

Título: “Soroprevalência de doença celíaca em portadores de tireoidopatias autoimunes”

Title: “Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease”

Título corrente: “Doença celíaca e tireoidite de Hashimoto”

Running title: “Celiac disease and Hashimoto thyroiditis”

Autores:

Aline Ventura¹; Marcelo Fernando Ronsoni, MD, MSc¹; Maria Beatriz Cacesse Shiozawa, MD, MSc²; Esther Buzaglo Dantas-Correa, MD, PhD¹; Maria Heloisa Busi da Silva Canalli, MD, MSc³; Leonardo de Lucca Schiavon, MD, PhD¹; Janaína Luz Narciso-Schiavon, MD, PhD¹

¹Núcleo de Estudos em Gastroenterologia e Hepatologia (NEGH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

²Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

³Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC)

Correspondência: Aline Ventura, Rua João Pessoa, 35 – São José, SC, Brazil. 88104-557.

Tel.: 55 48 3259-1312; fax: 55 48 3621-3363

e-mail: alineeventura@gmail.com

RESUMO

OBJETIVO: Considerando a forte descendência europeia no sul do Brasil, este estudo objetiva relatar a soroprevalência de doença celíaca (DC) em indivíduos com tireoidite autoimune (TAI). **MÉTODOS:** Estudo transversal que incluiu pacientes com TAI que realizaram anticorpos antiendomísio (EMA) e antitransglutaminase (TTG). **RESULTADOS:** Foram incluídos 53 pacientes com TAI, 92,5% mulheres, com $49,0 \pm 13,5$ anos. Cinco (9,3%) pacientes apresentaram sorologia positiva para DC, sendo três (5,6%) com EMA+ e dois (3,7%) com TTG+. Nenhum paciente apresentou anemia e um apresentou diarreia. Apenas dois pacientes realizaram endoscopia: um com histologia normal e outro apresentou infiltrado linfocitário e atrofia vilositária. **CONCLUSÕES:** Em populações de risco, como é o caso de pacientes com TAI, a presença de sintomas como diarreia e alterações em exames de hemograma e ferritina não devem ser utilizados como critério para indicar investigação de DC, que deve ser feita em todos os indivíduos com TAI devido a sua alta prevalência.

Descritores: Doença Celíaca; Tireoidite Autoimune; Transglutaminase; Biópsia.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Considering strong European ancestry in South Brazil, we sought to evaluate celiac disease (CD) prevalence among autoimmune thyroiditis (AIT) patients and describe their clinical characteristics. **METHODS:** This cross-sectional study evaluated TAI patients with endomysium (EMA) and (TTG) transglutaminase antibodies. **RESULTS:** Fifty-three patients with AIT were included, 92.5% were women, with mean age of 49.0 ± 13.5 years. Five (9.3%) patients were serologically positive for CD, three of them (5.6%) with EMA+ and two (3.7%) with TTG+. None of them exhibited anemia and one presented diarrhea. Endoscopy was performed in two patients: one of them presented normal histology and the other showed lymphocytic infiltrate and villous atrophy. **CONCLUSION:** Among risk population, as AIT patients, the presence of either diarrhea or anemia should not be criteria to indicate CD investigation. CD must be screened in all AIT patients for its high prevalence.

Keywords: Celiac Disease; Thyroiditis, Autoimmune; Transglutaminase; Biopsy.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma desordem autoimune que compreende intolerância alimentar ao glúten (1). Essa doença, antes considerada rara, tem prevalência de cerca de 1% na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) (2). Trabalhos recentes, realizados no Brasil, mostram soroprevalência entre doadores de sangue desde 1:417, no sul do país, a 1:214 na cidade de São Paulo (3,4) o que pode ser explicado pela descendência europeia em parte da população dessas regiões (4).

A doença é caracterizada por inflamação crônica da mucosa do intestino delgado proximal que melhora quando os alimentos que contêm glúten são excluídos da dieta e recidiva quando estes alimentos são reintroduzidos. Estruturalmente há, principalmente, atrofia das vilosidades do intestino delgado, hiperplasia de criptas e infiltrado inflamatório da lâmina própria e compartimentos intraepiteliais. As mudanças funcionais incluem redução na digestão dos alimentos, diminuição da absorção dos macro e micronutrientes e aumento da secreção de água e solutos (5,6).

Nos adultos a doença pode permanecer assintomática durante toda a vida, ou manifestar-se clinicamente, a qualquer momento, com diversas apresentações clínicas, como: anemia ferropriva, diarreia crônica, dor ou desconforto abdominal, perda de peso, sintomas neurológicos, dermatite herpetiforme, hipoproteinemia, hipocalcemia, elevação de enzimas hepáticas, entre outros (7-9).

É cada vez mais reconhecido, contudo, que casos sintomáticos representem somente o ápice do *iceberg* celíaco (8-10). Os pacientes assintomáticos, muitas vezes, permanecem sem diagnóstico, pois testes de rastreamento são usualmente realizados somente em pacientes com manifestações clássicas da doença (11). A doença celíaca não diagnosticada está relacionada a um aumento de quatro vezes no risco de morte (12).

