170,99	R\$ 82.121.088,95
Impacto cenário 1	-R\$ 4.630.895,75	-R\$ 5.389.778,00	-R\$ 6.141.820,02	-R\$ 6.886.157,62	-R\$ 7.622.481,87	-R\$ 30.671.133,25
Cenário Alternativo 02 - População elegível somada						
Total cenário 2	R\$ 14.970.755,07	R\$ 14.164.947,88	R\$ 13.355.997,14	R\$ 12.545.656,37	R\$ 11.736.178,24	R\$ 66.773.534,72
Impacto cenário 2	-R\$ 7.718.159,58	-R\$ 8.469.651,15	-R\$ 9.212.730,03	-R\$ 9.946.672,11	-R\$ 10.671.474,61	-R\$ 46.018.687,48
Cenário alternativo 03 - População elegível somada, 30 a 50%						
Total cenário 3	R\$ 24.864.693,30	R\$ 25.166.930,69	R\$ 25.454.398,02	R\$ 25.727.718,69	R\$ 25.988.997,42	R\$ 127.202.738,12
Impacto cenário 3	R\$ 2.175.778,65	R\$ 2.532.331,66	R\$ 2.885.670,85	R\$ 3.235.390,20	R\$ 3.581.344,56	R\$ 14.410.515,92

4.5 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada por meio do gráfico de tornado. Os parâmetros populacionais usados, assim como as estimativas de custo foram variadas arbitrariamente em 20% para mais e para menos, com exceção do valor do teste anti-gliadina, que foi variado entre os valores das duas técnicas possíveis para sua realização. Dessa maneira, as variáveis com maior potencial de influenciar a análise de AIO são o custo dos três testes usados em sequência (demostrou melhor perfil de custo efetividade no Anexo 2), o custo do teste anti-gliadina deaminada IgG e a prevalência de doença celíaca em crianças com menos de dois anos de idade (**Figura 1**).

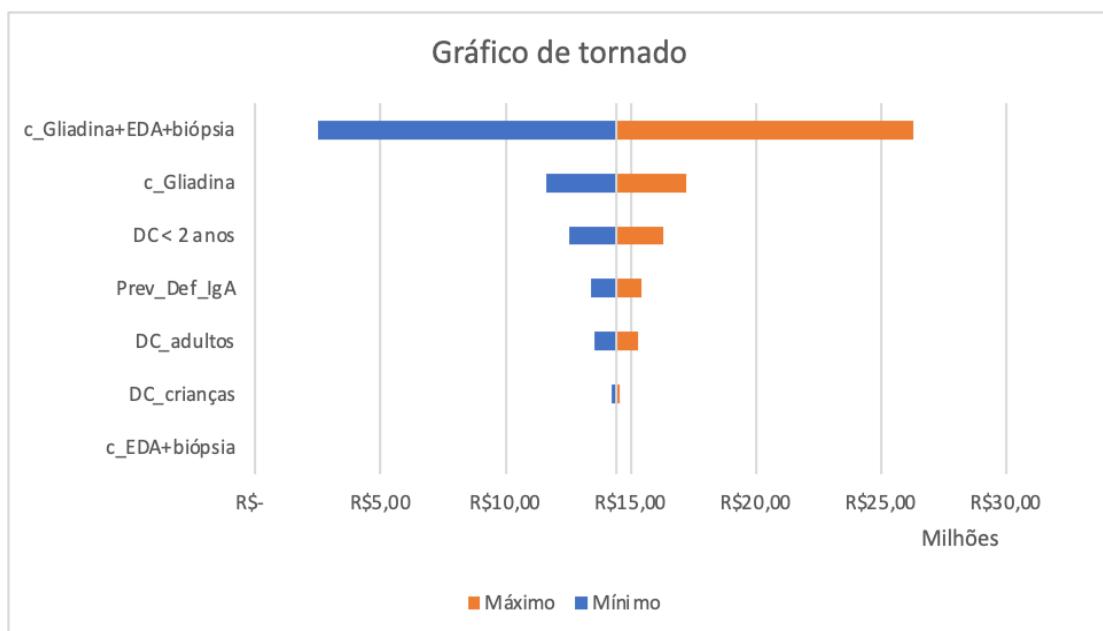


Figura 1: Análise de sensibilidade por meio do gráfico de tornado. Legenda: c_Gliadina+EDA+biópsia: custo da adição do teste anti-gliadina ao custo da endoscopia digestiva alta e biópsia; c_Gliadina: custo do teste anti-gliadina deaminada IgG; DC<2 anos: prevalência de doença celíaca em crianças com menos de 2 anos de idade; Prev_def_IgA: prevalência de deficiência de imunoglobulina A; DC_adultos: prevalência de doença celíaca em adultos; DC_crianças: prevalência de doença celíaca em crianças; c_EDA+biópsia: custo da endoscopia digestiva alta e biópsia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A população elegível era composta de pessoas com deficiência de IgA e crianças abaixo de dois anos com suspeita de doença celíaca. Considerando a população elegível total, se o teste anti-gliadina deaminada IgG for incorporado em substituição aos testes diagnósticos atuais (endoscopia e biópsia), haveria economia de cerca de 30 a 46 milhões de reais dependendo do *market share*. Por outro lado, se o teste anti-gliadina deaminada IgG fosse incorporado em adição aos testes atuais, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de cerca de 14 milhões de reais.

A presente análise de impacto orçamentário tem limitações. A definição da população por meio de dados epidemiológicos pode superestimar a população de interesse. Ademais, é provável que cada paciente realize o teste diagnóstico somente uma vez. Entretanto, por causa da população definida por dados epidemiológicos, e por causa da diminuição da população de crianças previstas nos próximos anos, não foi possível realizar ajuste para incluir somente “novos” pacientes. Cabe destacar que, com essa consideração, é provável que o impacto orçamentário seja menor do que o previsto nesta análise. Existem incertezas ainda relacionadas à proporção de uso de cada teste no SUS, bem como de suas taxas de difusão. Possivelmente, por ser um teste menos invasivo que a EDA + biópsia, a partir da incorporação desse teste, mais pessoas seriam submetidas a ele. Assim, foram propostos dois cenários alternativos, considerando *market shares* que variaram de 30% a 50% e de 50% a 70% em cinco anos.

Assim, foi realizada análise de sensibilidade por meio do gráfico de tornado. As variáveis com maior potencial de influenciar a análise de AIO são o custo dos três testes usados em sequência (estratégia que demonstrou melhor perfil de custo efetividade), o custo do teste anti-gliadina deaminada IgG e a prevalência de doença celíaca em crianças com menos de dois anos de idade.

6 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. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da população. Webpage. 2022.
3. Modelli IC, Gandolfi L, Almeida RC de, Araújo GMAC, Picanço M de A, Pratesi R. Serological screening for celiac disease in symptomatic 12 to 36 month-old children. Arq Gastroenterol. 2010 Mar;47(1):61–5.
4. 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.
5. Nazario E, Lasa J, Schill A, Duarte B, Berardi D, Paz S, et al. IgA Deficiency Is Not Systematically Ruled Out in Patients Undergoing Celiac Disease Testing. Dig Dis Sci. 2022 Apr;67(4):1238–43.
6. 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>
7. Brasil. Banco de Preços em Saúde. Dados das compras do SIASG (sistema de aquisições governamentais) [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 8]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>

