

**FÁTIMA CRISTINA DE FREITAS WHITACKER**

**PREVALÊNCIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA ASSOCIAÇÃO  
ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 1  
E DOENÇA CELÍACA**

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2008**

**FÁTIMA CRISTINA DE FREITAS WHITACKER**

**PREVALÊNCIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA ASSOCIAÇÃO  
ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 1  
E DOENÇA CELÍACA**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Pediatria.

**ORIENTADOR:** PROF. DR. GIL GUERRA JÚNIOR

**CO-ORIENTADOR:** PROF. DR. GABRIEL HESSEL

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2008**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

W58p Whitacker, Fátima Cristina de Freitas  
Prevalência e aspectos clínicos da associação entre diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca / Fátima Cristina de Freitas Whitacker.  
Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientadores : Gil Guerra Júnior, Gabriel Hessel  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença celíaca. 2. Diabetes Mellitus tipo 1. 3. Pediatria. 4. Doenças auto-imunes. 5. Prevalência. I. Guerra Júnior, Gil. II. Hessel, Gabriel. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

**Título em inglês : Prevalence and clinical aspects of type 1 diabetes mellitus and celiac disease association**

**Keywords:** • Celiac disease  
• Type 1 Diabetes Mellitus  
• Pediatrician  
• Autoimmune diseases  
• Prevalence

**Titulação: Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente**

**Área de concentração: Pediatria**

**Banca examinadora:**

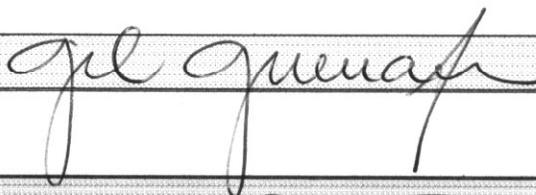
**Prof. Dr. Gil Guerra Júnior**  
**Prof. Dr. Antônio Fernando Ribeiro**  
**Profa. Dra. Ângela Maria Spínola e Castro**

**Data da defesa: 20 -02 - 2008**

## Banca Examinadora da tese de Mestrado

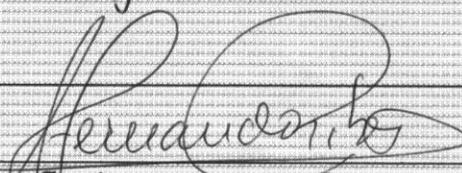
**Orientador:**

**Prof. Dr. Gil Guerra Junior**

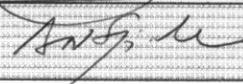


**Membros:**

**1. Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro**



**2. Prof.(a) Dr.(a) Ângela Maria Spinola e Castro**



**Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

**Data: 2008**

## ***DEDICATÓRIA***

*Com carinho, a pessoas muito especiais que sempre depositaramem mim suas certezas e sempre me estimularam a continuar quando as dificuldades e o cansaço pareciam abater-me: meus pais, irmãos, minha avó e meu querido esposo.  
Ao meu filho, luz da minha vida.*

## AGRADECIMENTOS

---

Ao Prof. Dr. Gil Guerra Júnior por sua imensurável contribuição à minha formação profissional; pelas oportunidades e amizade; mas, sobretudo, por ter despertado em mim o amor pela endocrinologia pediátrica.

Ao Prof. Dr. Gabriel Hessel por ser exemplo de humildade e dedicação à pediatria.

À Prof. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos-Marini, docente do Ambulatório de Diabetes, pela disposição incansável de ensinar.

Ao Dr. Walter José Miniccuci, médico assistente do Ambulatório de Diabetes, pelos constantes exemplos de respeito aos colegas de profissão e aos pacientes.

À Maria Fernanda Vanti Macedo Paulino, médica assistente do Ambulatório de Diabetes, pelo carinho, amizade e estímulo.

À Marise Mello Carnelossi Brunelli, técnica do Laboratório de Gastroenterologia Pediátrica da UNICAMP, por seu empenho na execução da imunofluorescência indireta para pesquisa do anticorpo anti-endomísio.

À Dra Maria de Fátima Servidoni, gastroenterologista infantil, pela gentileza de realização das endoscopias.

À Dra Luciana Rodrigues de Meirelles, patologista clínica do Gastrocentro da UNICAMP, pela análise histológica das biópsias e ilustração deste trabalho.

Aos residentes e colegas da pós-graduação pelo companheirismo e incentivos, armas desta vitória.

Finalmente, aos pacientes e seus familiares, que mesmo sensibilizados pela possibilidade de um novo diagnóstico, confiaram e gentilmente colaboraram com a realização deste trabalho.

*“É preciso ter o sonho e a certeza de que tudo vai mudar.  
É necessário abrir os olhos e descobrir que as coisas boas  
estão dentro de nós, onde os sonhos não precisam de  
motivos e nem os sentimentos de razão.”*

**John Lennon**

	<b>PÁG.</b>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xiii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xv</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>1.1- Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)</b> .....	18
1.1.1- Definição.....	18
1.1.2- Fisiopatogenia.....	18
1.1.3- Critérios diagnósticos.....	20
1.1.4- Incidência de DM1.....	20
1.1.5- Controle metabólico e complicações crônicas.....	21
1.1.6- Associação com outras doenças auto-imunes (DAI).....	21
<b>1.2- Doença celíaca (DC)</b> .....	22
1.2.1- Definição.....	22
1.2.2- Fisiopatogenia.....	23
1.2.3- Critérios Diagnósticos.....	26
1.2.4- Manifestações clínicas.....	29
1.2.5- Marcadores sorológicos.....	31
1.2.6- Prevalência.....	33
1.2.7- A associação entre DC e outras DAI.....	34
1.2.8- Tratamento.....	35
<b>1.3- A associação de DM1 e DC</b> .....	36
1.3.1- Como explicar esta associação?.....	36

1.3.2- Prevalência da associação DM1-DC.....	37
1.3.3- Manifestação clínica da DC em pacientes diabéticos tipo1.....	38
1.3.4- Influências clínico-metabólicas da DC no paciente diabético tipo 1...	38
1.3.5- Quando realizar a triagem sorológica?.....	39
<b>1.4- Efeitos da dieta sem glúten no paciente diabético.....</b>	<b>40</b>
1.4.1- Avaliando a adesão à dieta combinada.....	40
<b>1.5- Justificando a triagem sorológica.....</b>	<b>41</b>
<b>2- OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
2.1- Geral.....	44
2.2- Específicos.....	44
<b>3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>45</b>
3.1- Avaliação clínica.....	46
3.2- Avaliação laboratorial.....	47
3.3- Análise estatística.....	48
3.4- Considerações Éticas.....	49
<b>4- RESULTADOS.....</b>	<b>50</b>
<b>5- DISCUSSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>6- CONCLUSÕES.....</b>	<b>66</b>
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>68</b>
<b>8- ANEXOS.....</b>	<b>79</b>
Anexo 1.....	80
Anexo 2.....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

Ac anti-Ttg	anticorpo anti-transglutaminase tecidual
AcTG	anticorpo anti-tireoglobulina
AcTPO	anticorpo anti-tireoperoxidase
ACELBRA	Associação dos Celíacos do Brasil
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGA	anticorpo anti-gliadina
AR	artrite reumatóide
ARA	anticorpo anti-reticulina
CAD	cetoacidose diabética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHP	complexo de histocompatibilidade principal
CIPED	Centro de Investigação em Pediatria
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte associated 4</i>
DAI	doenças auto-imunes
DC	doença celíaca
DH	dermatite herpetiforme
DM	diabetes mellitus
DM1	diabetes mellitus tipo 1
DSIgA	deficiência seletiva de IgA
EDA	endoscopia digestiva alta
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	anticorpo anti-endomísio

ESPHGAN	<i>European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology for Nutrition</i>
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GAD	anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico
HbA1c	hemoglobina glicada
HC	Hospital de Clínicas
HE	hematoxilina-eosina
HLA	antígeno leucocitário humano
IAA	anticorpo anti-insulina
ICA	anticorpo anti-célula de ilhota
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
LES	lupus eritematoso sistêmico
NASPGHAN	<i>North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
NCHS	<i>National Center of Health Statistics</i>
PBS	solução salina tamponada fosfatada
PPG	parentes de primeiro grau
TAI	tireoidopatia auto-imune
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
tTG	transglutaminase tecidual humana
TTOG	teste de tolerância oral à glicose
WHO	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE TABELAS

---

	<b>PÁG.</b>
<b>Tabela 1-</b> Características clínico-metabólicas dos pacientes diabéticos participantes da triagem sorológica.....	52
<b>Tabela 2-</b> Distribuição dos pacientes diabéticos segundo a frequência de tireoidopatia.....	53
<b>Tabela 3-</b> Caracterização dos pacientes diabéticos com anticorpo anti-endomísio positivo.....	55
<b>Tabela 4-</b> Aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes com associação de diabetes e doença celíaca em comparação com pacientes apenas com diabetes.....	58
<b>Tabela 5-</b> Prevalência da associação entre diabetes e doença celíaca nas diferentes regiões brasileiras.....	61

## LISTA DE FIGURAS

---

	<b>PÁG.</b>
<b>Figura 1-</b> Fisiopatologia da DC.....	27
<b>Figura 2-</b> Mucosa duodenal normal.....	56
<b>Figura 3A-</b> Doença celíaca: atrofia de vilosidades, criptas alongadas e intenso infiltrado linfoplasmocitário.....	57
<b>Figura 3B-</b> Doença celíaca: atrofia de vilosidades, criptas alongadas e tortuosas, infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria, com transmigração epitelial de linfócitos.....	57

**RESUMO**



**Justificativa:** Há quatro décadas é conhecida a associação entre Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e doença celíaca. Entretanto, a manifestação predominantemente atípica desta doença em diabéticos, dificulta seu diagnóstico e o reconhecimento de possíveis efeitos desta associação no controle do diabetes. **Objetivos:** Estimar a prevalência da associação entre DM1 e doença celíaca e verificar a presença de sintomas da doença celíaca, a ocorrência de outras doenças auto-imunes entre os pacientes e seus parentes de primeiro grau e as possíveis influências da doença celíaca no controle do diabetes. **Casuística e métodos:** Estudo transversal com 195 pacientes com DM1, que responderam um questionário sobre a presença de sintomas gastrintestinais e a ocorrência de doenças auto-imunes em familiares. Foi dosada a IgA e pesquisado o anticorpo anti-endomísio (EMA). Os pacientes com EMA positivo foram submetidos à biópsia intestinal. Aqueles com doença celíaca confirmada por biópsia (grupo casos) foram pareados com pacientes apenas diabéticos (grupo controle) segundo idade no momento da triagem, tempo de duração do diabetes e gênero. **Resultados:** O EMA foi positivo em nove pacientes. Em sete a biópsia confirmou DC (prevalência de 4%). No pareamento de casos (DM1 e doença celíaca) e controles (somente DM1), os sintomas gastrintestinais foram significativamente mais frequentes no grupo casos, porém não houve diferença entre os grupos quanto ao controle do diabetes. **Conclusões:** A prevalência de doença celíaca neste grupo de pacientes com DM1 foi de 4%. A amostra de pacientes celíacos apresentou predomínio de sintomas gastrintestinais e a presença de doença celíaca não interferiu no controle do diabetes.

**ABSTRACT**



**Justify:** There were four decades that the association between Diabetes Mellitus type 1 (DM1) and celiac disease is known. However, the manifestation of celiac disease in diabetic patients is predominantly atypical, what difficult its diagnosis and the recognition of possible effect of this association in the control of diabetes. **Objectives:** To estimate the prevalence of DM1 and celiac disease association and to verify the existence of celiac disease symptoms, the occurrence of other autoimmune diseases among the patients and their first-degree relatives and the possible influences of celiac disease in diabetes control. **Patients and methods:** It was done a cross-sectional study with 195 patients that answered a questionnaire about gastrointestinal symptoms and the occurrence of autoimmune diseases in theirs first-degree relatives. IgA was measured and antiendomysial antibody (EMA) screened. The patients with positive EMA were submitted to intestinal biopsy. Those with celiac disease confirmed by biopsy (case group) were paired with DM1 patients without celiac disease (control group) according to age at the screening, time of diabetes duration and gender. **Results:** EMA was positive in nine patients. In seven of them the biopsy confirmed celiac disease (4.0%). Comparing the cases with controls, the gastrointestinal symptoms were significantly more frequent in the first group and there was no difference between the groups regarding to the control of diabetes. **Conclusions:** The prevalence found was 4.0%. This sample of celiac patients showed a predominance of gastrointestinal symptoms and the celiac disease did not influence the diabetes control.

# 1- INTRODUÇÃO

## 1.1- Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

### 1.1.1- Definição

O DM1 é uma síndrome metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica resultante da secreção deficiente de insulina. Esta insulinopenia deve-se à destruição progressiva das células beta pancreáticas por auto-anticorpos, em indivíduos geneticamente suscetíveis (Sperling, 2002). É a forma clínica do diabetes mellitus (DM) que se manifesta predominantemente em crianças e adolescentes, mas pode ocorrer em qualquer idade (Pugliese, 2004).

### 1.1.2- Fisiopatogenia

A predisposição genética do DM1 tem sido muito estudada. Até o momento, três loci estão bem caracterizados: IDDM1, que corresponde aos genes HLA-DR e HLA-DQ; IDDM2, relacionado ao gene da insulina; e o locus IDDM12 (Pugliese, 2004).

Ao locus IDDM1 atribui-se a maior suscetibilidade. Este locus encontra-se no Complexo de Histocompatibilidade Principal (CHP), em 6p21.3 e é responsável por 40 a 50% da herança do DM1 (Noble et al., 1996). Este complexo possui três regiões, denominadas classes. A maioria dos pacientes possui antígenos de Classe II HLA-DR3, DR4 e/ou HLA-DQ. Cerca de 30% dos pacientes possuem os alelos DR3/DR4 em heterozigose, seguidos dos alelos DR4 e DR3, nesta ordem, em homozigose (Pugliese, 2004).

Entre os antígenos HLA-DQ, os alelos DQA1\*0301 e DQB1\*0302 (DQ8) e DQA1\*0501 e DQB1\*0201 (DQ2) são os mais frequentes entre os pacientes DM1. Estes alelos encontram-se em desequilíbrio de *linkage* com os alelos HLA-DR. As diferentes combinações DR/DQ irão conferir efeito protetor, neutro ou de predisposição ao DM1. Isto ocorre porque DQ e DR estão envolvidas na apresentação de antígenos às células TCD4+ e dependendo da efetividade deste processo, é que se definirá o curso da resposta auto-imune (Pugliese, 2004).

Por sua vez, o *locus* IDDM12, localizado em 2q33, tem sua importância por relacionar-se ao controle da resposta imune, pois contém genes que codificam proteínas envolvidas na co-estimulação de linfócitos, como a CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated-4). Polimorfismos nestes genes associam-se à ocorrência de outras doenças auto-imunes (Pugliese, 2004).

Em decorrência de todo esse processo, diversos auto-anticorpos pancreáticos podem ser detectáveis em pacientes diabéticos tipo 1 recém-diagnosticados. Dentre eles, os anticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD65), enzima que converte este ácido em ácido gama-aminobutírico, abundante na inervação do pâncreas; os anticorpos anti-insulina (IAA) e os anticorpos anti-células de ilhotas (ICA) (Sperling, 2002). Jaeger et al. (2001), avaliando 197 pacientes diabéticos tipo 1, encontraram ICA em 82% deles. Os anticorpos GAD65 foram positivos em 76% dos pacientes e 37,8% apresentavam IAA.