Os testes de rastreamento incluem pesquisa sorológica de anticorpos antiendomísio

(EMA) e antitransglutaminase tecidual (TTG) que, quando positivos, são indicativos de que o paciente possui a doença. Apesar de não serem conclusivos, por haver a necessidade de confirmação histológica da doença, são ferramentas que permitem rastrear de forma menos invasiva um maior número de pessoas, assegurando que formas clínicas leves, com sintomas não característicos, ou mesmo indivíduos assintomáticos, sejam identificados (4,13,14). Além do que, mesmo os indivíduos que apresentam sorologia positiva e histologia normal possuem doença celíaca na forma latente (5).

Estudos recentes evidenciam forte associação entre a doença celíaca e diversas doenças imunomediadas, incluindo doenças autoimunes da tireoide, diabetes mellitus tipo 1, cirrose biliar primária, doenças inflamatórias intestinais e insuficiência adrenal autoimune. Acredita-se que de 2 a 5% dos pacientes com distúrbios autoimunes da tireoide possuam doença celíaca, pelo fato de compartilharem características genéticas (HLA DQ2 e HLA DQ8) (10,15,16).

Apenas um estudo brasileiro avaliou a prevalência de doença celíaca em indivíduos com doença autoimune da tireoide (16). Em função da forte descendência europeia em Santa Catarina, seria natural supor que a prevalência de doença celíaca em nosso meio seja significativamente maior que a encontrada em outras regiões do país. Devido à associação entre doença celíaca e doenças autoimunes, e pelo fato de a doença permanecer silente em grande parte dos indivíduos, este estudo tem o objetivo de relatar a soroprevalência de doença celíaca em indivíduos portadores de tireoidite autoimune e descrever suas características clínicas.

MÉTODOS

Pacientes

Este estudo observacional transversal foi desenvolvido por meio de entrevista e

revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de tireoidite de Hashimoto atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU), da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), entre agosto de 2010 e julho de 2011. Foram excluídos indivíduos com registro de dados insuficiente nos prontuários.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC (protocolo 857/10, 26 de julho de 2010) e termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes da pesquisa.

Métodos

Em consulta ambulatorial foi realizada entrevista guiada por protocolo específico para definir características clínicas e investigar a presença de sintomas gastrintestinais. Sob consentimento dos pacientes, eram solicitados os seguintes exames laboratoriais: hemoglobina (Hb), ferro sérico, ferritina, saturação de transferrina, fator antinúcleo (FAN), tiroxina livre (T4 livre), hormônio tireoestimulante (TSH), nível sérico de IgA, sorologias EMA IgA (por imunofluorescência, em esôfago de macaco, Viro-Immun Labor Diagnostika, Alemanha) e TTG IgA (por Elisa, com antissoro policlonal de coelho, Orgentec Diagnostika GMBH, Alemanha). Os testes bioquímicos foram expressos em valores absolutos. A endoscopia digestiva com biópsia de segunda porção duodenal foi indicada para indivíduos com sorologias EMA e/ou TTG positivas. Os fragmentos retirados foram fixados em formol a 10% e enviados para o Serviço de Anatomia Patológica do HU/UFSC, onde foram processados com cortes em parafina, corados por hematoxilina-eosina (HE) e analisados por um único patologista.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram comparadas utilizando-se o teste *t* de Student ou Mann-Whitney, quando apropriado. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando-se o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. Valores de *P* menores que 0,05 foram considerados de

significância estatística. Todos os testes foram bicaudais e realizados pelo programa estatístico *Statistical Package for Social Science* (SPSS, Chicago, IL, USA), versão 17.0.

RESULTADOS

Características da casuística

No período de agosto de 2010 a julho de 2011, foram avaliados para inclusão no estudo 56 pacientes com tireoidite autoimune atendidos nesta instituição. Foram excluídos do estudo 3 pacientes por não terem realizado anticorpos EMA e TTG (Figura 1).

Foram incluídos no estudo 53 pacientes com tireoidite autoimune, com média de idade de $49,0 \pm 13,5$ (mediana 51,0) anos, 92,5% eram mulheres e 87,8% eram caucasianos.

Análise comparativa da amostra de acordo com a positividade de anticorpos para doença celíaca

Quando os indivíduos com sorologias positivas para doença celíaca foram comparados àqueles com sorologias negativas (Tabela 1), foi observada menor mediana de idade (21,0 vs. 53,0; $P = 0,030$); menor proporção de indivíduos do gênero feminino (60,0% vs. 95,8%; $P = 0,040$) e maior de mediana de hemoglobina (14,8 vs. 13,4; $P = 0,007$) entre aqueles com marcadores positivos. Não foi observada diferença com relação a raça, história familiar de doença celíaca, sintoma de diarreia, IMC, positividade para o FAN, T4 livre, TSH, ferro, ferritina ou saturação de transferrina.

Avaliação dos indivíduos com sorologia positiva para doença celíaca

Cinco (9,3%) pacientes apresentaram sorologia positiva para doença celíaca, sendo três (5,6%) com anticorpo EMA positivo e dois (3,7%) com TTG positivo. Nenhum paciente apresentou ambos os anticorpos positivos. Nenhum paciente apresentou anemia, mas todos apresentavam saturação de transferrina abaixo do valor normal e quatro apresentavam

ferritina baixa. Apenas um deles queixava-se de diarreia. Três pacientes apresentavam sobrepeso. As características individuais dos pacientes com sorologias positivas são evidenciadas na tabela 2. Entre os indivíduos com anticorpos positivos, apenas dois realizaram endoscopia digestiva alta. Com relação aos achados histológicos, um paciente apresentou histologia normal (Figura 2 – A e B) e o outro apresentou infiltrado linfocitário e atrofia vilositária (Figura 2 – C e D).