Lampasona et al. (1999) consideram que o aparecimento destes auto-anticorpos possa ser secundário a uma ação imunogênica da transglutaminase tecidual (tTG), enzima encontrada no espaço intracelular de diversos tecidos. Quando há lesão tecidual ou apoptose, a tTG é liberada para o extracelular com a função de estabilizar o tecido lesionado e prevenir o extravasamento de proteínas antigênicas potencialmente nocivas. Esta enzima pode também catalisar ligações cruzadas de agentes externos, como bactérias, vírus e proteínas alimentares, com antígenos próprios como as proteínas intracelulares ou da matriz extracelular, originando antígenos mais potentes ou neoepítomos antigênicos (Schuppan e Hahn, 2001).

Assim, após um evento destrutivo das células beta pancreáticas, desencadeado, por exemplo, por um processo infeccioso, a tTG ligar-se-ia a auto-antígenos expostos no tecido lesionado, desencadeando uma resposta imunológica, com conseqüente formação de auto-anticorpos em indivíduos geneticamente predispostos (Lampasona et al., 1999).

Entretanto, não há um consenso a respeito dos fatores desencadeantes. Antígenos presentes na dieta e agentes virais têm sido implicados na patogenia (Hyöty, 2004; Vaarala, 2004). Acredita-se também que o sistema imunológico intestinal tenha um papel importante no desenvolvimento do diabetes, principalmente quando este

manifesta-se em idades precoces e a maturação intestinal ainda não tenha se completado, sugerindo uma falha da tolerância oral a antígenos alimentares (Vaarala, 2002).

Como se pode constatar, diversos fatores são relacionados à ocorrência do DM1 e diversas hipóteses foram elaboradas, mas o mecanismo fisiopatológico desta doença ainda não foi totalmente elucidado.

### 1.1.3- Critérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos de DM, revisados pela *American Diabetes Association* (ADA, 2006), estão descritos abaixo:

- Presença dos sintomas clássicos de diabetes (polidipsia, poliúria e emagrecimento inexplicável) e uma glicemia  $\geq 200$  mg/dL a qualquer hora do dia; ou
- Glicemia de jejum (ausência de ingesta calórica por pelo menos 8 horas)  $\geq 126$  mg/dL; ou
- Glicemia de 2 horas pós Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG)  $\geq 200$  mg/dL; este teste deve ser realizado conforme descrição da World Health Organization (WHO) utilizando-se uma sobrecarga de glicose; crianças e adolescentes devem receber 1,75 g de glicose por quilo de peso corporal ideal (máximo de 75g), dissolvida em 300 mL de água, administrada via oral, pós jejum de 8 horas.

Com relação ao DM1, utiliza-se para diagnóstico o primeiro critério ou a ocorrência da Cetoacidose Diabética (CAD).

### 1.1.4- Incidência de DM1

A incidência de DM1 tem apresentado um crescimento médio anual progressivamente elevado, ainda que extremamente heterogêneo nos diferentes países. É o que demonstra o estudo multicêntrico realizado na década de 90 pelo DIAMOND Project

Group, envolvendo 84 milhões de crianças com idade igual ou inferior a 14 anos. Segundo o estudo, 43.013 crianças desenvolveram a doença na década de 90. Nos primeiros cinco anos de estudo, o número de casos da doença aumentou 2,4 % a cada ano, mas de 1995 a 1999, o crescimento médio anual foi de 3,4 %. A China e a Venezuela estão entre os países com a menor incidência anual (0,1/100.000 nascidos vivos), enquanto na Finlândia este índice é até 400 vezes superior (40,9/100.000).

Em 2000, o EURODIAB ACE STUDY GROUP apresentou dados semelhantes. A avaliação das taxas de incidência de DM1 na Europa demonstrou variações não apenas entre os diferentes países, mas também entre as diferentes regiões de um mesmo país. Além disto, a incidência foi crescente independente do gênero e em todas as faixas etárias, mas predominando nos primeiros quatro anos de vida. Segundo o EURODIAB, este aumento nas taxas de incidência do DM1 vêm reforçar a importância da influência dos fatores ambientais na etiologia da doença.

#### 1.1.5- Controle metabólico e complicações crônicas

O tratamento do DM1 apóia-se sob três pilares: reposição insulínica, dieta e atividade física. Do equilíbrio entre eles, espera-se atingir um controle glicêmico adequado. Para tal, é indispensável a auto-monitorização da glicemia três ou mais vezes ao dia e a avaliação trimestral da hemoglobina glicada (HbA1c). Na infância, recomenda-se manter a HbA1c entre 7,5 e 8,5% (ADA,2005).

A não manutenção do controle metabólico predispõe o paciente a complicações micro e macrovasculares decorrentes da exposição à hiperglicemia crônica (He e King, 2004).

#### 1.1.6- Associação com outras doenças auto-imunes (DAI)

Já é bem conhecida a associação entre DM1 e outras DAI. Além dos auto-anticorpos pancreáticos, uma considerável parcela de pacientes apresentam auto-anticorpos não pancreáticos, órgão-específicos, como os anticorpos anti-tireoideanos,

que podem estar presentes ao diagnóstico de diabetes ou serem identificados durante a evolução da doença.

Barker et al.(2005), avaliando a presença de auto-anticorpos em 814 pacientes DM1, encontraram 29% de positividade para anticorpos anti-tireoideanos (anti-tireoperoxidase- AcTPO e/ou anti-tireoglobulina-AcTG), 10,1% de anticorpos anti-transglutaminase tecidual (Ac anti-tTG), sugerindo Doença Celíaca (DC) associada; e 1,6% de anticorpos anti-21-hidroxilase, relacionados à Doença de Addison. Aproximadamente em 36% dos pacientes era possível encontrar pelo menos um dos auto-anticorpos não pancreáticos e em 4,1% , dois destes anticorpos.

Estudo semelhante, realizado em Israel, encontrou uma prevalência de 8,3% de Ac anti-tTG e de 27% de anticorpos anti-tireoideanos (Hanukoglu et al.,2003). De fato, a Tireoidopatia Auto-imune (TAI) tem sido reconhecida como a principal DAI associada ao DM1, justificando a triagem tireoideana ao diagnóstico e, periodicamente no seguimento do paciente diabético tipo 1 (Jaeger et al., 2001; Hanukoglu et al., 2003; Barker et al., 2005). Da mesma forma, por sua prevalência, a pesquisa de anticorpos relacionados à DC tem sido recomendada por diversos autores (Barera et al., 1991; Catassi et al., 1991; Sigurs et al., 1993; De Vitis et al., 1996; Saukkonen et al., 1996; Lorini et al., 1996; Talal et al., 1997; Cronin e Shanahan, 1997; Acerini et al., 1998; Not et al., 2001; Aktay et al., 2001; Schober et al., 2002; Collin et al., 2002; Barera et al., 2002; Crone et al., 2003; Freemark e Levitsky, 2003; Cerutti et al., 2004; Rewers et al., 2004).

## **1.2- Doença celíaca (DC)**

### **1.2.1- Definição**

A DC foi definida primeiramente como uma “indigestão crônica encontrada em pessoas de todas as idades, especialmente em crianças de um a cinco anos” (Gee, 1888). A associação com o glúten foi estabelecida anos mais tarde, quando o pediatra holandês Willem-Karel Dicke, observou uma queda significativa na incidência de DC com o

acionamento de pão na Holanda durante a Segunda Guerra Mundial (Van Berge-Henegouwen e Mulder, 1993).

Atualmente, sabe-se que a DC é uma enteropatia imuno-mediada, induzida pela exposição ao glúten da dieta e que acomete o intestino delgado proximal de indivíduos geneticamente predispostos. Seu controle clínico depende, então, da exclusão permanente do glúten da alimentação destes pacientes (Shamir, 2003).

### 1.2.2- Fisiopatogenia

Apesar de transcorridos mais de um século da descrição da enteropatia celíaca, os mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam a lesão intestinal e suas repercussões, ainda não foram totalmente esclarecidos. Entretanto, desde as observações de Dicke, o glúten é considerado o principal fator desencadeante da resposta imunológica.

O glúten é uma proteína encontrada no trigo, no centeio, na cevada e na aveia. Seus fragmentos polipeptídicos, as prolaminas, diferem em cada tipo de cereal: gliadina no trigo, secalina no centeio, hordeína na cevada e avenina na aveia (Sdepanian et al., 1999). A maneira pela qual estas prolaminas agredem a mucosa intestinal ainda é controversa e envolve dois aspectos principais: a predisposição genética e a quebra da tolerância oral ao glúten (Schuppan e Hahn, 2001).

Os primeiros genes relacionados à DC foram aqueles localizados no CHP. Estes genes codificam glicoproteínas que atuam como moléculas apresentadoras de antígenos para células TCD4+ (Fasano, 2001a). Aproximadamente 90% dos celíacos apresentam os haplótipos HLA B8 e DR3. Em quase 100% das vezes, o haplótipo DR3 encontra-se associado à molécula heterodímera DQ2, devido a um desequilíbrio de *linkage*. Seus alelos DQA1\*0501 e DQB1\*0201 são os mais importantes para a suscetibilidade da DC (Savilahti et al., 1986). Quase todos os pacientes celíacos que não apresentam HLA-DQ2, possuem a molécula DQ8, codificada pelos alelos DQB1\*0302 e DQA1\*0301, em desequilíbrio de *linkage* com o haplótipo DR4 (Hill et al., 2005).

Seguindo o padrão genético europeu, a tipagem HLA de um grupo de celíacos da região Sudeste do Brasil, também demonstrou predominância dos alelos DQB1\*02 e DQB1\*03 (84% e 60%, respectivamente), refletindo a importância da imigração européia para o nosso país em décadas passadas (Silva et al., 2000).

Assim, devido à sua prevalência em celíacos de diferentes países e por conter os primeiros genes implicados na suscetibilidade genética da DC, o *locus* DQ tem sido denominado CELIAC1 (Karell et al., 2003).

Mais recentemente, genes não-HLA também foram descritos. Greco et al. (2001), estudando famílias italianas com DC, encontraram evidências da existência de um fator de risco genético no braço longo do cromossomo 5 (*locus* CELIAC2), mas ainda sem uma localização precisa do gene. Outro possível *locus* de suscetibilidade, localizado em 2q33, denominado CELIAC3, contendo diferentes genes, entre eles o CTLA-4, também tem sido considerado (Holopainen et al., 2004).

Novas descobertas também têm acrescentado algumas respostas e outras indagações ao mecanismo de quebra da tolerância oral ao glúten. Sabe-se que em condições fisiológicas, as junções intercelulares do epitélio intestinal funcionam como a principal barreira à passagem de macromoléculas, como o glúten. Desta forma, cerca de 90% das proteínas alimentares digeridas na luz intestinal são absorvidas pela via transcelular, onde são degradadas nos lisossomos e convertidas em peptídeos menores e não imunogênicos (Fasano, 2001a).

Apenas uma minoria das proteínas da dieta é transportada pela via paracelular na sua forma intacta. Em indivíduos saudáveis, estes antígenos são processados e expostos pelas células apresentadoras de antígenos aos nódulos linfóides intestinais (Placas de Peyer). Os anticorpos formados atingem a circulação, chegando ao baço, onde adquirem propriedades supressivas. Alguns destes anticorpos recirculam, retornando ao tecido linfóide intestinal, onde induzem tolerância aos seus antígenos primários (Schuppan e Hahn, 2001).

O glúten é uma das proteínas que segue o caminho descrito cima. Certos peptídeos do glúten, como a gliadina, são resistentes à digestão e cruzam a barreira intestinal pela via paracelular. O mecanismo pelo qual a gliadina interage com as células

epiteliais intestinais ainda não foi totalmente esclarecido. Estudos têm demonstrado que a exposição dos enterócitos à gliadina parece estimular a liberação de zonulina, uma proteína intracelular que modula a permeabilidade das junções intestinais. A ligação da zonulina na superfície do enterócito determinaria uma reorganização do citoesqueleto, aumentando a permeabilidade das junções intestinais, permitindo a passagem da gliadina (Fasano 2001b; Clemente et al.,2003).

Esta gliadina absorvida é o principal substrato para a tTG presente na lâmina própria intestinal. Na presença de pH baixo, a tTG catalisa a deamidação de resíduos glutamina da gliadina a ácido glutâmico, gerando complexos tTG-gliadina carregados negativamente. Isto aumenta a afinidade de ligação da gliadina às moléculas HLA-DQ2 e DQ8, presentes na superfície de células apresentadoras de antígenos de indivíduos geneticamente predispostos. Os complexos gliadina-DQ2 são reconhecidos por células TCD4+, que ativadas iniciam uma resposta imunológica TH1, com produção de citocinas e conseqüente destruição da mucosa intestinal (Molberg et al., 2000; Hill et al.,2002).

Paralelamente, tem início uma resposta TH2, com produção de anticorpos anti-gliadina (AGA), anti-endomísio (EMA) e Ac anti-tTG. Além disto, determinadas citocinas liberadas durante esta resposta humoral têm a capacidade de interferir negativamente na formação de fatores de crescimento, inibindo a diferenciação celular do epitélio intestinal, responsável por manter a relação vilo-cripta, contribuindo para a perpetuação da lesão tecidual (Hill et al., 2002).

Esta interação tTG-gliadina e seu papel na patogenia da DC são defendidos por diversos autores. Entretanto, o completo entendimento da fisiopatologia da DC em indivíduos geneticamente predispostos depende do esclarecimento de inúmeras questões, entre elas:

- o que determina a *upregulation* da zonulina em pacientes celíacos? Em indivíduos saudáveis, a exposição à gliadina também promove a liberação de zonulina, mas este efeito é transitório e a permeabilidade intestinal induzida é menor se comparada a pacientes celíacos (Drago et al., 2006);

- quais os fatores que atuam na regulação e função da atividade da tTG ? Poderiam os genes implicados na predisposição à DC atuar sobre a tTG? (Molberg et al., 2000)
- agentes virais atuando na mucosa intestinal poderiam desencadear uma toxicidade cruzada ao glúten? Sequências homólogas entre a gliadina e certas proteínas virais têm sido encontradas (Hill et al., 2002).

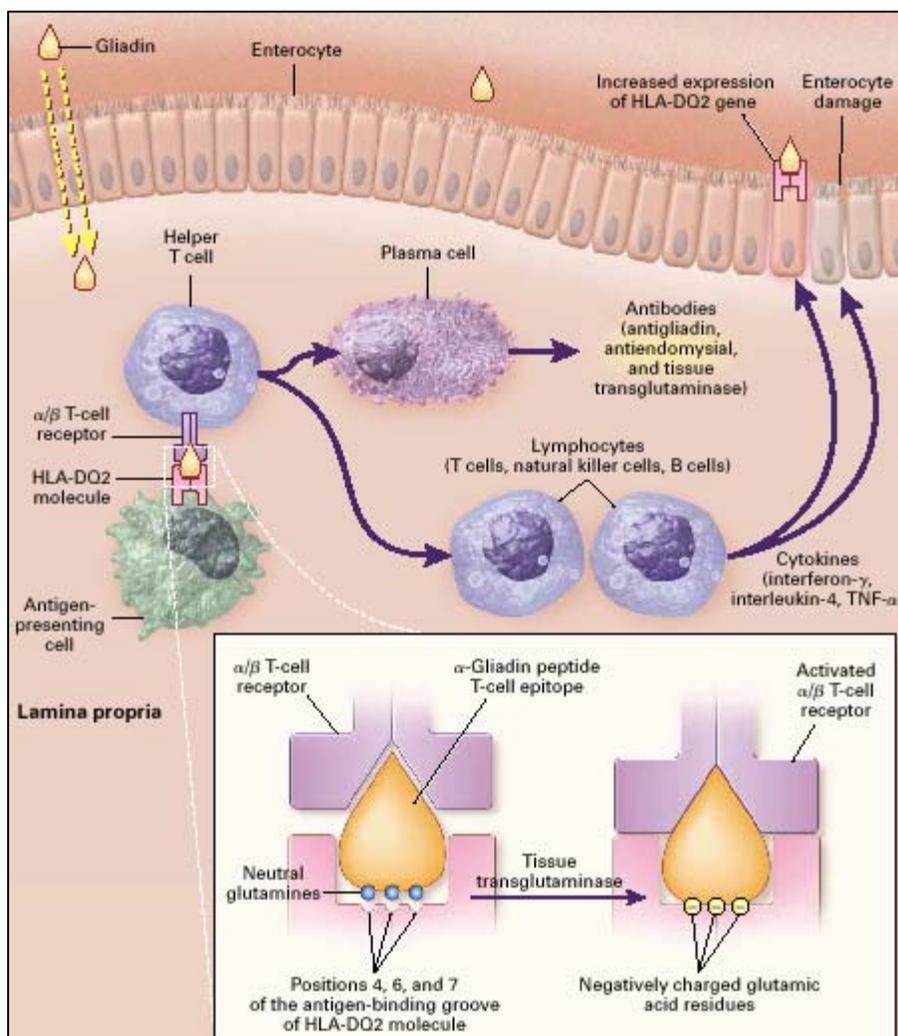
Espera-se que o estudo continuado da DC e de condições associadas à ela permita esclarecer definitivamente sua fisiopatologia e, com isto, talvez permitir o desenvolvimento de terapias alternativas à dieta.

A Figura 1 apresenta uma esquematização simplificada da fisiopatologia da DC (Farrell e Kelly, 2002).

### 1.2.3- Critérios diagnósticos

O diagnóstico definitivo de DC é histológico. A caracterização da lesão da mucosa do intestino delgado foi descrita por Marsh em 1992, conforme apresentado abaixo (adaptado de Hill et al., 2005):

- Tipo 0 ou lesão pré-infiltrativa: mucosa normal;
- Tipo 1 ou lesão infiltrativa: aumento do número de linfócitos intra-epiteliais (> 30 linfócitos para 100 enterócitos);
- Tipo 2 ou lesão hiperplásica: alterações encontradas no tipo 1 associada à hiperplasia das criptas;
- Tipo 3 ou lesão destrutiva: lesão tipo 2 associada a graus variados de atrofia das vilosidades;
- Tipo 4 ou lesão hipoplásica: atrofia total de vilosidades e criptas hipoplásicas.



**Figura 1-** Fisiopatologia da DC: a gliadina é absorvida na lâmina própria e deaminada pela tTG, gerando resíduos de ácido glutâmico carregados negativamente, otimizando sua ligação às moléculas HLA-DQ2 localizadas na superfície das células apresentadoras de antígenos. Ocorre a ativação de células T helper, dando início a uma resposta inflamatória exacerbada, com a produção de citocinas que irão agredir a mucosa intestinal. Simultaneamente, os plasmócitos são ativados, culminando na produção de diferentes anticorpos.

Os critérios diagnósticos foram estabelecidos pela primeira vez em 1969 pela ESPHGAN (*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology for Nutrition*) e determinavam a realização de três biópsias duodeno-jejunais de pacientes clinicamente suspeitos, a fim de se demonstrar a presença de alterações estruturais em vigência de glúten, a recuperação das vilosidades quando em dieta isenta dessa proteína e a deterioração da mucosa durante a reexposição (enfrentamento).

Assim, este primeiro consenso estabelecia que a biópsia intestinal era o padrão ouro para o diagnóstico de DC e que a realização da prova de enfrentamento deveria ser mandatória (Meuwisse, 1970).

Nas décadas seguintes, marcadores sorológicos altamente sensíveis e específicos, passaram a ser utilizados tanto na triagem de pacientes para a biópsia, quanto no monitoramento da dieta. De posse destas novas ferramentas, em 1989, os critérios diagnósticos foram revistos pela ESPHGAN e permanecem válidos até os dias de hoje. Biópsia intestinal com anormalidades histológicas características de DC e uma evidente recuperação clínica após a introdução da dieta, passaram a ser suficientes para confirmação diagnóstica, dispensando a realização do enfrentamento.

Sorologia positiva na triagem e que se negativa após a retirada do glúten da dieta, acompanhada de melhora clínica, acrescenta ao diagnóstico.

Em determinadas situações, entretanto, faz-se necessário seguir os critérios de 1969:

- biópsia inicial realizada em crianças menores de dois anos, com o objetivo de excluir enteropatias freqüentes nesta faixa etária e que podem cursar com atrofia de vilosidades, como a Intolerância à Proteína do Leite de Vaca e a Giardíase;
- diagnóstico inicial duvidoso: pacientes em tratamento, mas que não foram biopsiados; fragmentos de biópsia inadequados ou com histologia não característica;

- pacientes que não aderiram à dieta ou que questionam o diagnóstico e pretendem abandonar o tratamento.

Biópsias adicionais devem ser realizadas sempre que houver uma recaída clínica ou elevação dos títulos de anticorpos, quando estes já haviam negativado com o tratamento. Biópsia permanentemente normal, não exclui o diagnóstico de DC, pois as recaídas clínicas e histológicas podem ocorrer anos mais tarde (DC latente). A ESPHGAN recomenda acompanhar estes pacientes clínica e laboratorialmente (pesquisa de anticorpos) e repetir a biópsia se houver recorrência dos sintomas ou soroconversão positiva (ESPHGAN, 1990).

Duas técnicas distintas podem ser utilizadas na obtenção de fragmentos da mucosa intestinal. Inicialmente, as biópsias eram realizadas exclusivamente por cápsulas de sucção. Atualmente a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) tem substituído as cápsulas por apresentar as seguintes vantagens: visualização do trato digestório do esôfago ao duodeno proximal, permitindo a identificação de áreas suspeitas (áreas em mosaico); obtenção de múltiplos fragmentos; redução do tempo de realização do exame e ausência de radiação. Sua principal desvantagem é o custo (Hill et al., 2005). Ainda que pesem as vantagens do uso da EDA, as duas técnicas têm se mostrado de valor diagnóstico comparáveis (Granot et al., 1993).

No Brasil, ainda é grande o número de pacientes com diagnóstico de DC não confirmado por biópsia, repercutindo negativamente na adesão ao tratamento (Sdepanian et al., 2001). Contribuem para este quadro, a baixa disponibilidade dos testes sorológicos na maioria das cidades brasileiras e a dificuldade de acesso da população à biópsia intestinal (Gandolfi et al., 2000).

#### 1.2.4- Manifestações clínicas

Nos primeiros anos de caracterização da DC, duas formas clínicas eram reconhecidas: a forma clássica e a forma não clássica ou atípica. A DC clássica manifesta-se na infância, geralmente antes dos dois anos, imediatamente ou meses após a

introdução do glúten na dieta. Diarréia persistente associada a baixo ganho pômdero-estatural, dor e/ou distensão abdominal, anorexia, vômitos, constipação ou esteatorrêia em lactentes, continuam sendo altamente sugestivas de enteropatia celíaca (Sdepanian et al., 1999). Por sua vez, na DC atípica os sintomas intestinais podem estar ausentes ou terem pouca repercussão. O paciente pode ser completamente assintomático ou apresentar sintomas inespecíficos e geralmente extra-intestinais, como os que seguem (Hill et al., 2002):

- Abortamentos de repetição
- Anemia ferropriva refratária ao tratamento
- Anemia megalobástica
- Ataxia cerebelar
- Atraso puberal
- Artralgia/ Artrite
- Baixa estatura
- Demência
- Dermatite herpetiforme
- Epilepsia com calcificações cerebrais
- Estomatites recorrentes
- Fadiga/ Fraqueza muscular
- Hipoplasia do esmalte dentário
- Infertilidade
- Irregularidades menstruais
- Neuropatia periférica
- Osteopenia / Osteoporose

Em nosso país, estudo realizado entre os pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil (ACELBRA) demonstrou que o baixo peso e a baixa estatura são os sinais mais prevalentes na DC atípica. Os autores também identificaram um aumento no número de pacientes com esta forma da doença entre os anos de 1995 e 2000 (Sdepanian et al., 2001). Este fato tem sido descrito por outros autores, principalmente em países em que a realização de triagens sorológicas já é realidade (Schober et al., 2002).

Outro benefício da triagem sorológica foi a identificação de outras apresentações dessa doença: silenciosa, potencial e latente. A DC silenciosa refere-se a pacientes assintomáticos, com alterações características da mucosa intestinal, identificados pela triagem sorológica. Os pacientes com a forma potencial, também são identificados pela triagem, mas apresentam, à biópsia, apenas um aumento da densidade dos linfócitos intra-epiteliais (> 30%), sem atrofia de vilosidades, podendo evoluir para lesão característica ao longo do tempo. Por último, a DC latente corresponde aos casos assintomáticos, também com anticorpos positivos e biópsia normal, mas que num dado momento, passado ou futuro, apresentam mucosa plana que se recupera com a retirada do glúten da dieta. É possível que a forma latente possa corresponder à uma intolerância transitória ao glúten (Hill et al., 2002; Romaldini e Barbieri, 1999).

#### 1.2.5- Marcadores sorológicos

O AGA foi o primeiro marcador sorológico a ser utilizado na triagem. Trata-se de um anticorpo das classes de imunoglobulinas A e G (IgA e IgG), detectado pelo método de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Sua sensibilidade e especificidade são muito variáveis, sendo o AGA IgA mais específico e o AGA IgG mais sensível (Romaldini e Barbieri, 1999). Assim, títulos elevados de AGA também são encontrados em outras enteropatias como a Doença de Chron e a Retocolite ulcerativa e em outras DAI como o Lupus eritematoso sistêmico (LES) e a Artrite reumatóide (AR) (Ferreira et al., 1992).

O anticorpo anti-reticulina (ARA) foi descrito por Seah et al., em 1971. Este anticorpo, de classe IgA ou IgG, é direcionado contra um componente do tecido conjuntivo, a reticulina. É detectado por imunofluorescência indireta, usando como substrato estômago,

fígado ou rim de rato. Mostrou-se sensível e específico para o diagnóstico e monitoramento da DC, negatizando-se com o tratamento e voltando a ser detectado quando o glúten é reintroduzido na alimentação (Mäki et al., 1984; Kotze et al., 1999). Mas apesar de suas qualidades, o ARA foi substituído por marcadores sorológicos de maior sensibilidade e especificidade.

Um destes marcadores é o EMA, identificado por Chorzelski et al., em 1983. Seu antígeno alvo é a substância intermifibrilar da musculatura lisa ou endomísio da mucosa intestinal, sendo detectado por imunofluorescência indireta. Inicialmente utilizava-se esôfago de macaco como substrato, o que encarecia muito o procedimento. Atualmente, pode-se utilizar cordão umbilical humano, com a mesma especificidade, custo reduzido e um padrão de ligação superior (Pittschieler e Ladinsler, 1996).

Devido à sensibilidade e especificidade elevadas, o EMA foi considerado por diversos autores como o melhor marcador sorológico para DC, passando a ser amplamente utilizado nos programas de triagem, tanto na busca da DC em pacientes com outras DAI, quanto em parentes de primeiro grau (PPG) de pacientes celíacos (Romaldini e Barbieri, 1999).

Entretanto, o emprego do EMA apresenta algumas limitações. Sua sensibilidade é dependente da idade, não sendo recomendada sua realização em crianças menores de 2 anos para fins de rastreamento (Burgin-Wolff et al., 1991). Além disso, a maioria dos testes comercialmente disponíveis para pesquisa do EMA são limitados aos isótopos IgA e os pacientes com DC apresentam uma prevalência de Deficiência Seletiva de IgA (DSIgA) de aproximadamente 3%, ou seja, cerca de 10 vezes superior à prevalência populacional (Cataldo et al., 1998). Logo, para aumentar a especificidade deste anticorpo, é imprescindível a dosagem prévia da IgA total e caso sua deficiência seja constatada, deve-se substituir o EMA por um anticorpo de classe IgG. Por fim, é importante ressaltar que a imunofluorescência indireta, empregada na detecção do EMA, é um método semi-quantitativo e observador dependente (Kordonouri et al., 2000).

Assim, procurando aperfeiçoar os resultados, em 1997, Dieterich et al. identificaram a tTG como o auto-antígeno reconhecido pelo EMA na DC e observaram que sua ligação à gliadina da dieta, induzia à produção de um auto-anticorpo, o Ac anti-tTG tecidual.

Trata-se de um anticorpo de classes IgA e IgG, detectado pelo ELISA, método tecnicamente mais simples, observador não-dependente e que possibilita a análise de um número maior de amostras (Romaldini e Barbieri, 1999). Apresenta sensibilidade e especificidade elevadas tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da adesão à dieta sem glúten (Sulkanen et al., 1998).

Inicialmente, utilizou-se a proteína de porco guinea na realização do ELISA, mas a clonagem subsequente do gene da tTG humana, permitiu o desenvolvimento de ensaios baseados na tTG recombinante humana, com sensibilidade e especificidade superiores (Sblattero et al., 2000).

Sem dúvida alguma, a descoberta dos marcadores sorológicos foi um passo decisivo para um entendimento mais amplo da DC, contribuindo para esclarecer alguns pontos de sua fisiopatologia, intensificar o diagnóstico e o controle de seu tratamento.

#### 1.2.6- Prevalência

A realização das triagens sorológicas contribuiu para elevar significativamente a prevalência da DC, que deixou de ser considerada uma entidade rara. Um exemplo disto é o estudo multicêntrico realizado na Itália por Catassi et al. (1996). A triagem sorológica de 17.000 estudantes italianos de seis a 15 anos, utilizando AGA e EMA, permitiu estimar a prevalência de DC em aproximadamente 1:150 a 1:300 indivíduos, demonstrando que para cada caso conhecido de DC havia sete casos não diagnosticados. Mäki et al. (2003), realizando a triagem com EMA e Ac anti-tTG em crianças finlandesas de faixa etária semelhante, encontraram uma prevalência de 1:99.

A experiência européia tem mostrado também que a prevalência desta doença varia em cada região dependendo do tipo e idade de introdução da fórmula láctea, da duração do aleitamento materno, da idade de introdução do glúten e da quantidade e qualidade dos cereais da dieta (Sdepanian et al., 1999) .