DISCUSSÃO

Os testes diagnósticos comercialmente disponíveis para o diagnóstico de doença celíaca são: anticorpo antigliadina, EMA e TTG. A especificidade do anticorpo antigliadina é muito inferior a dos demais, menor que 90%, e seu uso não é mais recomendado na prática clínica. Os anticorpos EMA e TTG IgA têm alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico sorológico da doença celíaca, de 97-90% e 99-95%, respectivamente (5). É reconhecido na literatura que a combinação do uso de ambos os anticorpos – EMA e TTG – oferece maior sensibilidade no diagnóstico de doença celíaca, uma vez que quase um terço dos pacientes possui apenas um dos dois anticorpos (17). No entanto, do ponto de vista prático, a sensibilidade dos testes comerciais pode variar e não necessariamente representar o descrito na literatura, em especial nos indivíduos com atrofia vilositária importante (18). A deficiência de IgA é, reconhecidamente, uma causa de resultados falso negativos para essas sorologias e é mais comum entre indivíduos com doença celíaca que na população geral (1:40 vs. 1:400). Portanto, é recomendado que entre indivíduos com testes antitransglutaminase negativos seja investigada deficiência de IgA. Caso ela seja confirmada, está indicada a solicitação do TTG IgG (5,19). Nenhum dos pacientes desse estudo com anticorpos negativos apresentou deficiência de IgA.

A associação entre doença celíaca e tireoidite autoimune tem sido descrita em todo o mundo, principalmente na Europa, em prevalências que variam de 1,5% na Itália a 4,8% na Finlândia (16,20-26). Neste estudo, foi encontrada soroprevalência de 9,3%, enquanto o único estudo nacional já publicado revelou uma prevalência de 2,2% (25). Essas diferenças podem ser explicadas pelos anticorpos utilizados para triagem. Quando utilizado somente o EMA, a prevalência varia entre 2,2 a 3,4% (16,25), quando empregado o TTG, 3,1% (25), e quando ambos os anticorpos EMA e TTG são combinados com biópsia, a prevalência de diagnóstico variou entre 1,5 a 4,3% (16,22,24). Neste estudo, se tivéssemos utilizado somente o EMA como método de triagem, a prevalência encontrada seria de 5,6%, ainda superior ao descrito na literatura.

Tanto a doença celíaca quanto a tireoidite autoimune são mais comuns em mulheres (27,28). Isso está de acordo com o encontrado neste estudo, no qual 92,5% dos indivíduos com tireoidite autoimune eram do gênero feminino. No entanto, a proporção de mulheres encontradas entre aqueles com sorologia positiva para doença celíaca foi de 3:2, ou seja, 60%, o que talvez se justifique pelo pequeno número de indivíduos e se assemelha ao descrito por Ravaglia et al (22). Apesar de ter sido descrito que a prevalência de doença celíaca aumenta com a idade (22), neste estudo observou-se menor mediana de idade naqueles com anticorpos positivos para doença celíaca. Talvez isso possa se justificar pela possibilidade dos anticorpos aparecerem mais precocemente e as manifestações histológicas e clínicas serem mais tardias. Isto porque os autoanticorpos geralmente não refletem por si só a doença autoimune subclínica (18).

Uma das manifestações clínicas da doença celíaca é o baixo peso, secundário à síndrome de má-absorção (7-9). Entre 371 indivíduos com doença celíaca na Inglaterra, baixo peso foi descrito em 5% dos indivíduos (29). Neste estudo, a mediana de IMC não diferiu entre os indivíduos com sorologia positiva e negativa, sendo que os dois grupos apresentaram

mediana maior que 25 kg/m^2 , o que representa sobrepeso. Isso já foi descrito por outros autores (22) e pode justificar-se pela ausência de manifestações clínicas nos pacientes com sorologia positiva (doença celíaca na forma latente) (8,15). Outra possibilidade seria de os pacientes apresentarem sobrepeso secundário ao hipotireoidismo; no entanto, a mediana de TSH não variou entre os grupos ($P = 0,351$) e as medianas se mantiveram dentro dos valores de normalidade, o que sugere que a doença estava compensada. Essa característica possivelmente reflete uma tendência mundial ao aumento progressivo de peso, secundária a hábitos de vida (30). Entre 1975 e 1979, a prevalência da obesidade aumentou em 92% para os homens e 63% para as mulheres brasileiras. Entre 1989 e 2003 as taxas de obesidade permaneceram estáveis entre as mulheres (31). No Brasil, são descritas prevalências de obesidade que variam de 5 a 19% no Rio Grande do Sul (32,33) a 14% em Goiás (34). Na Áustria, a obesidade é descrita em 11% da população (35), enquanto que nos EUA, a prevalência de obesidade é de 32% entre os adultos, muito superior à relatada em outros países (36). Hoje em dia é bem estabelecido que indivíduos com doença celíaca podem apresentar sobrepeso e, até mesmo, obesidade. Nos EUA, um estudo que avaliou o IMC de 369 indivíduos portadores de doença celíaca observou que 15,2% deles apresentaram sobrepeso e 6,8% eram obesos (37).