No Brasil, uma estimativa nacional da prevalência de DC ainda não é conhecida e são escassos os estudos realizados. Em 2000, com o objetivo de determinar a soroprevalência de DC na cidade de Brasília, Gandolfi et al. realizaram um rastreamento entre os doadores de sangue, utilizando AGA IgG na triagem inicial, seguido de AGA IgA e EMA, caso o primeiro marcador fosse positivo. Chegou-se à uma soroprevalência de 0,16% (1:681). Entretanto, os autores acreditam que os resultados possam estar subestimados pelas características da amostra, que excluiu os indivíduos portadores de anemia, um dos sintomas mais freqüentes da DC subclínica, além de utilizar na triagem inicial o AGA IgG, um anticorpo de baixa especificidade.

Visando refinar esta pesquisa, Pratesi et al. (2003) utilizaram EMA na triagem de 4.405 adultos e crianças de Brasília. Dezesesseis casos apresentaram EMA positivo (1:275) e destes, 15 foram submetidos à biópsia, que confirmou o diagnóstico de DC (prevalência de 0,34%). Estudo semelhante realizado por Melo et al. (2006) na cidade de Ribeirão Preto (região Sudeste do Brasil), utilizando Ac anti-tTG e EMA na triagem de 3.000 doadores de sangue, encontrou a mesma prevalência, 1:275, índice similar aos descritos em estudos populacionais de outros países.

Considerando-se a possibilidade das elevadas taxas de subdiagnóstico, um rastreamento populacional faz-se necessário para que se possa estimar a prevalência da DC em nosso país. Até o momento, em diversos países, inclusive no Brasil, conhece-se apenas a ponta de um *iceberg* (Catassi et al., 1994).

### 1.2.7- A associação entre DC e outras DAI

O reconhecimento da enteropatia celíaca como doença imuno-mediada permitiu compreender a ocorrência simultânea de outras DAI. Collin et al. (1994), avaliando 335 pacientes adultos celíacos, encontraram uma prevalência de 12% de

endocrinopatias auto-imunes, com igual proporção entre DM1 e TAI. As colagenoses também estavam presentes em 7,2% destes pacientes e 4,5% apresentavam Dermatite Herpetiforme (DH).

Ventura et al.(1999) encontraram uma prevalência de DAI (DM1,TAI, DH, Hepatite Auto-imune, LES, Síndrome de Sjögren, Vitiligo, Psoríase, ...) significativamente maior entre os celíacos quando comparados a indivíduos saudáveis e observaram que esta prevalência aumenta com a idade de diagnóstico da DC, sugerindo que quanto maior a duração da exposição ao glúten, maior o risco de associação de outra DAI. Seguindo raciocínio semelhante, Toscano et al. (2000) verificaram que a não adesão à dieta, ou seja, a permanente exposição ao glúten, predispõe ao aparecimento de auto-anticorpos (AcTPO, AcTG, GAD65, IAA e ICA). Estes achados corroboram para a necessidade de manutenção do tratamento por toda a vida.

#### 1.2.8- Tratamento

Conforme previamente mencionado, o tratamento consiste na retirada completa do glúten da dieta, uma vez que não se sabe ao certo quanto pode ser tolerado por cada paciente. Não há consenso na definição de “dieta restrita em glúten”. Atualmente, o *Codex Alimentarius* considera isento de glúten alimentos que apresentam < 20 mg de glúten/Kg. Para o *National Food Authority*, para que uma dieta seja considerada isenta em glúten, não deve conter nenhum resíduo do mesmo (Hill et al., 2005).

Em vigência de uma dieta adequada, a melhora clínica pode ser notada já na primeira semana e a normalização da mucosa intestinal geralmente ocorre em aproximadamente seis meses, sendo esta resposta diretamente proporcional à adesão (Shamir, 2003).

O tratamento não visa apenas o bem estar do paciente, mas principalmente evitar o aparecimento das complicações associadas à DC não tratada, entre elas a infertilidade, os abortamentos de repetição, osteoporose, baixa estatura, alguns distúrbios neuropsiquiátricos e o linfoma intestinal (Holmes, 1996). Estas co-morbidades são mais

freqüentes entre os celíacos clássicos, mas não se pode afirmar com segurança que pacientes assintomáticos estejam isentos destes riscos, uma vez que a evolução da forma subclínica da doença ainda é desconhecida (Schober et al., 2002; Freemark e Levitsky, 2003, Rami et al., 2003).

Diante deste fato, o último *Guideline* proposto pela *North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN), recomenda que o tratamento seja instituído também aos pacientes assintomáticos, desde que apresentem pelo menos uma das condições associadas à DC e tenham alterações histológicas características (Hill et al., 2005).

### **1.3- A associação de DM1 e DC**

#### 1.3.1- Como explicar esta associação?

Data de 1969 a primeira descrição da associação entre DM1 e DC. O médico australiano Walker-Smith foi o primeiro a considerar a possibilidade de associação entre as duas doenças ao observar que uma criança diabética, com sintomatologia sugestiva de DC, apresentava, à biópsia intestinal, atrofia total das vilosidades (Walker-Smith et al., 1969). Um ano antes, Hooft et al. (1968), também já haviam observado a ocorrência de uma síndrome malabsortiva em crianças diabéticas, com características histológicas semelhantes às descritas na DC, mas que naquele momento foi considerada por eles uma complicação própria do diabetes, e a associação com a enteropatia celíaca foi inicialmente descartada.

Atualmente, a associação DM1-DC é inequívoca. Ainda que sejam entidades distintas, ambas possuem uma origem imuno-genética comum. Segundo Savilahti et al. (1986), 86% dos pacientes com associação das duas doenças apresentam HLA B8 e DR3. Os alelos HLA DQA1\*0501 e DQB1\*0201 estão presentes em mais de 90% dos pacientes celíacos e em 60 a 70% dos diabéticos tipo 1 (Schober et al., 2002), atingindo uma freqüência de 89% quando as duas doenças coincidem (Saukkonen et al., 1996).

Mas qual seria o “gatilho imunológico”? Qual delas seria responsável pelo aparecimento da outra e em que condições? A presença de auto-anticorpos relacionados ao DM1 e à outras DAI em celíacos não tratados e naqueles com longo tempo de exposição ao

glúten, reforça o papel desta proteína no desencadeamento de uma resposta imunológica inapropriada (Ventura et al., 1999). Experimentos em animais também têm sugerido esta relação causal. No estudo de Funda et al. (1999), por exemplo, a retirada do glúten da dieta reduziu a incidência de diabetes em camundongos diabéticos não obesos (NOD) de 64 % para 15% ( $p = 0,00007$ ).

Ao longo destes anos, diversas hipóteses foram formuladas na tentativa de esclarecer a fisiopatogenia desta associação e a teoria da “quebra da tolerância oral” tem sido defendida por vários autores.

Atribui-se à lesão intestinal desencadeada pela gliadina, a exposição de auto-antígenos que normalmente estão "escondidos" no intestino e que compartilham epítomos com antígenos presentes em outros tecidos, como o pâncreas. É possível que a reação imunológica desencadeada pela ligação tTG-gliadina seja capaz de “desmascarar” estes antígenos crípticos presentes no intestino, que induziriam a produção de auto-anticorpos órgão-específicos (Toscano et al., 2000).

Considera-se, também, que a permeabilidade intestinal aumentada induzida pela gliadina possa facilitar a absorção de antígenos nocivos responsáveis pela ativação do fenômeno auto-imune (Collin et al., 2002). Em contrapartida, estudo recente demonstrou que pacientes DM1 apresentam níveis séricos aumentados de zonulina mesmo antes de desenvolverem a doença clinicamente, sugerindo que a maior exposição a antígenos não-próprios possa relacionar-se ao desencadeamento da auto-imunidade em indivíduos geneticamente predispostos. Entretanto, os autores não avaliaram a presença de DC e anticorpos relacionados nestes pacientes, mencionando apenas que a *upregulation* desta proteína tem sido verificada em várias DAI (Sapone et al., 2006). Deste modo, fica a dúvida se a gliadina teria um papel primário ou secundário na quebra da tolerância intestinal neste grupo de pacientes.

### 1.3.2- Prevalência da associação DM1-DC

Collin et al. (2002), revisando a literatura, encontraram uma prevalência média de 4,1% (zero a 16,4%), o que supera em muito a prevalência estimada de DC na população em geral. É possível que esta prevalência ainda esteja subestimada, pois alguns estudos

utilizaram anticorpos de baixa sensibilidade e/ou especificidade na triagem inicial, fato que pode elevar o número de falso-negativos.

No Brasil, até este momento, a prevalência da associação DC-DM1 foi pouco explorada, pois em muitos serviços a investigação da DC ainda não foi incorporada à rotina de seguimento do paciente diabético tipo 1, por motivos já apresentados..

### 1.3.3- Manifestação clínica da DC em pacientes diabéticos tipo 1

Antes da descoberta dos marcadores sorológicos, o diagnóstico de DC num paciente com DM1 baseava-se exclusivamente na manifestação dos sintomas clássicos. Sintomas inespecíficos, como manifestações gastrintestinais de ocorrência intermitente, eram atribuídos à gastroenteropatia descrita no diabetes mal controlado, contribuindo para o subdiagnóstico da DC neste grupo de pacientes (Thain et al., 1974; Collin et al., 2002).

Tão logo a associação das duas doenças tornou-se conhecida, sua caracterização clínica passou a ser detalhada, demonstrando que a forma silenciosa da DC predomina também entre os diabéticos. São descritos desde pacientes completamente assintomáticos até aqueles com sintomas inespecíficos. Dentre estes, a baixa estatura têm se mostrado um sinal importante de associação DM1-DC, chegando a ser até cinco vezes mais prevalente nos pacientes com esta associação do que em pacientes apenas diabéticos (Barera et al., 1991).

### 1.3.4- Influências clínico-metabólicas da DC no paciente diabético tipo 1

Até que ponto a DC poderia interferir na manifestação e no controle metabólico do DM1? Poderia a DC não diagnosticada e, portanto não tratada, antecipar a primeira descompensação diabética? Não há consenso sobre diversas questões envolvendo a associação destas duas doenças. Para alguns autores, a presença da enteropatia celíaca predispõe ao desenvolvimento mais precoce do DM1 (Barera et al., 1991; Cerutti et al.,

2004; Rami et al., 2005). Entretanto, outros autores não encontraram esta correlação em seus estudos (Saukkonen et al., 2002; Baptista et al., 2005; Tanure et al., 2006).

Da mesma forma é controverso associar a co-existência da DC, geralmente subclínica, a um controle metabólico insatisfatório. Se considerarmos que a má absorção induzida pela inflamação intestinal seria capaz de reduzir a hiperglicemia pós-prandial, poderíamos supor uma interferência positiva da DC. No entanto, ainda não foi possível comprovar que pacientes com associação DM1-DC necessitam de doses reduzidas de insulina e/ou apresentam níveis inferiores de HbA1c (Kaukinen et al., 1999, Westman et al., 1999).

Tão pouco se pode afirmar que a associação DM1-DC seja fator de risco para a ocorrência de hipoglicemias. Alguns autores têm alertado para a possibilidade de existência de DC ativa naqueles pacientes com episódios de hipoglicemia inexplicáveis (Iafusco et al., 1998; Mohn et al., 2001). Entretanto, para pacientes com DC subclínica, talvez esta relação não seja significativa (Crone et al., 2003; Kaspers et al., 2004).

Logo, a única certeza que se tem é que, na grande maioria das vezes, a DC num paciente diabético tipo 1 passa despercebida. Se isto traz conseqüências negativas à evolução clínica do diabetes, ainda é uma incógnita.

### 1.3.5- Quando realizar a triagem sorológica?

A soroprevalência elevada para DC descrita em pacientes DM1 recém-diagnosticados tem sugerido a importância da realização da triagem já neste momento (Jaeger et al., 2001; Barera et al., 2002). Entretanto, estudos longitudinais têm demonstrado que a soroconversão positiva, acompanhada da evolução da lesão histológica, justificam a realização de triagens periódicas (Mäki et al., 1995; Saukkonen et al., 1996; Carlsson et al., 1999; Barera et al., 2002; Crone et al., 2003; Cerutti et al., 2004).

Mas por quanto tempo e com que periodicidade estes pacientes devem ser testados? Barera et al. (2002), em estudo prospectivo de seis anos, apesar de não terem identificado nenhum “caso novo” de DC após o quarto ano de seguimento, recomendaram triagem anual dos diabéticos tipo 1 por vários anos, sem definir prazos. No grupo de

pacientes avaliado por Crone et al. (2003), a soroconversão positiva com biópsia alterada foi detectada até oito anos após a primeira triagem. Para Cerutti et al. (2004), a triagem deve ser anual até os 10 anos de início do diabetes, quando parece haver uma tendência de redução na prevalência de DC.

Logo, não há regras. O *Guideline* da NASPGHAN (Hill et al., 2005) sugere que os pacientes que pertençam ao “grupo de risco” para DC sejam triados tão logo esta condição seja identificada, atentando para o fato de que, se criança, a primeira triagem seja realizada após os três anos de idade, o que geralmente garante a exposição a alimentos contendo glúten por pelo menos dois anos. No caso dos diabéticos, a NASPGHAN sugere:

- triagens periódicas, sem definir intervalos;
- repetição da triagem se sintomas sugestivos presentes;
- tipagem HLA. Pacientes que apresentem HLA DQ2 e HLA DQ8 deveriam seguir as recomendações anteriores, enquanto que pacientes sem este genótipo, por serem considerados de baixo risco para DC, poderiam ser poupados de triagens adicionais.

Desta forma, são necessárias novas pesquisas objetivando a padronização das triagens durante o seguimento clínico destes pacientes.

## **1.4- Efeitos da dieta sem glúten no paciente diabético**

### 1.4.1- Avaliando a adesão à dieta combinada

Conforme mencionado, todo paciente com associação DM1-DC comprovada por biópsia duodenal (lesão tipo 3 de Marsh), mesmo que assintomático, deve ser orientado a seguir uma dieta isenta de glúten (Hill et al., 2005).

O custo-benefício desse tratamento é difícil precisar. Segundo Saukkonen et al. (2002), faltam estudos longitudinais que confirmem a interferência da dieta no curso clínico do DM1, prolongando, por exemplo, o período de “lua de mel” ou alterando a velocidade de progressão para as complicações crônicas.

O que se sabe é que a normalização da mucosa intestinal e a conseqüente melhora na absorção de nutrientes têm sido associadas a uma sensação de bem estar e aumento da vitalidade mesmo em pacientes considerados inicialmente assintomáticos (Cronin e Shanahan, 1997). É provável que haja aumento das necessidades de insulina, mas isto ainda não foi confirmado. E com relação à HbA1c, a maioria dos estudos publicados não demonstram efeitos positivos da dieta sobre este parâmetro (Acerini et al., 1998; Westman et al., 1999; Kaukinen et al., 1999; Saukkonen et al., 2002; Crone et al., 2003; Arató et al., 2003; Rami et al., 2005).

Em contrapartida, o aumento das restrições na dieta e a ausência de sintomas motivadores dificultam muito a adesão ao tratamento. Entre os diabéticos com DC clássica, a taxa de adesão pode atingir 75%, mas entre aqueles assintomáticos, a adesão à dieta pode não ultrapassar os 17% (Page et al., 1994). Outros fatores são o custo, a palatabilidade e as dificuldades na associação da dieta do diabético com a dieta do celíaco, uma vez que para o diabético orienta-se uma alimentação rica em carboidratos complexos, que, por sua vez, contém grandes quantidades de glúten (Cronin e Shanahan, 1997).