A diarreia é a manifestação clínica mais comum na doença celíaca, no entanto ela está presente em menos de 50% dos casos (7-9). Quando avaliada neste estudo, entre os indivíduos com anticorpos positivos, sua prevalência foi de 20%, o que não diferiu daquela apresentada pelos indivíduos sem anticorpos para doença celíaca. Como se trata de um estudo de triagem sorológica, era de se esperar que os indivíduos com sorologia positiva para doença celíaca se apresentassem assintomáticos. Entre os estudos que avaliaram prevalência de doença celíaca em pacientes com doença tireoidiana autoimune, a maioria dos pacientes também não apresentou sintomas (20,21,24,26).

A ferritina sérica é um componente secretor da síntese de ferritina intracelular, que reflete as reservas de ferro de um indivíduo. Hipoferritinemia pode ser encontrada em deficiência de ferro, pela diminuição nos estoques desse mineral, e também no escorbuto e no hipotireoidismo, neste último por diminuição da síntese de ferritina sérica. Os estoques de ferro elevados estão associados com um aumento do nível de ferritina no plasma, porém hiperferritinemia também pode ser observada em estados de inflamação, neoplasias, danos teciduais e aumento do metabolismo, o que a torna uma proteína sensível, porém pouco específica, na avaliação do balanço do ferro (38). Já a transferrina é a principal proteína transportadora de ferro no compartimento extracelular. Quando há grande quantidade de ferro armazenado, menor quantidade de transferrina é produzida, e sua saturação reflete os estoques de ferro (39). Hipoferritinemia foi descrita por Meloni et al (26) em 46% dos pacientes e foi encontrada em todos os indivíduos com sorologia positiva deste estudo. No entanto, apesar de a anemia ser o achado laboratorial mais comum da doença celíaca (5), os níveis de ferritina não diferiram entre os indivíduos com sorologia positiva ou negativa para doença celíaca. Pelo contrário, o nível de hemoglobina foi maior entre os indivíduos com sorologia positiva, possivelmente por apresentarem uma maior proporção de homens, que sabidamente possuem maiores níveis de hemoglobina que as mulheres (39).

Em conclusão, em populações de risco, como é o caso de pacientes com doença tireoidiana autoimune, a presença de sintomas como diarreia e alterações em exames de hemograma e ferritina não devem ser utilizados como critério para indicar investigação de doença celíaca, que deve ser feita em todos os indivíduos com tireoidites autoimunes, devido a sua alta prevalência.

REFERÊNCIAS

1. Selimoğlu MA, Karabiber H. Celiac disease: prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(1):4-8.
2. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9):1217-25.
3. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:43-9.
4. Pereira MAG, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AOMC, Alencar ML et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol* 2006;12(40):6546-50.
5. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol* 2006;131(6):1981-2002.
6. Mention J, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterol* 2003;125:730-45.
7. Delco F, El-Serag HB, Sonnenberg A. Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations. *Dig Dis Sci* 1999;44(5):966-72.
8. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731-43.
9. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(2):116-22.

10. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007;5:184-92.
11. Goh C, Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J* 2007;83:132-6.
12. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterol* 2009;137(1):88-93.
13. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterol* 2005;128:25-32.
14. Leffler DA, Kelly CP. Update on the evaluation and diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:191-6.
15. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr* 2008;55:349-65.
16. Melo FM, Cavalcanti MS, Santos SB, Lopes AK, Oliveira FA. Associação entre marcadores sorológicos de doença celíaca e das doenças autoimunes da tireoide [Association between serum markers for celiac and thyroid autoimmune diseases]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49(4):542-7.
17. Dickey W, McMillan SA, Hughes DF. Sensitivity of serum tissue transglutaminase antibodies for endomysial antibody positive and negative coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:511-4.
18. Naiyer AJ, Hernandez L, Ciaccio EJ, Papadakis K, Manavalan JS, Bhagat G et al. Comparison of Commercially Available Serologic Kits for the Detection of Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(3):225-232.

19. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, Gerarduzzi T, Not T, Meini A et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004;36(11):730-4.
20. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol* 1994;130:137-40.
21. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res* 1999;51:124-127.
22. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Volta U, Arnone G, Pantieri G et al. Increased prevalence of coeliac disease in autoimmune thyroiditis is restricted to aged patients. *Exp Gerontol* 2003;38:589–595.
23. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, DeVitis I, Tursi A, Papa A et al. Prevalence and early diagnosis of coeliac disease in autoimmune thyroid disorders. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:283-7.
24. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, Città A, Neri E, Geatti O et al. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci* 2000;45:403-6.
25. Meloni GF, Tomasi PA, Bertoncetti A, Fanciulli G, Delitala G, Meloni T. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *J Endocrinol Invest* 2001;24:298-302.
26. Tai V, Crowe M, O'Keefe S. Celiac disease in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1690-6.