Ainda que inicialmente o tratamento da DC assintomática represente um ônus a mais na rotina do paciente DM1, como os riscos de complicações inerentes à DC não tratada não estão completamente descartados, é importante motivar a adesão no intuito de prevenir que outras co-morbidades somem-se à microangiopatia do diabetes. Recentemente foram descritos 4 casos de linfoma intestinal em adultos com a associação DC-DM1 (O'Connor et al., 1999). Há que se reforçar a possibilidade de benefícios a longo prazo.

### **1.5- Justificando a triagem sorológica**

A descoberta de marcadores sorológicos altamente sensíveis e específicos, como o EMA e o Ac anti-tTG, tem revelado um considerável contingente de pacientes com a forma subclínica da DC. Uma vez que a associação entre DC e DM1 está bem estabelecida na literatura e que, na grande maioria das vezes, a DC subclínica predomina

entre os diabéticos tipo 1, as triagens sorológicas têm sido cada vez mais empregadas na avaliação desses pacientes, mostrando excelente correlação com o resultado da biópsia.

Ainda que existam diversos questionamentos sobre a evolução natural da DC entre os pacientes diabéticos e sobre suas possíveis interferências no controle metabólico desta doença, o reconhecimento de casos subdiagnosticados poderá possibilitar uma caracterização mais detalhada da enteropatia celíaca neste grupo e talvez esclarecer alguns dos questionamentos atuais.

## **2- OBJETIVOS**

## **2.1- Geral**

- Avaliar a prevalência da associação entre DM1 e DC no Ambulatório de Diabetes do Departamento de Pediatria do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

## **2.2- Específicos**

Verificar:

- a ocorrência de sinais e/ou sintomas atribuíveis à DC naqueles pacientes com associação das duas doenças,
- a existência de possíveis influências da DC no controle metabólico do DM1,
- a ocorrência de outras doenças auto-imunes nos pacientes e em seus PPG.

### **3- CASUÍSTICA E MÉTODOS**

Estudo transversal realizado no Ambulatório de Diabetes do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP, no período de março de 2003 a março de 2004. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico prévio de DM1, idade superior a dois anos, e que se encontravam em acompanhamento ambulatorial, totalizando, inicialmente, 195 pacientes.

### **3.1- Avaliação clínica**

No dia de sua consulta de rotina, após receberem informações detalhadas sobre os estudos, os pacientes foram submetidos a um Protocolo de Investigação (Anexo 1), constituído de três partes, sendo a primeira composta por um questionário e a segunda, pelos dados antropométricos do paciente, informações sobre a evolução do diabetes e seu controle e sobre a co-existência de outras doenças. A terceira parte foi reservada aos dados laboratoriais obtidos nesta pesquisa.

O questionário, aplicado pela própria pesquisadora, teve por objetivo investigar a presença de sintomas clássicos e/ou inespecíficos da DC. Entre os sintomas clássicos foram pesquisados: diarreia, constipação intestinal, dor e/ou distensão abdominal, epigastralgia, flatulência e vômitos recorrentes e entre os inespecíficos, artralgia, artrite, cefaléia, fadiga e crises convulsivas não decorrentes de episódios de hipoglicemia.

As respostas foram consideradas afirmativas quando o paciente considerou freqüente a ocorrência de um ou mais sintomas em qualquer momento de sua vida, sendo então classificado como assintomático, sintomático clássico ou sintomático inespecífico. Quando referiu sintomas clássicos e inespecíficos foi classificado como sintomático clássico.

A ocorrência de DAI entre os PPG também foi avaliada por meio deste questionário. Inicialmente foram pesquisadas a presença de casos de DM1, DC, tireoidopatias, vitiligo, psoríase, LES e AR. Ao final, o entrevistado era estimulado a mencionar qualquer outra doença que eventualmente acometesse algum desses familiares.

Após a conclusão da entrevista, os pacientes eram encaminhados à consulta ambulatorial, sendo orientados a colher sangue num momento oportuno, devido à exigência do jejum de quatro horas.

Posteriormente, foram resgatados do prontuário do paciente, seus antecedentes pessoais, sua idade ao diagnóstico do DM1 e ao início do seguimento no Ambulatório e os valores de HbA1c no ano que antecedeu a pesquisa do anticorpo. Também foi resgatada a dose de insulina, o peso e a estatura na consulta mais próxima à coleta do sangue. Os dados antropométricos foram transformados em z escore pelo programa SISCREs, desenvolvido por pesquisadores do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) desta universidade, que utiliza como base para os cálculos, os dados do *National Center of Health Statistics* (NCHS) de 2000.

### **3.2- Avaliação laboratorial**

A coleta de sangue foi realizada no Laboratório de Patologia Clínica do HC – UNICAMP. Cerca de 8 mL de sangue foram coletados por punção venosa periférica em tubo seco (sem anti-coagulante). Parte do material destinou-se à dosagem de IgA, realizada por nefelometria. O limite inferior de detecção foi de 23,5 mg/dL. Os pacientes que apresentaram nível de IgA abaixo deste limite, foram excluídos pelo risco de apresentarem DSIgA.

A pesquisa do EMA foi realizada no Laboratório de Gastroenterologia Pediátrica do HC – UNICAMP, por imunofluorescência indireta, utilizando como substrato cordão umbilical humano cedido pelo Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da FCM-UNICAMP.

Cerca de 5 mL de sangue foram centrifugados para separação do soro e armazenados a – 20°C. Para a realização do exame, este soro era diluído em solução salina tamponada fosfatada (PBS) e Tween 80 nas diluições 1:5, 1:10 e 1:20 e colocado sobre as lâminas com cortes de 5 micrômetros de cordão umbilical previamente fixados, sendo este material incubado a 37°C em câmara úmida por 30 minutos. Na seqüência, as lâminas eram

lavadas em PBS por duas vezes com duração de cinco minutos cada. O conjugado anti-IgA humana, marcado com isotiocianato de fluoresceína (SIGMA<sup>®</sup>), diluído em PBS 1:40, era colocado sobre os cortes e novamente as lâminas eram incubadas a 37°C por 30 minutos. Posteriormente eram lavadas mais duas vezes por cinco minutos com PBS. Após a lavagem, aplicava-se glicerina tamponada e lamínula e realizava-se a leitura em microscopia de fluorescência (Olympus Bx40). Os soros que apresentavam fluorescência na diluição igual ou superior a 1:10 foram considerados positivos.

Em uma segunda etapa, os pacientes que apresentaram EMA positivo foram submetidos à biópsia intestinal para confirmação diagnóstica. Este procedimento coube à equipe de Gastroenterologia Pediátrica do HC – UNICAMP, sendo realizado por Cápsula de sucção Watson ou por EDA (vídeo-endoscópio Pentax<sup>®</sup> ou Olympus<sup>®</sup> de 9,3mm de diâmetro). Os fragmentos de biópsia obtidos da segunda porção do duodeno-jejunal foram armazenados em formol 10% e, posteriormente, analisados pelo Serviço de Anatomia Patológica do Gastrocentro – UNICAMP. A caracterização histológica obedeceu à classificação de Marsh.

Todos os pacientes com diagnóstico de DC confirmado pela biópsia foram orientados a seguir uma dieta isenta de glúten.

### **3.3- Análise estatística**

O programa SPSS, versão 7.5 foi utilizado para o arquivo e processamento dos dados. As variáveis contínuas foram descritas por sua média, desvio-padrão e valores mínimo e máximo e as variáveis categóricas por sua frequência em porcentagens.

O teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado em dois momentos. Primeiramente no pareamento casos (DM1 com DC) e controles (só DM1), sendo cada caso pareado a três controles, segundo gênero, idade no momento da triagem e tempo de duração do diabetes. Posteriormente, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar a existência de diferenças na distribuição destes grupos com relação às variáveis

independentes de interesse (HbA1c, dose de insulina, z de peso e estatura, sintomas de DC, antecedentes pessoais e familiares de DAI).

O nível de significância assumido foi de 5%.

### **3.4- Considerações éticas**

Todos os pacientes participantes do estudo ou seu responsável legal assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM – UNICAMP (Parecer n<sup>o</sup> 159/98).

## **4- RESULTADOS**

Dos 195 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, 16 foram excluídos por não terem comparecido à coleta de sangue e três por terem o material hemolisado em duas ou mais coletas. Cinco pacientes (2,8%) com IgA indetectável (abaixo de 23,5 mg/dL) também foram excluídos pelo risco de apresentarem DSIgA, o que poderia determinar resultado falso-negativo. Duas pacientes tinham diagnóstico prévio de DC, mas foram mantidas em nossa casuística. Logo, 171 pacientes participaram do estudo, sendo 91 (53,2%) meninas.

A Tabela 1 apresenta os dados antropométricos dos pacientes estudados, em dois momentos: ao iniciarem seguimento ambulatorial e na ocasião da pesquisa do anticorpo. Contempla, ainda, as informações a respeito do tratamento e controle metabólico do diabetes durante a triagem sorológica.

A análise do prontuário permitiu resgatar dados antropométricos iniciais de 162 pacientes. Na admissão em no serviço, a incidência de baixo peso e baixa estatura (z abaixo de - 2,0) foi de 13,6% (n = 22) e de 5,6% (n = 9), respectivamente. No momento da realização da triagem sorológica, a avaliação dos dados antropométricos de todos os pacientes revelou uma frequência de baixo peso de 11,1% (n = 19) e de baixa estatura de 18,7% (n = 32).

**Tabela 1-** Características clínico-metabólicas dos pacientes diabéticos participantes da triagem sorológica.

	<b>Média ± DP</b>	<b>Varição</b>
<b>Idade 0 (anos)</b>	6,4 ± 3,5	0,3 a 14,2
<b>Idade 1 (anos)</b>	7,0 ± 3,4	0,3 a 14,2
<b>z Peso 1</b>	-0,39 ± 1,24	-3,51 a +2,68
<b>z Estatura 1</b>	-0,96 ± 1,12	-2,99 a +2,67
<b>Idade 2 (anos)</b>	14,1 ± 4,9	3,3 a 26,7
<b>z Peso 2</b>	-0,73 ± 1,04	-4,09 a +1,48
<b>z Estatura 2</b>	-1,01 ± 1,01	-3,92 a +1,81
<b>t DM1 (anos)</b>	7,8 ± 3,9	0,8 a 18,9
<b>Insulina (UI/Kg/dia)</b>	0,87 ± 0,22	0,17 a 1,58
<b>HbA1c (%)</b>	10,4 ± 2,1	6,4 a 17,1

0 = ao diagnóstico do diabetes; 1 = ao iniciar seguimento ambulatorial;

2 = no momento da pesquisa; tDM1 = tempo de duração do diabetes mellitus tipo 1; insulina = dose de insulina; HbA1c = concentração de hemoglobina glicada

A avaliação dos prontuários também revelou que 22,8% dos pacientes (n = 39) já apresentavam uma ou mais das complicações crônicas decorrentes do controle inadequado da doença. A nefropatia diabética estava presente em 16,4% dos pacientes (n = 28; média de idade de 19,3 ± 3,2 anos; duração média do diabetes = 12,4 ± 3,0 anos) e a retinopatia em 6,5% deles (n = 11; média de idade de 19,1 ± 4,1 anos; duração média de diabetes = 13,0 ± 3,2 anos). A neuropatia diabética não é pesquisada rotineiramente em no Ambulatório.

As doenças da tireóide mostraram-se muito freqüentes em nossa casuística. A tireoidopatia, com ou sem alteração funcional, foi observada em 26,3% dos pacientes estudados e o hipotireoidismo auto-imune foi a manifestação predominante (Tabela 2).

**Tabela 2-** Distribuição dos pacientes com diabetes segundo a frequência de tireoidopatia.

<b>Tireoidopatia</b>	<b>Frequência (%)</b>
Eutireoidismo, AcTPO e AcTG (-)	126 (73,7 %)
Eutireoidismo, AcTPO e/ou AcTG (+)	12 (7,0 %)
Hipotireoidismo, AcTPO e AcTG (-)	15 (8,8 %)
Hipotireoidismo, AcTPO e/ou AcTG (+)	17 (9,9 %)
Hipertireoidismo, AcTPO e/ou AcTG (+)	1 (0,6 %)
<b>Total</b>	<b>171 (100 %)</b>

AcTPO = anticorpo anti-peroxidase; AcTG = anticorpo anti-tireoglobulina

Excluindo-se DC e TAI, cinco pacientes (2,9%), todos do gênero feminino, apresentavam outra DAI associada ao DM1 (necrobiose lipóidica, espondiloartropatia, hepatite auto-imune, vitiligo e psoríase).

Outras co-morbidades encontradas nesse grupo foram síndrome dispéptica com H. pylori positivo (n = 6), catarata metabólica (n = 6), distúrbios psiquiátricos (quatro com depressão e um com bulimia), glaucoma juvenil (n = 3) e a síndrome de Wolfram (n = 1).

Com relação à ocorrência de DAI entre os PPG, esta informação foi obtida de 167 pacientes (três não foram entrevistados e uma paciente era filha adotiva). Uma vez que cinco pares de irmãos fazem parte da nossa casuística, um total de 162 famílias foram avaliadas. A tireoidopatia foi a doença mais prevalente, embora não possamos afirmar que todos os casos tenham origem auto-imune. Vinte e dois casos (13,6%) foram relatados, um em cada família, sendo que em 18 deles, a mãe era o familiar afetado.

O DM1 esteve presente em 16 PPG (9,9%), sendo 14 irmãos e, destes, 11 fazem parte desta casuística. Encontrou-se ainda, 2,4% de colagenoses auto-ímmunes (duas mães com LES e duas mães com AR) e um de nossos pacientes é irmão de uma das pacientes com diagnóstico prévio de DC (0,06%).

Com relação à presença de sintomas sugestivos de DC, dos 168 pacientes que responderam à entrevista, 62 (36,3%) foram classificados como assintomáticos, ou seja, negavam apresentar ou terem apresentado qualquer um dos sintomas investigados. Aproximadamente 53,2% (n = 91) referiram sintomas clássicos e 8,8% (n = 15) sintomas inespecíficos.

Dentre os pacientes com sintomas clássicos, a dor abdominal foi a queixa predominante (45%), mas distensão abdominal, constipação e epigastralgia também foram comuns (40,6%, 28,6% e 24,2%, respectivamente). Episódios frequentes de diarreia foram relatados por 14,3% deles. Apenas quatro pacientes (4,4%) referiram vômitos intermitentes e um (1,0%) queixou-se de flatulência permanente.

Os sintomas inespecíficos foram bem menos frequentes. Doze pacientes (11,3%) queixaram-se de fadiga e cinco (4,7%) referiram cefaléia. Nenhum paciente apresentou crise convulsiva que não fosse desencadeada por episódio de hipoglicemia.

Dos 171 pacientes estudados, nove apresentaram EMA positivo (soroprevalência de 5,3%), incluindo as duas pacientes com diagnóstico prévio de DC (pacientes 1 e 2 – Tabela 3). Todos foram submetidos à biópsia, que confirmou o diagnóstico em sete casos, por apresentarem alterações histológicas compatíveis com DC em atividade (Marsh tipo 3). Dentre eles, duas irmãs (pacientes 6 e 7 – Tabela 3) e as pacientes 1 e 2 (Tabela 3), sabidamente celíacas, que deveriam estar em dieta isenta de glúten, comprovando a não aderência ao tratamento.

Sendo assim, a prevalência da associação entre DM1 e DC encontrada foi de 4,0% e o valor preditivo positivo do EMA foi de 77,8%. A Tabela 3 apresenta as características clínicas dos pacientes com EMA positivo.

**Tabela 3-** Caracterização dos pacientes diabéticos com anticorpo anti-endomísio positivo.

Caso	Gênero	Idade	tDM1	z P	z E	Insulina	HbA1c	Sintomas	Tireoidopatia	DAI	DC
1	F	0,6	9,4	0,25	-0,12	0,68	9,4	Clássicos	Hipot. Ac(-)	(+)	ativa
2	F	12,3	9,8	-0,58	-1,90	1,10	8,1	Clássicos	Hipot. Ac (+)	(-)	ativa
3	M	6,3	10,3	-1,92	-1,12	1,09	10,0	Clássicos	(-)	(+)	ativa
4	F	9,4	12,5	1,48	0,41	0,70	9,9	Clássicos	Hipot. Ac(+)	(-)	ativa
5	M	3,2	6,5	-0,30	-1,03	0,70	12,0	Clássicos	(-)	(-)	ativa
6	F	8,8	1,6	-2,12	-1,62	0,66	11,0	Clássicos	(-)	(+)	ativa
7	F	5,0	1,5	-1,41	-2,38	0,67	11,2	Clássicos	(-)	(+)	ativa
8	M	10,2	2,3	-1,26	-0,53	0,83	8,1	(-)	(-)	(-)	ausente
9	M	7,0	2,2	1,15	0,22	0,87	7,3	Clássicos	Hipot. Ac (-)	(-)	ausente

Idade = idade em anos ao diagnóstico de DM1; tDM1 = tempo em anos de duração do DM1;

P = peso; E = estatura; insulina = dose de insulina em UI/Kg/dia;

HbA1c = concentração de hemoglobina glicada em %;

DAI = antecedentes familiares de doenças auto-imunes; DC = doença celíaca;

F = feminino; M = masculino; Hipot. = hipotireoidismo;

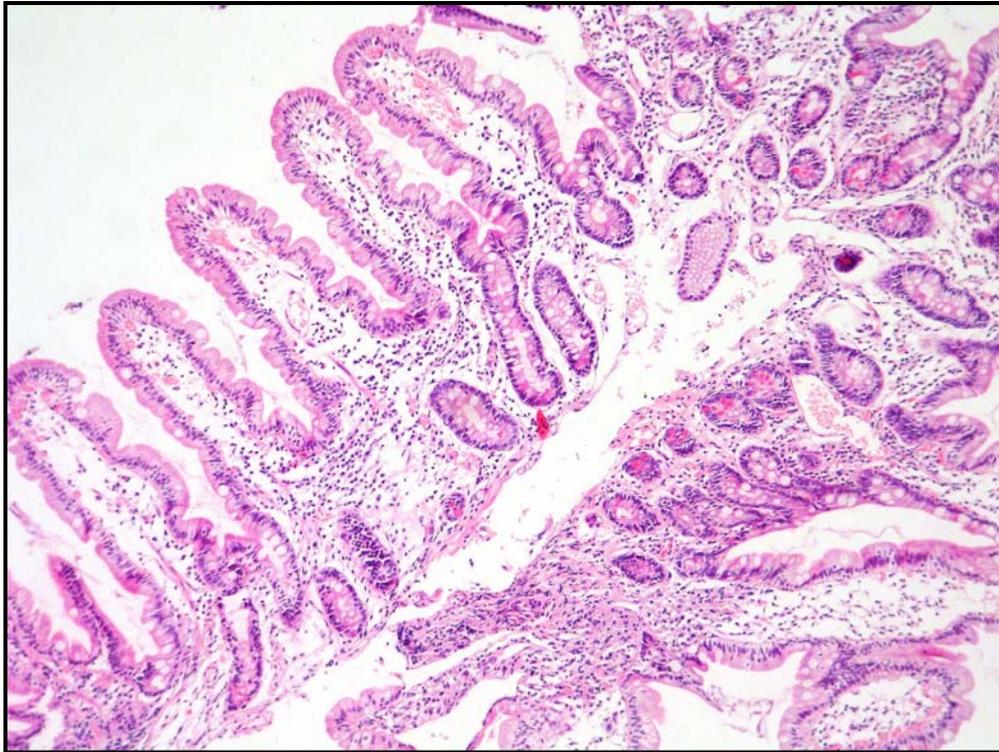
Ac = anticorpo anti-tireoperoxidase e/ou anti-tireoglobulina; (+) = presente; (-) = ausente

Os nove pacientes apresentavam média de  $7,0 \pm 3,6$  anos ao diagnóstico do diabetes e duração média de  $6,2 \pm 4,4$  anos desta doença. As médias de z escore de peso e estatura no momento da pesquisa foram, respectivamente, de  $-0,43 \pm 1,87$  e  $-0,92 \pm 0,97$ . Em relação ao controle metabólico, a média de HbA1c foi de  $9,6 \pm 1,6$  % e dose média de insulina utilizada de  $0,8 \pm 0,1$  UI/Kg/dia.

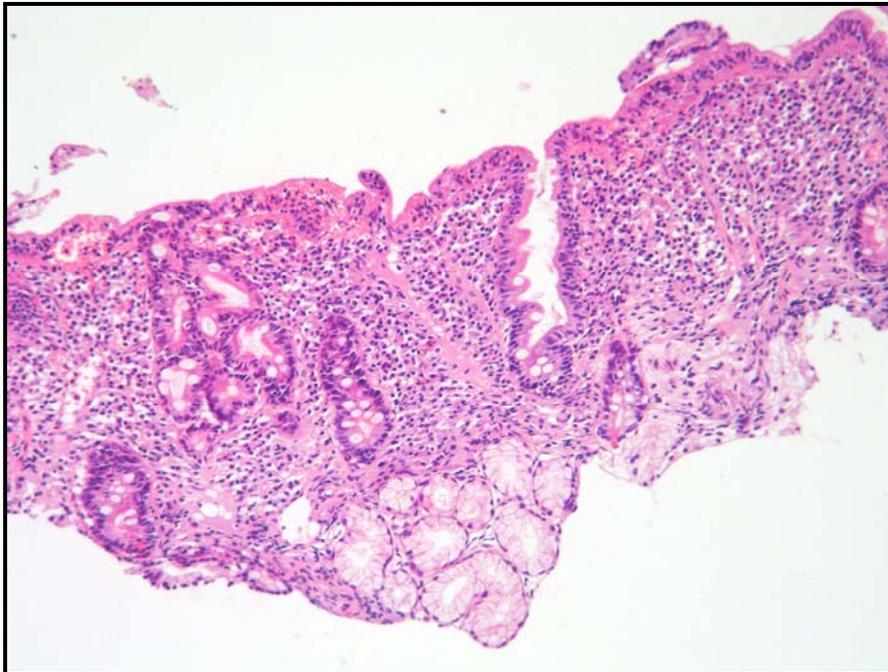
Quatro pacientes (44,4%) apresentavam hipotireoidismo, sendo que dois deles apresentavam anticorpos anti-tireoideanos positivos (28,5%). Também quatro pacientes possuíam pelo menos um PPG com alguma DAI. A paciente 1 possui um irmão diabético, a mãe do paciente 3 é portadora de LES e as pacientes 6 e 7, são irmãs, ambas diabéticas e celíacas.

O paciente 9 apresentava mucosa duodenal completamente normal e a biópsia do paciente 8 (Figura 2) revelou uma mucosa duodenal com relação vilos:cripta preservada (3:1) e discreta infiltração linfoplasmocitária (aproximadamente 20 linfócitos:100 enterócitos).

As figuras 3A e 3B correspondem a fragmentos de biópsia obtidos por cápsula de sucção das pacientes 1 e 4 respectivamente.



**Figura 2-** Mucosa duodenal normal (HE:100x)



**Figura 3A-** Doença celíaca: atrofia de vilosidades, criptas alongadas e intenso infiltrado linfoplasmocitário (HE:200x).



**Figura 3B-** Doença celíaca: atrofia de vilosidades, criptas alongadas e tortuosas, infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria, com transmigração epitelaial de linfócitos (HE:200x).

A Tabela 4 apresenta as características clínicas dos casos e dos controles. Observa-se o predomínio de sintomas gastrintestinais no grupo casos, assim como uma tendência de seus PPG de apresentarem uma prevalência aumentada de DAI.

**Tabela 4-** Aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes com associação de diabetes e doença celíaca em comparação a pacientes apenas com diabetes.

	DM1 + DC (n = 7)		DM1 (n = 21)		P
	Média ± DP	Variação	Média ± DP	Variação	
<b>z Peso</b>	- 0,66 ± 1,28	-2,12 a 1,48	- 0,39 ± 0,97	- 2,60 a 1,42	0,58
<b>Z Estatura</b>	-1,13 ± 0,98	-2,38 a 0,41	- 0,81 ± 0,73	-2,32 a 0,80	0,30
<b>Insulina (UI/Kg/dia)</b>	0,80 ± 0,20	0,66 a 1,10	0,89 ± 0,16	0,55 a 1,14	0,12
<b>HbA1c (%)</b>	10,23 ± 1,29	8,10 a 12,0	9,97 ± 1,94	6,50 a 14,90	0,61
	<b>n</b>		<b>n</b>		
<b>Sintomas</b>	7		11		0,02
<b>Tireoidopatia</b>	3		6		0,49
<b>AfDAI</b>	4		4		0,06

DM1 = diabetes mellitus tipo 1; DC = doença celíaca; AfDAI = antecedentes familiares de doenças auto-imunes; insulina = dose de insulina; HbA1c = concentração de hemoglobina glicada

## **5- DISCUSSÃO**

Após quase meio século do reconhecimento da associação entre DM1 e DC, a tipagem HLA e a caracterização do processo auto-imune descrito nas duas doenças tornaram possível compreender, ainda que não completamente, os mecanismos que norteiam tal associação.

Neste contexto, considerando-se a heterogeneidade clínica da DC e as dificuldades diagnósticas subseqüentes, o emprego da triagem sorológica facilitou a investigação desta doença na população em geral, mas especialmente entre os pacientes considerados de risco, como os diabéticos. E para tal, desde sua descoberta na década de 80, o EMA tem sido utilizado nos programas de triagem, demonstrando ser altamente sensível e específico tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da adesão à dieta isenta de glúten (Romaldini e Barbieri, 1999; Kotze et al., 2001).

Ainda que a NASPGHAN indique o Ac anti-tTG como o marcador sorológico de escolha para a triagem da DC, principalmente por sua praticidade de detecção em relação ao EMA, nem todos os kits comerciais para pesquisa deste anticorpo apresentam sensibilidade e especificidade padronizadas por estudos multicêntricos (Hill et al., 2005). Sendo assim, alguns autores têm demonstrado que na indisponibilidade de um teste com acurácia definida, o EMA tem sido uma ferramenta valiosa, apresentando sensibilidade e especificidade comparáveis ao Ac anti-tTG (Kordonouri et al., 2000; Mäki et al., 2003; Collin et al., 2005; Melo et al., 2005).

No Brasil, apenas quatro estudos avaliando a prevalência da associação entre DM1 e DC foram publicados. São estudos realizados em Hospitais Universitários de três capitais brasileiras, mostrando uma prevalência média de 7,73%, variando de 2,6% a 15,8% (Brandt et al., 2004; Baptista et al., 2005; Tanure et al., 2006). É possível que a prevalência seja ainda maior, uma vez que estes estudos são transversais e a soroconversão, bem como a progressão da alteração histológica, são possíveis de ocorrer ao longo do tempo, conforme mencionado previamente.

À semelhança do que ocorre em alguns países europeus, os estudos brasileiros têm demonstrado uma tendência de variabilidade regional da prevalência da associação entre DM1 e DC (Tabela 5).

A observação dos dados brasileiros sugere, inicialmente, uma possível interferência do anticorpo nos resultados obtidos. Isto pode ser verdadeiro ao compararmos os estudos realizados nas regiões Sul (Baptista et al., 2005) e Nordeste (Brandt et al., 2004; Araújo et al., 2006) com aquele realizado no Sudeste (Tanure et al., 2006), uma vez que o AGA possui sensibilidade e especificidade inferiores ao EMA e ao Ac anti-tTG (Pittschieler e Ladinser, 1996). Entretanto, isto provavelmente não se aplica ao compararmos os estudos do Nordeste e Sul.

Por outro lado, observamos que, embora utilizem o mesmo anticorpo na triagem, Brandt et al. (2004) encontraram uma soroprevalência duas vezes maior que Araújo et al. (2006), ainda que ambos tenham estudado diabéticos da cidade de Recife. Como estes estudos não caracterizam clinicamente o grupo de pacientes submetidos à triagem, não podemos dizer se fatores como idade, tempo de duração do diabetes ou associação com outras DAI possam ter contribuído para a diferença entre as soroprevalências encontradas.

Ainda assim, a prevalência da associação entre DM1 e DC parece ser mais pronunciada no Nordeste e é possível que esta regionalização seja decorrente das diferenças sócio-culturais existentes entre as regiões do país, como tempo de aleitamento, idade de introdução do glúten e composição da dieta.

**Tabela 5-** Prevalência da associação entre diabetes e doença celíaca nas diferentes regiões brasileiras.

Região (ano)	DM1 (n)	Anticorpo	Soroprevalência (%)	Prevalência DC (%)
Nordeste (2004)	19	Ac anti-tTG	21,0	15,8
Sul (2005)	104	EMA	8,7	4,8
Sudeste (2006)	236	AGA (IgA/IgG)	8,9	2,6
Nordeste (2006)	361	Ac anti-tTG	10,4	?

DM1 = diabetes mellitus tipo 1; DC = doença celíaca;

Ac anti-tTG = anticorpo anti-transglutaminase tecidual; EMA = anticorpo anti-endomísio;

AGA = anticorpo anti-gliadina; IgA = imunoglobulina A; IgG = imunoglobulina G

No presente estudo encontrou-se uma prevalência de DC semelhante à descrita em estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos (Aktay et al., 2001; Goh e Banerjee, 2007).

Antes da realização da triagem com EMA, a prevalência da associação entre DM1 e DC no Ambulatório de Diabetes do Departamento de Pediatria do HC da UNICAMP era de 0,6%. Uma única paciente (caso 1 – Tabela 2) com DM1 tinha também o diagnóstico de DC, desde os 4,3 anos de idade, quando já apresentava 3,7 anos de história de diabetes. O diagnóstico de DC foi sugerido pela presença de sintomas clássicos da doença (diarréia recorrente, dor e distensão abdominal) e confirmada por biópsia em 1997.

Em 1999, 53 pacientes que estavam em acompanhamento no mesmo ambulatório, foram submetidos à triagem para DC com AGA IgA e IgG. Destes, oito pacientes apresentaram pelo menos um anticorpo positivo. A paciente acima citada (caso 1 – Tabela 3) possuía ambos os anticorpos positivos, ainda que tivesse sido orientada a seguir dieta isenta de glúten e referisse melhora parcial da distensão abdominal e remissão completa dos episódios de diarréia.