27. Roti E, Gardini E, Minelli R, Bianconi L, Braverman LE. Prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies in serum in the elderly: comparison with other test for anti-thyroid antibodies. *Clin Chem* 1992;38:88-92.
28. Weksler ME, Goodhardt M. Do age-associated changes in physiologic autoantibodies contribute to infection, atherosclerosis, and Alzheimer's disease? *Exp Gerontol* 2002;37:971-9.
29. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2356-9.
30. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol* 2007;132:2087-102.
31. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Income-Specific Trends in Obesity in Brazil: 1975-2003. *Atv J Public Health* 2007;97:1808-12.
32. Terres NG, Pinheiro RT, Horta BL, Pinheiros KA, Hotra LL. Prevalence and factors associated to overweight and obesity in adolescents. *Rev Saude Publica* 2006;40:1-6.
33. Gigante DP, Dias-da-Costa JS, Olinto MT, Menezes AM, Silvia M. Obesidade da população adulta de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil e associação com nível sócio-econômico. *Cad. Saúde Pública* 2006;22(9):1873-9.
34. Peixoto Mdo R, Benício MH, Jardim PC. The relationship between body mass index and lifestyle in a Brazilian adult population: a cross-sectional survey. *Cad. Saúde Pública* 2007;23(11):2694-740.
35. Großschädl F, Stronegger WJ. Long-term trends in obesity among Austrian adults and its relation with the social gradient: 1973-2007. *European Journal of Public Health* 2012 [publicado online em 25/04/2012].

36. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295(13):1549-55.
37. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PH. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(4):267-71.
38. Finch CA, Bellotti V, Stray S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986;145(5):657-63.
39. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Diseases of iron metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(5):893-909.

Tabela 1 Distribuição das variáveis clínicas e laboratoriais dos indivíduos com tireoidite de Hashimoto de acordo com a positividade de anticorpos para doença celíaca (DC)

| Variável | Amostra | Anticorpos* | Anticorpos* | P [¶] |
|--|-------------|-------------|-------------|----------------|
| | total | positivos | negativos | |
| | (n=53) | (n=5) | (n=48) | |
| Idade (anos) [§] | 51,0 | 21,0 | 53,0 | 0,030 |
| Sexo feminino (%) | 92,5 | 60,0 | 95,8 | 0,040 |
| Caucasiano (%) | 87,8 | 80,0 | 88,6 | 0,495 |
| História familiar de DC (%) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | - |
| Diarreia (%) | 13,2 | 20,0 | 12,5 | 0,522 |
| IMC (kg/m ²) [§] | 26,8 | 26,1 | 27,1 | 0,285 |
| FAN positivo [§] | 12,0 | 20,0 | 11,1 | 0,487 |
| T4 livre (ng/dl) [§] | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 0,617 |
| TSH (mU/L) [§] | 3,1 | 2,6 | 3,4 | 0,351 |
| Hemoglobina (g/dL) [§] | 13,4 | 14,8 | 13,4 | 0,007 |
| Ferro [¶] | 73,8 ± 27,8 | 59,2 ± 22,6 | 74,4 ± 28,6 | 0,260 |
| Ferritina [§] | 65,5 | 28,3 | 65,5 | 0,475 |
| Saturação de transferrina [§] | 20,0 | 16,0 | 20,0 | 0,212 |

* Antiendomísio e/ou antitransglutaminase; [§] Mediana; [¶] Média ± desvio padrão; IMC = índice de massa corpórea; FAN= fator antinuclear; T4 livre = tiroxina livre; TSH = hormônio tireoestimulante; [¶] teste *t* de Student, exato de Fisher ou Mann–Whitney quando apropriado, para comparação dos grupos.

Tabela 2 Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com sorologia positiva para doença celíaca (n = 5)

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 | Caso 5 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| Idade (anos) | 22 | 74 | 20 | 19 | 21 |
| Sexo | F | M | F | M | F |
| Caucasiano | S | N | S | S | S |
| IMC (kg/m ²) | 19,5 | 25,2 | 26,1 | 26,5 | 26,8 |
| Diarreia | N | S | N | N | N |
| Hemoglobina (g/dL)* | 14,6 | 14,8 | 13,4 | 14,9 | 14,8 |
| Ferritina (µg/L) [†] | 26 | 196 | 28 | 103 | 16 |
| Saturação de transferrina (%) [‡] | 27 | 9 | 15 | 16 | 19 |
| Antiendomísio | (+) | (+) | (+) | (-) | (-) |
| Antitransglutaminase | (-) | (-) | (-) | (+) | (+) |
| Dosagem de IgA [§] | 212 | 457 | 317 | 167 | - |
| Realizou EDA | S | N | N | S | N |
| Análise histológica | | | | | |
| - Infiltrado linfocitário | N | - | - | S | - |
| - Atrofia vilositária | N | - | - | S | - |
| - Hiperplasia de criptas | N | - | - | N | - |

F = feminino; M = masculino; S = sim; N = não; IMC = índice de massa corpórea; Hb = hemoglobina; EDA = endoscopia digestiva alta com biópsia de segunda porção duodenal; (+) = reagente; (-) = não reagente.

*Valor de referência (VR) = 13g/dl (♂), 12g/dl (♀); [†]VR= 250 µg/L (♂), 120 µg/L (♀);

[‡]VR= 20-50%;

[§]VR= 69-382 mg/dl

FIGURA 1 – Distribuição dos pacientes com tireoidite autoimune avaliados para inclusão no estudo.

FIGURA 2 – **A** - Fragmento de mucosa duodenal com vilosidades longas e digitiformes; população leucocitária habitual da lâmina própria. HE 40x. **B** - Pormenor da vilosidade exibindo epitélio permeado por poucos linfócitos; lâmina própria com capilares congestos. HE 400x. **C** - Mucosa duodenal com alterações inflamatórias mostrando vilosidades irregularmente alargadas com edema, congestão e aumento de células inflamatórias da lâmina própria. HE 40x. **D** - Pormenor da vilosidade duodenal mostrando aumento da população de linfócitos intraepiteliais; muitos plasmócitos e hemácias na lâmina própria. HE 400x.

FIGURA 1

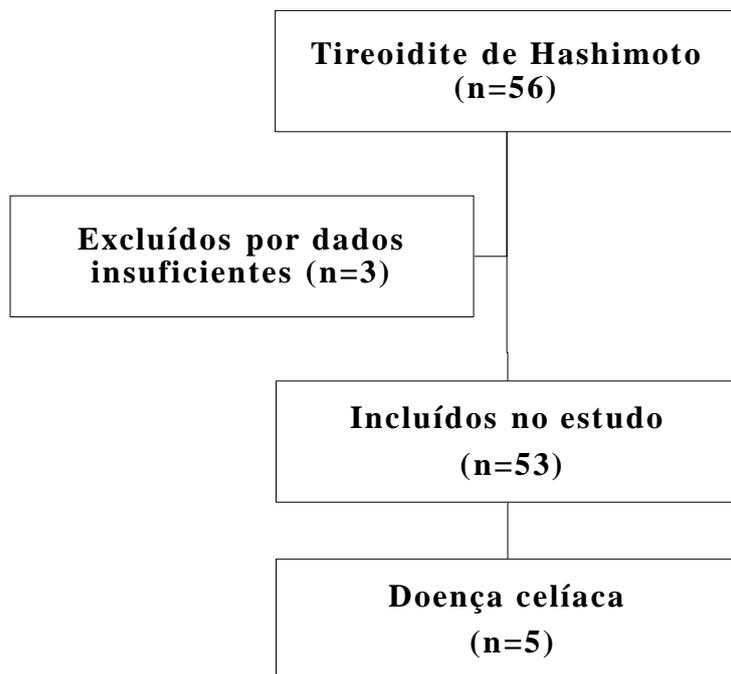
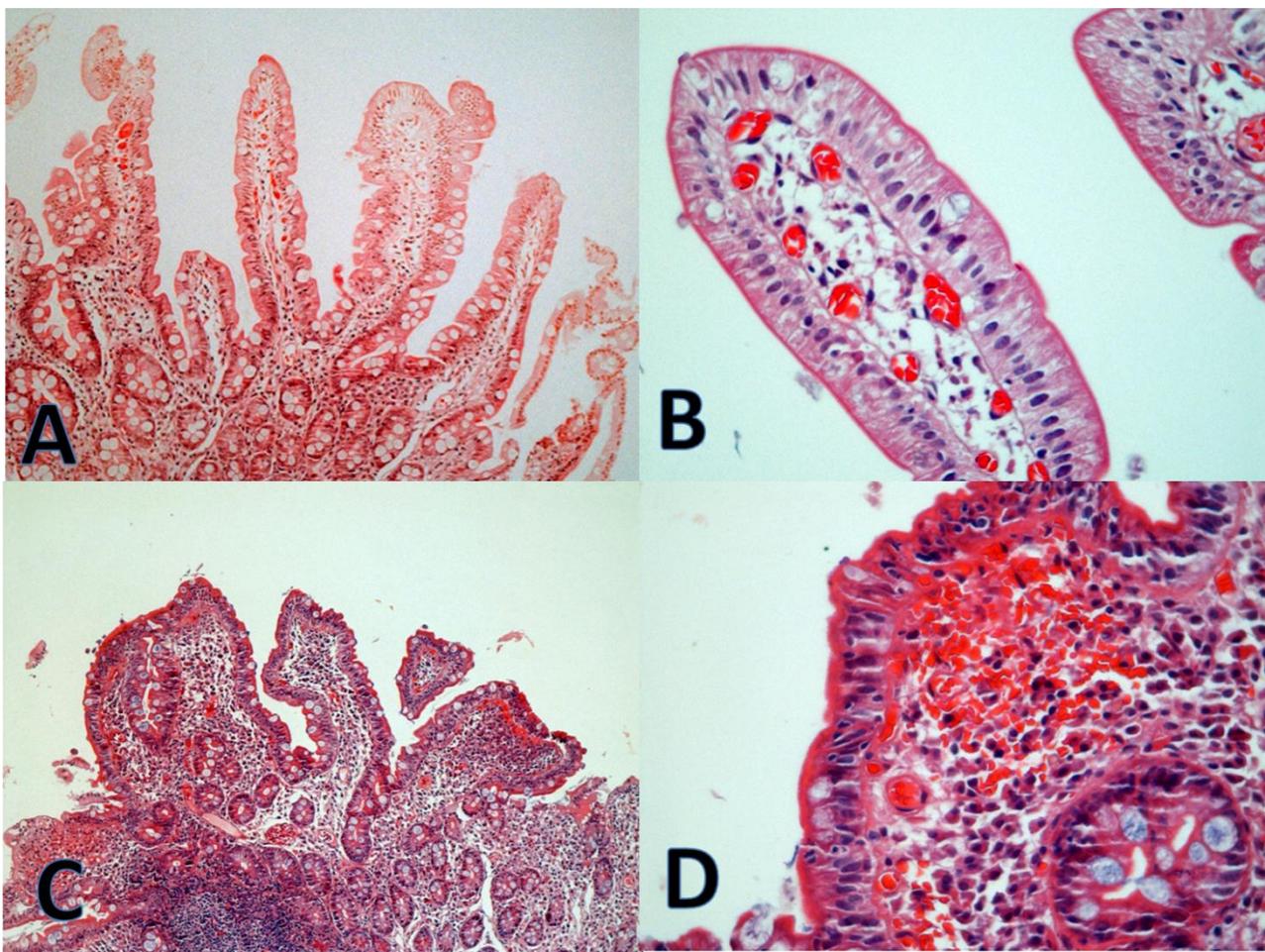