Outra paciente (caso 2 – Tabela 3) foi diagnosticada nesta primeira triagem. Ela apresentava AGA IgA de 2,26 UI/mL (positivo >1,5 UI/mL) e AGA IgG de 3,4 U/mL (*borderline* 2,5 a 4 UI/mL; positivo > 4,0 UI/mL) e o estudo histológico da mucosa duodenal mostrou atrofia total de vilosidades. Em seu prontuário não havia registros de queixas gastrintestinais antecedendo a pesquisa. Entretanto, por ocasião do presente estudo, ao ser entrevistada quanto à presença de sintomas sugestivos de DC, referiu apresentar dor epigástrica recorrente.

Esta observação repetiu-se entre os demais pacientes com DC associada durante a triagem com EMA e tem sido relatada em outros estudos. Pacientes inicialmente considerados assintomáticos, quando interrogados, retrospectivamente, sobre a presença de sintomas gastrintestinais, apresentam resposta afirmativa (Barera et al., 1991; Saukkonen et al., 2002; Goh e Banerjee, 2007). No presente estudo, todos os pacientes com DC associada referiram apresentar ou terem apresentado em algum momento os sintomas

clássicos desta doença e, quando comparados a seus controles apenas diabéticos, a presença destes sintomas foi significativamente mais freqüente, com predomínio de dor abdominal.

Interessante notar, entretanto, que esta sintomatologia foi referida por uma parcela considerável dos pacientes avaliados. Aproximadamente 53% dos 168 pacientes entrevistados referiram um ou mais dos sintomas clássicos da DC e quase 9,0% referiram pelo menos um dos sintomas inespecíficos atribuídos à esta doença. Estes dados valorizam a importância de realização da triagem sorológica, diante da frágil correlação entre clínica e biópsia. Os sintomas descritos na DC clássica são encontrados em uma série de outras doenças do trato digestório muito freqüentes na faixa etária pediátrica, além de fazerem parte do quadro de gastroenteropatia autonômica do diabético, que embora seja um diagnóstico de exclusão, deve ser considerado em pacientes mal controlados e com doença de longa evolução.

Pesquisando a prevalência de sintomas gastrintestinais, Bytzer et al.(2002), submeteram 145 diabéticos tipo1 ao *Diabetes Bowel Symptom Questionnaire* - instrumento de pesquisa de sintomas digestivos em pacientes diabéticos - e observaram que 42% deles apresentavam pelo menos um dos sintomas pesquisados. Há fortes evidências relacionando estas queixas às alterações do sistema neuroendócrino intestinal do paciente diabético mal compensado (El-Salhy, 2002). Entretanto, é importante mencionar que, no estudo de Bytzer et al., não foi realizada triagem para DC ou qualquer outra doença do trato digestório.

Portanto, diante de uma queixa gastrintestinal, abre-se um leque de possibilidades, e com ele a necessidade de ferramentas para a definição de um diagnóstico de maneira objetiva. Neste contexto, a triagem com o EMA contribuiu para aumentar em aproximadamente sete vezes o diagnóstico de DC em nosso grupo de pacientes com DM1, justificando sua inclusão na rotina de seguimento destes pacientes. Além disto, o EMA também demonstrou 100% de sensibilidade no monitoramento do tratamento da enteropatia celíaca, uma vez que os casos 1 e 2 (Tabela 3), sabidamente celíacas e orientadas a seguir dieta isenta de glúten, apresentavam EMA positivo em vigência de alterações histológicas características de DC em atividade.

Com relação às demais variáveis clínicas (peso, estatura, necessidade de insulina e concentração de HbA1c), o pareamento dos casos (DM1 e DC) e controles (só DM1) não permitiu identificar quaisquer diferenças entre os grupos que sugerissem uma possível interferência da DC no controle metabólico do diabetes.

Apesar da presença de baixa estatura ser descrita como único sinal clínico em até 10% dos celíacos (Hill et al., 2002), e de alguns autores terem observado uma incidência maior de baixa estatura em pacientes com associação de DM1 e DC quando comparados a pacientes apenas diabéticos (Barera et al., 1991; Kaspers et al., 2004), o presente estudo, a exemplo de outros (Mohn et al., 2001; Crone et al., 2003), não observou esta associação.

Da mesma forma, não existe consenso quanto à influência da DC na necessidade de insulina e nível de HbA1c. Segundo Barera et al. (1991), a presença de DC não interfere nestas variáveis. Kaspers et al. (2004) também não observaram diferenças quanto à dose de insulina utilizada, mas encontraram uma HbA1c significativamente menor no grupo com DC associada e atribuíram este fato à má absorção decorrente da enteropatia celíaca.

Com relação à associação com outras DAI, tireoidopatia foi a mais prevalente neste grupo de pacientes, estando de acordo com a literatura (Hanukoglu et al., 2003; Barker et al., 2005).

Também a associação entre DC e TAI está bem estabelecida. No estudo de Utiyama et al. (2001), a TAI foi a condição auto-imune mais prevalente entre os celíacos. Aproximadamente 16,1% dos pacientes estudados (n = 56) apresentavam pelo menos um anticorpo anti-tireoideano positivo, sendo esta prevalência significativamente maior que grupo controle composto por indivíduos saudáveis (p = 0,003). Toscano et al. (2000), avaliando 44 adolescentes celíacos, obtiveram 20,4 % de TAI. Da mesma forma, Melo et al.(2005), partindo da avaliação de pacientes com TAI, obtiveram uma prevalência de EMA e Ac anti-tTG de 2,2% e 3,1%, respectivamente.

Entretanto, no presente estudo, ao compararmos a prevalência de TAI entre pacientes diabéticos com e sem DC associada, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. É possível que o número de pacientes desta amostra tenha interferido neste resultado. Também deve-se considerar o fato deste ser um estudo transversal, realizado em uma população jovem, e que a prevalência de anticorpos anti-tireoideanos aumenta com a idade (Jaeger et al., 2001), assim como pode haver soroconversão positiva do EMA ao longo do tempo (Crone et al., 2003).

Por fim, avaliando os PPG dos pacientes com DM1 associado ou não à DC, a diferença de prevalência de DAI entre os grupos não alcançou significância estatística ( $p = 0,06$ ). Diversos autores têm demonstrado uma prevalência de DAI significativamente maior nos PPG tanto de pacientes celíacos quanto de pacientes diabéticos. Utiyama et al. (2001) encontraram auto-anticorpos positivos em 17,8% dos PPG de celíacos, com predomínio dos anticorpos anti-tireoideanos. No estudo de Jaeger et al. (2001), a prevalência de anticorpos pancreáticos e anti-tireoideanos em PPG de pacientes com DM1 foi superior à prevalência destes mesmos anticorpos em controles saudáveis e sem antecedentes familiares de DM1 ( $p < 0,05$ ).

Por sua vez, o estudo de Hanukoglu et al. (2003) confirma os achados dos estudos anteriores, mas acrescenta um dado importante ao observar que a presença de uma outra DAI associada ao DM1 aumenta significativamente o risco de DAI entre os PPG destes pacientes, sugerindo a existência de uma “auto-imunidade familiar”. Ainda demonstra que entre os familiares entrevistados apenas 1% tinham conhecimento prévio de sua TAI, sendo que a prevalência desta doença, confirmada pela triagem sorológica, era de 25%. Da mesma forma, somente 0,3% deles eram sabidamente celíacos, enquanto que a triagem demonstrou uma prevalência de 6,0%. Assim, a triagem sorológica para auto-imunidade é extremamente importante também entre os PPG de pacientes com DM1.

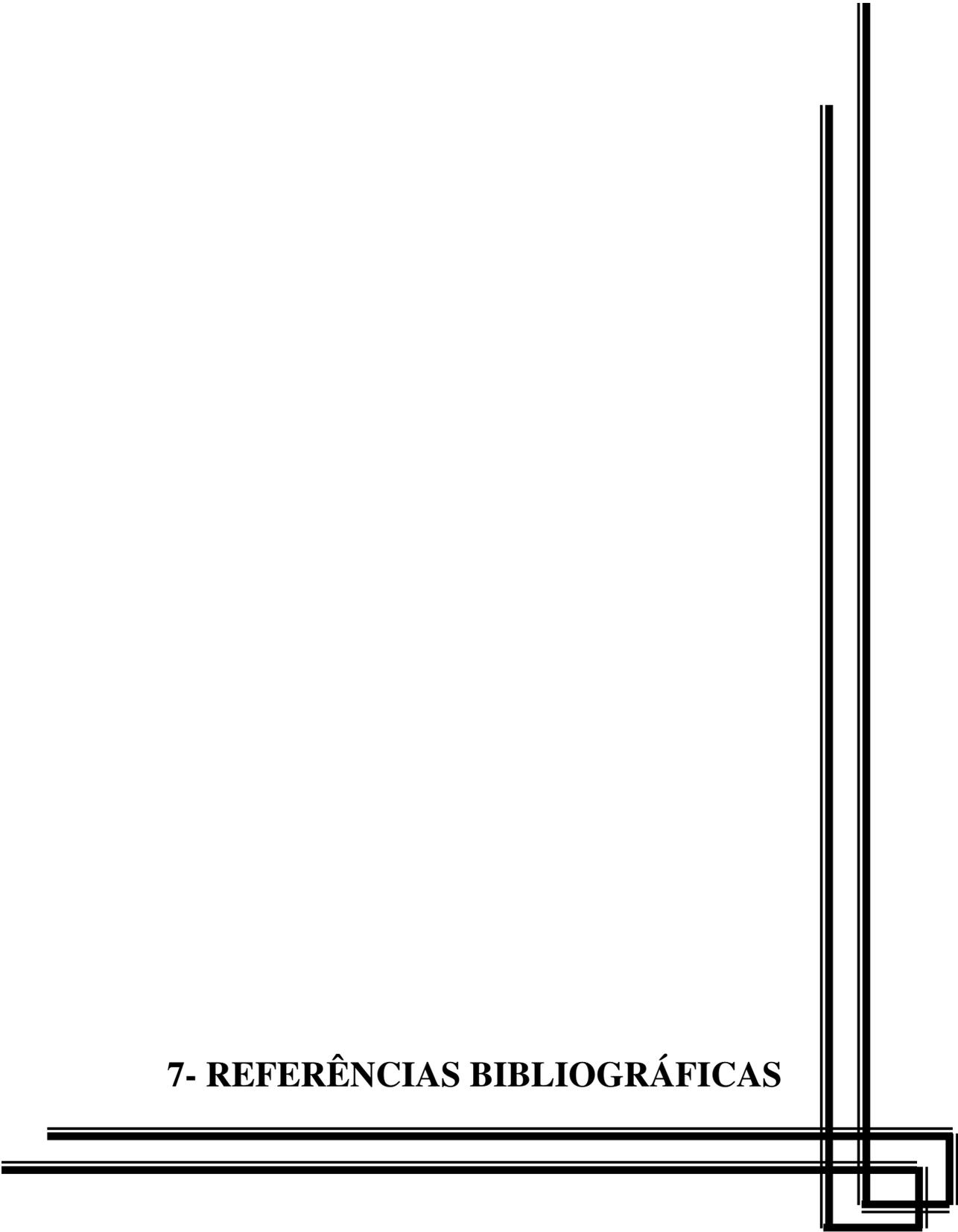
Logo, não apenas o tamanho da nossa amostra, mas também a não realização da triagem para anticorpos anti-tireoideanos, devem ter interferido negativamente nos resultados obtidos.

## **6- CONCLUSÕES**

Diante do exposto, concluímos que:

- a prevalência da associação entre DM1 e DC foi de 4,0%, considerando-se somente a forma silenciosa da doença;
- a tireoidopatia foi a DAI mais prevalente tanto entre os pacientes diabéticos quanto em seus PPG, mas não observamos diferença estatisticamente significativa na prevalência de DAI no pareamento de casos e controles. É possível que certas características de nossa amostra (tamanho e idade), bem como a não realização da pesquisa de anticorpos anti-tireoideanos nos PPG tenham interferido nestes resultados;
- a associação com DC não interferiu no controle metabólico do diabetes. Entretanto, este aspecto continua sendo muito controverso na literatura e mais estudos são necessários para que esta questão seja definitivamente esclarecida.

## **7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB. Coeliac Disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabet Med* 1998; 15(1): 38-44.

Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of Celiac Disease in Juvenile Diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(4): 462-5.

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl 1): S4-49.

American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S43-8.

Arató A, Körner A, Veres G, Dezsöfi A, Ujpál I, Madácsy L. Frequency of Coeliac Disease in Hungarian children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Eur J Pediatr* 2003; 162(1): 1-5.

Araújo J, Silva GA, Melo FM. Serum prevalence of Celiac Disease in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82(3): 210-4.

Baptista ML, Koda YK, Mitsunori R, Nishihara, Ioshii SO. Prevalence of Celiac disease in Brazilian children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(5): 621- 4.

Barera G, Bianchi C, Calisti L, Cerutti F, Dammacco F, Frezza E, et al. Screening of diabetic children for Coeliac Disease with antigliadin antibodies and HLA typing. *Arch Dis Child* 1991; 66(4): 491-4.

Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of Celiac Disease after onset of Type 1 Diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002; 109(5): 833-8.

Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, et al. Autoantibody “subspecificity” in Type 1 Diabetes : risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 850-5.

Brandt KG, Silva GA, Antunes MM. Celiac Disease in a group of children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48(6): 823-7.

Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66(8):941-7.

Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in Diabetes Mellitus are associated with both poor glyceimic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 604-11.

Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Lindberg BA, Sjöberg KG, et al. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999; 103(6 Pt 1): 1248-52.

Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of Selective Immunoglobulin A Deficiency in Coeliac Disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and “Club del Tenue” Working Groups on Celiac Disease. *Gut* 1998; 42(3): 362-5.

Catassi C, Natalini G, Räscht IM, Gabrielli O, Coppa GV, Giorgi PL. Documented latent Coeliac Disease in a child with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Eur J Pediatr* 1991; 150(12): 832-4.

Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac Disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343(8891):200-3.

Catassi C, Fabiani E, Räscht IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The Celiac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for Coeliac Disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996; 412(Suppl): 29-35.

Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C, et al. Younger age at onset and sex predict Celiac Disease in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: an Italian multicentre study. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1294-8.

Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in Dermatitis Herpetiformis and Coeliac Disease. *Ann N Y Acad Sci* 1983;420: 325-34.

Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003; 52(2):218-23.

Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac Disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35(9): 1215-8.

Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and Celiac Disease. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 464-83.

Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, Schreier E, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of Coeliac Disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(1): 85-91.

Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of Celiac Disease and follow-up of EMA in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(1): 67-71.

Cronin CC, Shanahan F. Insulin-dependent Diabetes Mellitus and Coeliac Disease. *Lancet* 1997; 349(9058):1096-7.

De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of Coeliac Disease in Type 1 Diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr* 1996; 412(Suppl): 56-7.

DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 Diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006; 23(8): 857-66.

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of Celiac Disease. *Nat Med* 1997; 3(7): 797-801.

Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41(4): 408-19.

El Salhy M. The possible role of the gut neuroendocrine system in Diabetes gastroenteropathy. *Histol Histopathol* 2002;17: 1153-61.

EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood Diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355(9207): 873-6.

European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). Revised criteria for diagnosis of Coeliac Disease. Report of Working Group of European Society Paediatric of Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65(8): 909-11.

Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 180-8.

Fasano A. Celiac Disease: the past, the present, the future. *Pediatrics* 2001a; 107(4): 768-70.