FIGURA 2



APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A doença celíaca está presente em cerca de um em cada 15 indivíduos que possuem doença autoimune da tireoide. Também é uma doença autoimune, desencadeada pela ingestão de alimentos que contém glúten, como trigo, centeio e cevada. A doença celíaca pode ser assintomática, ou causar sintomas como anemia, diarreia, desconforto abdominal, perda de peso, entre outras. A fim de definir a prevalência de doença celíaca entre indivíduos portadores de tireoidite autoimune, gostaríamos de convidá-lo a participar do estudo intitulado “PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PORTADORES DE TIROIDOPATIA AUTOIMUNE”.

Este impresso contém informações para sua participação voluntária neste estudo, que visa esclarecer quais as características relacionadas a presença de doença celíaca em indivíduos com tireoidopatia autoimune. Os pacientes que forem selecionados para o estudo, incluindo você, deverão fornecer, ao entrevistador, informações como: data de nascimento, idade, gênero, etnia, presença de outras doenças, presença de sintomas como diarreia e dor abdominal. Além disso, seus dados de prontuário e exames laboratoriais serão utilizados para a pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas sobre o trabalho. As principais investigadoras são a estudante Aline Ventura e a Professora Janaína Luz Narciso Schiavon, que podem ser encontradas no Departamento de Clínica Médica, 3º andar Hospital Universitário ou pelos e-mails alineeventura@gmail.com e janainagastro@yahoo.com.br, respectivamente. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Biblioteca Universitária Central – Setor de Periódicos (térreo); cep@reitoria.ufsc.br; fone: (48) 3721-9206.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação

financeira relacionada à sua participação.

O pesquisador tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Segue abaixo os termos da declaração para poder participar do estudo:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo “PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PORTADORES DE TIROIDOPATIA AUTOIMUNE”.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, caso seja necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento: antes ou durante o mesmo; sem penalidades, prejuízo, perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Paciente ou representante legal

data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Responsável pelo estudo

data

ANEXO 1

NORMAS DA REVISTA

A revista **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia (ABE&M)** aceita contribuições em Endocrinologia Clínica e Básica e ciências afins, nas seguintes categorias: (1) Artigo Original, (2) Artigo de Revisão, (3) Apresentação de Caso Clínico, (4) Caso Especial, (5) Perspectiva, (6) Controvérsias, (7) Memórias, (8) Editoriais e (8) Cartas ao Editor.

Os manuscritos (MS) devem ser redigidos em português ou inglês e estar de acordo com as instruções do Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas - International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), também conhecido como Normas de Vancouver.

Autoria

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do MS e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (i) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados, (ii) redação ou revisão do MS de forma intelectualmente importante, e (iii) aprovação final da versão a ser publicada. A participação limitada à obtenção de fundos, coleta de dados, supervisão geral ou chefia de um grupo de pesquisa não justifica autoria.

Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder a seis. Os autores devem explicitar se há ou não potencial conflito de interesse, informação que deve ser incluída na seção Agradecimentos.

Os conceitos e os fundamentos epistemológicos, os dados, as experiências, as fontes de pesquisa e as conclusões emitidos nos trabalhos assinados são da inteira responsabilidade do(s) seu(s) autor(es). Os trabalhos submetidos ao ABE&M serão passíveis de revisão lingüística por revisores e relatores qualificados pelo Conselho Editorial, sem perda do crédito de autoria e do vínculo de responsabilidade do autor em relação à obra de criação intelectual.

Submissão dos artigos

A partir de 1 de janeiro de 2009, toda submissão de manuscrito (MS) deverá ser realizada por meio eletrônico através do endereço <http://www.abem-sbem.org.br>. O MS deve

estar em formato Word (arquivo.doc) com opção de inclusão de arquivos suplementares. Todo artigo deve destinar-se exclusivamente para a revista ABE&M.

Processo de avaliação

Todos os MS submetidos aos ABE&M que estiverem de acordo com as "Instruções para Autores" e com a política editorial da revista, são analisados pelo Conselho Editorial para avaliar seu mérito e adequação científica. Aprovados nesta fase, o MS é encaminhado aos avaliadores de reconhecida competência no assunto para seu parecer (*peer review*), cujo anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão final sobre a aceitação ou rejeição do MS é tomada pelos Editores

Manuscritos aceitos

Todo o MS publicado torna-se propriedade da revista "Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia" e não poderá ser reproduzido, republicado ou divulgado por meio eletrônico sem autorização. Os autores após a aceitação do seu artigo para publicação, transferem implicitamente seus direitos aos ABE&M.