Fasano A. Intestinal zonulin: open sesame! *Gut* 2001b; 49(2): 159-62.

Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for Coeliac Disease? *Gut* 1992; 33(12): 1633-7.

Freemark M, Levitsky LL. Screening for Celiac Disease in children with Type 1 Diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1932-9.

Funda DP, Kaas A, Bock T, Tlaskalová-Hogenová H, Buschard K. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15(5): 323-7.

Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of Celiac Disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(3): 689-92.

Gee SJ. On the coeliac affection. *St Bartholomew's Hospital Report* 24: 17-20.

Goh C, Banerjee K. Prevalence of Coeliac Disease in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus in a clinical based population. *Postgrad Med J* 2007; 83(976): 132-6.

Granot E, Goodman-Weill M, Pizov G, Sherman Y. Histological comparison of suction capsule and endoscopic small intestinal mucosal biopsies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16(4): 397-401.

Greco L, Babron MC, Corazza GR, Percopo S, Sica R, Clot F, et al. Existence of a genetic risk factor on chromosome 5q in Italian Celiac Disease families. *Ann Hum Genet* 2001; 65(Pt 1): 35-41.

Hanukoglu A, Mizrachi A, Dalal I, Admoni O, Rakover Y, Bistritzer Z, et al. Extraprostatic autoimmune manifestations in Type 1 Diabetes patients and their first-degree relatives: a multicentre study. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1235-40.

He Z, King GL. Microvascular complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(1): 215-38.

Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, De Rosa S, Maki M, Russell GJ, et al. Celiac Disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(Suppl 2): S78-88.

Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of Celiac Disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1):1-19.

Holmes GK. Non-malignant complications of Coeliac Disease. *Acta Paediatr* 1996; 412(Suppl): 68-75.

Holopainen P, Nalvai AT, Moodie S, Percopo S, Coto I, Clot F, et al. Candidate gene region 2q33 in European families with Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004; 63(3): 212-22.

Hooft C, Devos E, Kriekemans J, Van Damme J. Malabsorption and Diabetes Mellitus in children. *Helv Paediatr Acta*, 1968. 23(5): 478-88.

Hyöty H. Environmental causes: viral causes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(1): 27-44.

Iafusco D, Rea F, Prisco F. Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of Celiac Disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(8):1379-80.

Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and Celiac Disease – associated antibodies in Type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 27-32.

Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in Celiac Disease patients not carrying the QDA1\*05-DQB1\*02(DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64(4):469-77.

Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW. Anthropometry, metabolic control and thyroid autoimmunity in Type 1 Diabetes with Celiac Disease: a multicentre survey. *J Pediatr* 2004; 145(6):790-5.

Kaukinen K, Salmi J, Lahtela J, Siljamäki-Ojansuu U, Koivisto AM, Oksa H, et al. No effect of gluten-free diet on the metabolic control of Type 1 Diabetes in patients with Diabetes and Celiac Disease. Retrospective and controlled prospective survey. *Diabetes Care* 1999; 22(10):1747-8.

Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan G, Webert G, Müller C, Sarioglu N, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent Coeliac Disease in patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabet Med* 2000; 17(6): 441-4.

Kotze LM, Utiyama SR, Nisihara RM, Mocelin V, Carvalho RF, Zeni MP, et al. Comparação dos anticorpos anti-reticulina e antiendomísio classe IgA para diagnóstico e controle da dieta na Doença Celíaca. *Arq Gastroenterol* 1999; 36(4): 177-84.

Kotze LM, Utiyama SR, Nisihara RM, Zeni MP, Sena MG, Amarante HMS. Antiendomysium antibodies in Brazilian patients with Celiac Disease and their first-degree relatives. *Arq Gastroenterol* 2001; 38(2): 94-103.

Lampasona V, Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Venerando A, Chiumello G, Bosi E, et al. Antibodies to tissue transglutaminase C in Type 1 Diabetes. *Diabetologia* 1999; 42(10): 1195-8.

Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, D'Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, et al. Clinical aspects of Coeliac Disease in children with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9(Suppl 1): 101-11.

Mäki M, Hällström O, Huupponen T, Vesikari T, Visakorpi JK. Increased prevalence of Coeliac Disease in Diabetes. *Arch Dis Child* 1984; 59(8): 739-42.

Mäki M, Huupponen T, K Holm, Hällström O. Seroconversion of reticulín autoantibodies predicts Coeliac Disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut* 1995; 36(2):239-42.

- Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac Disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348 (25): 2517-24.
- Melo FM, Cavalcanti MS, Santos SB, Lopes AK, Oliveira FA. Associação entre marcadores sorológicos de Doença Celíaca e das doenças auto-imunes da tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(4):542-7.
- Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of Celiac Disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci* 2006; 51(5):1020-5.
- Meuvisse GW. Diagnostic criteria in Coeliac Disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59:461-3.
- Mohn A, Cerrutto M, Lafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, et al. Celiac Disease in children and adolescents with Type 1 Diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(1): 37-40.
- Molberg Ø, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(3): 232-40.
- Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in Insulin-dependent Diabetes Mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996 Nov; 59(5): 1134-48.
- Not T, Tommasini A, Tonini G, Buratti E, Pocecco M, Tortul C, et al. Undiagnosed Coeliac Disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 2001; 44(2): 151-55.
- O'Connor TM, Cronin CC, Loane JF, O'Meara NM, Firth RG, Shanahan F, et al. Type 1 Diabetes Mellitus, Coeliac Disease and Lymphoma: a report of four cases. *Diabet Med* 1999; 16(7): 614-7.
- Page SR, Lloyd CA, Hill PG, Peacock I, Holmes GKT. The prevalence of Coeliac Disease in adult Diabetes Mellitus. *Q J Med* 1994; 87(10): 631-7.
- Pittschieler K, Ladinsler B. Coeliac Disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr* 1996; 412(Suppl): 42-5.

Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalence of Coeliac Disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38(7): 747-50.

Pugliese A. Genetics of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(1): 1-16.

Rami B, Sumnik Z, Schober S, Waldhör T, Battelino T, Bratanic N, et al. Screening detected Celiac Disease in children with Type 1 Diabetes Mellitus : effect on the clinical course (a case control study). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(3): 317-21.

Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ. Celiac Disease associated with Type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(1): 197-214.

Romaldini CC, Barbieri D. Serum antibodies in Celiac Disease. *Arq Gastroenterol* 1999; 36(4): 258-64.

Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F, et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with Type 1 Diabetes and their relatives. *Diabetes* 2006; 55(5): 1443-9.

Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Åkerblom HK; Childhood Diabetes in Finland Study Group. Coeliac Disease: frequency occurrence after clinical onset of Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabet Med* 1996; 13(5): 464-70.

Saukkonen T, Väisänen S, Åkerblom HK, Savilahti E; Childhood Diabetes in Finland Study Group. Coeliac Disease in children and adolescents with Type 1 Diabetes: a study of growth, glycaemic control and experiences of families. *Acta Paediatr* 2002; 91(3): 297-302.

Savilahti E, Simell O, Koskimies S, Rilva A, Åkerblom HK. Celiac Disease in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J Pediatr* 1986; 108(5 Pt 1): 690-3.

Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, et al. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5): 1253-7.

Schober E, Rami B, Granditsch G, Crone J. Coeliac Disease in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: to screen or not, to treat or not? *Horm Res* 2002; 57 (Suppl 1): 97-100.

Schuppan D, Hahn EG. Celiac Disease and its link to Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(Suppl 1):597-605.

Sdepanian VL, Moraes MB, Fagundes-Neto U. Doença Celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais. *Arq Gastroenterol* 1999; 36(4): 244-57.

Sdepanian VL, Moraes MB, Fagundes-Neto U. Celiac Disease: clinical characteristics and methods used in the diagnosis of patients registered at the Brazilian Celiac Association. *J Pediatr* 2001; 77(2): 131-8.

Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ. Anti-reticulin antibodies in childhood Coeliac Disease. *Lancet* 1971;2(7726): 681-2.

Shamir R. Advances in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(3): 931-47.

Sigurs N, Johansson C, Elfstrand PO, Viander M, Lanner Å. Prevalence of Coeliac Disease in diabetic children and adolescents in Sweden. *Acta Paediatr* 1993; 82(9): 748-51.

Silva EM, Fernandes MI, Galvão LC, Sawamura R, Donadi EA. Human leukocyte antigen class II alleles in white Brazilian patients with Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31(4): 391-4.

Sperling MA. Diabetes mellitus. In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 323-6.

Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting Celiac Disease. *Gastroenterology* 1998; 115(6): 1322-8.

Talal AH, Murray JA, Goeken JA, Sivitz WI. Celiac Disease in a adult population with Insulin-dependent Diabetes Mellitus: use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(8):1280-4.

Tanure MG, Silva IN, Bahia M, Penna FJ. Prevalence of Celiac Disease in Brazilian children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(2): 155-9.

Thain ME, Hamilton JR, Ehrlich MR. Coexistence of Diabetes Mellitus and Celiac Disease. *J Pediatr* 1974; 85(4): 527-9.

Toscano V, Conti FG, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(7): 1742-8.

Utiyama SR, Kotze LM, Nisihara RM, Carvalho RF, Carvalho EG, Sena MG, et al. Spectrum of autoantibodies in Celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci* 2001; 46(12): 2624-30.

Vaarala O. The gut immune system and Type 1 Diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 39-46.

Vaarala O. Environmental causes: dietary causes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(1): 17-26.

Van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993; 34(11): 1473-5.

Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117(2): 297-303.

Walker-Smith JA, Vines R, Grigor W. Coeliac Disease and Diabetes. *Lancet* 1969; 2(7621):650.

Westman E, Ambler GR, Royle M, Peat J, Chan A. Children with Coeliac Disease and Insulin-dependent Diabetes Mellitus- growth, diabetes control and dietary intake. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12 (3):433-42.

## 8- ANEXOS

## ANEXO 1

### Protocolo de Investigação

Nome \_\_\_\_\_  
HC.: \_\_\_\_\_ Data de nascimento : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Gênero: ( ) M ( )  
Data da consulta : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

### Parte 1: Questionário -

- Sintomas clássicos de DC : diarreia ( ) ; distensão abdominal ( ) ; flatulência ( ) ; dor abdominal ( ) ; epigastralgia ( ) ; vômitos ( ) ; constipação ( )

- Sintomas inespecíficos de DC: artralgia ( ) ; artrite ( ) ; cefaléia ( ) ; fadiga ( ) ; crises convulsivas ( )

#### Antecedentes familiares:

DM1 ( ) \_\_\_\_\_ Doenças da tireóide ( ) \_\_\_\_\_ DC ( ) \_\_\_\_\_  
Vitiligo ( ) \_\_\_\_\_ Artrite reumatoide ( ) \_\_\_\_\_ Lupus ( ) \_\_\_\_\_  
Psoríase ( ) \_\_\_\_\_ Outras ( ) \_\_\_\_\_

### Parte 2 – Dados gerais do paciente:

Data de diagnóstico do DM1: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Data da primeira consulta no Ambulatório de Diabetes \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ (zp = ) Estatura: \_\_\_\_\_ (ze = )  
Data da consulta mais próxima da coleta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ (zp = ) Estatura: \_\_\_\_\_ (ze = )  
HbA1c: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; Média: \_\_\_\_\_%  
Tireoidopatia ( ) \_\_\_\_\_ AcTPO ( ) AcTG ( )  
Outra DAI ( ) \_\_\_\_\_  
Outras doenças ( ) \_\_\_\_\_  
Complicações do DM1: nefropatia ( ) ; retinopatia ( ) ;

### Parte 3 – Investigação laboratorial

Data da coleta do EMA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ positivo ( ) negativo ( ) IgA: \_\_\_\_\_

Data da Biópsia intestinal : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Número da Biópsia : \_\_\_\_\_

Laudo da Biópsia: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## ANEXO 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

Projeto de Pesquisa: Prevalência e Aspectos Clínicos da Associação entre Diabetes Mellitus

Tipo 1 e Doença Celíaca: estudo transversal

Responsável: Fátima Cristina de Freitas Whitacker

Nome do paciente: \_\_\_\_\_;

HC: \_\_\_\_\_; Idade: \_\_\_\_\_; Responsável: \_\_\_\_\_;

RG: \_\_\_\_\_;

Endereço: \_\_\_\_\_;

Fone: \_\_\_\_\_; Cidade: \_\_\_\_\_; Estado: \_\_\_\_\_; CEP: \_\_\_\_\_;

### **Justificativa e objetivos de estudo:**

A Doença Celíaca é uma alteração intestinal que ocorre em alguns pacientes sensíveis à ingestão de alimentos que contêm glúten, como o trigo, a aveia, a cevada e o centeio. Vários estudos vêm demonstrando uma associação desta doença com o Diabetes Mellitus Tipo 1. Os pacientes diabéticos nem sempre apresentam os sintomas intestinais característicos da Doença Celíaca, como diarreia, distensão ou dor abdominal, podendo manifestar-se apenas com alteração no crescimento, dores articulares e anemia, existindo ainda pacientes completamente sem sintomas.

Visto que o controle do diabetes depende também do tratamento adequado das doenças a ele associadas, realizaremos exames laboratoriais para pesquisar Doença Celíaca em todos os pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 acompanhados no Ambulatório de Diabetes do Departamento de Pediatria do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Os pacientes que apresentarem exames alterados, confirmando o diagnóstico de Doença Celíaca, serão orientados a seguir uma dieta sem glúten, pois este é o tratamento recomendado para esta doença.

### **Procedimentos a que serão submetidos os pacientes:**

No dia de sua consulta de rotina, os pacientes que concordarem em participar deste estudo, responderão a um questionário aplicado pela própria pesquisadora e serão orientados a colher sangue no Laboratório de Patologia Clínica deste hospital, quando em jejum de quatro horas. Este exame tem a finalidade de pesquisar o anticorpo antiendomíseo, marcador específico para Doença Celíaca.

Em uma segunda etapa, os pacientes com anticorpo positivo, serão submetidos à uma biópsia intestinal para confirmação definitiva do diagnóstico de Doença Celíaca. Esta biópsia será realizada pela equipe de Gastroenterologia Pediátrica deste hospital, mediante esclarecimento prévio do paciente e de seu responsável sobre os detalhes do exame.

### **Benefícios esperados:**

Esperamos com este estudo detectar os pacientes com associação das duas doenças e iniciar o tratamento da Doença Celíaca, numa tentativa de prevenir possíveis complicações associadas a esta doença quando não devidamente tratada, tais como: retardo do crescimento, infertilidade, osteoporose e alguns tipos de câncer intestinal. Espera-se, também, melhorar o controle do diabetes destes pacientes.

Caso o paciente não queira participar do estudo ou resolva abandoná-lo, continuará a ter seu atendimento realizado normalmente no Ambulatório de Diabetes. Garantimos aos pacientes e suas famílias, responder à qualquer pergunta e esclarecer qualquer dúvida relacionados à esta pesquisa, sendo proporcionadas ainda informações atualizadas durante o estudo.

Será mantido o sigilo e o caráter confidencial das informações. A identificação dos pacientes não será exposta nas conclusões ou publicações.

Caso seja necessário, contato com (19) 3521-7646

Campinas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Paciente ou responsável: \_\_\_\_\_.

Responsável pelo estudo: \_\_\_\_\_.