Por razões editoriais, os Editores reservam-se o direito de proceder a pequenas modificações gráficas ou redacionais no texto, sem interferir em seu conteúdo.

Elaboração dos Manuscritos

1. ARTIGO ORIGINAL

É uma contribuição científica destinada a divulgar resultados de pesquisa original que não tenha sido publicada ou submetida em outros meios de divulgação. O MS deve ser digitado em espaço duplo, formatado em papel carta (216 x 279 mm) ou A4 (212 x 297 mm) com pelo menos 2,5 cm de margens de cada lado. Cada uma das seguintes seções deve ser iniciada em uma nova página: (A) Página título, (B) Resumo e Descritores, (C) Abstract (resumo em inglês) e Keywords, (D) Texto completo, (E) Agradecimentos, (F) Referências, (G) Tabelas (cada uma com título e rodapé), (H) Legendas das figuras e (I) Figuras. As páginas devem ser numeradas consecutivamente começando com a página título.

A. Página Título

Deve conter: (a) título do MS (em português e inglês), (b) nome e filiação institucional de todos os autores, (c) nome do(s) Serviço(s) e/ou Departamento(s) e Instituição(ões) onde o trabalho foi realizado, (d) nome e endereço completo (incluindo e-mail) do(a) autor(a) responsável pela correspondência, (e) "título abreviado", com até 40 caracteres (incluindo espaços entre palavras).

B/C. Resumo e Abstract

A segunda página deve conter um Resumo semi-estruturado do trabalho (contendo: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões), com até 150 palavras.

Em página separada, apresentar o *Abstract*, que deve ser a tradução fiel do resumo para o idioma inglês.

Ao final do Resumo e do *Abstract* devem ser fornecidos 4 a 6 descritores do MS (e *keywords* correspondentes), para facilitar sua indexação posterior.

Estes descritores devem estar de acordo com os padrões do Index Medicus, que podem ser consultados no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/>.

D. Texto

Deve ser dividido nas seguintes seções: (I) Introdução, (II) Métodos, (III) Resultados e (IV) Discussão.

I. Introdução: deve conter o propósito do trabalho, resumando os motivos do estudo e relevância científica. A revisão do assunto deve ser sucinta e evitar a inclusão de resultados ou conclusões do estudo a ser apresentado.

II. Métodos: deve conter uma descrição do modelo experimental empregado (pacientes ou animais de laboratório) com indicação de que o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital ou Instituição de Pesquisa onde o estudo foi realizado, seguindo a Declaração de Helsinque e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (Cobea).

Descrição dos métodos empregados citando os principais aparelhos e equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material entre parênteses) com detalhes técnicos suficientes dos procedimentos que possam permitir a reprodução do estudo apresentado. Métodos amplamente estabelecidos podem ser citados através de referências. Os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a verificação dos resultados àqueles que tiverem acesso.

III. Resultados: devem ser apresentados em seqüência lógica no texto, evitando repetir dados apresentados em tabelas ou figuras; somente as observações importantes devem ser enfatizadas.

Unidades de Medidas - As medidas e as respectivas abreviaturas devem obedecer a Unidade do Sistema Internacional (SI, <http://physics.nist.gov/cuu/Units>). As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser relatadas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais; temperaturas em graus centígrados (°C); pressão arterial em milímetro de mercúrio (mmHg) e os valores hematimétricos e químicos devem ser fornecidos no sistema métrico tradicional.

IV. Discussão: deve comentar os aspectos novos e importantes obtidos do estudo em relação ao acervo da literatura disponível. Ainda nessa seção devem-se focalizar as conclusões obtidas. Evitar repetir resultados ou informações já apresentadas em outras seções. Deve-se ressaltar as implicações dos achados, suas limitações e mesmo recomendações para estudos futuros.

E. Agradecimentos

Em nova página, incluir: (i) contribuições que necessitem agradecimentos, mas não justifiquem autoria, (ii) agradecimentos a auxílio técnico, financeiro e material, incluindo auxílio governamental e/ou de laboratórios farmacêuticos, e (iii) Conflito de Interesse (inclusão obrigatória): descrever as colaborações financeiras que possam representar potencial conflito de interesse e/ou declarar a inexistência de conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade do trabalho científico.

F. Referências (máximo de 40 para artigo original)

Devem ser numeradas consecutivamente em ordem de aparecimento no texto e identificadas por numerais arábicos entre parênteses, conforme o exemplo: "Houve uma atualização da medicina molecular (3), seguida de avanços na área de genética aplicada (4-6), que ...".

Quando houver referências em tabelas e figuras deverá obedecer à ordem correspondente à localização onde as tabelas e figuras estão mencionadas no texto.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus e seguindo o formato de citação recomendado pelo ICMJE.

A exatidão das referências constantes da listagem e a correta citação no texto são de responsabilidade do autor.

Trabalhos aceitos, mas ainda não publicados, podem ser incluídos, fornecendo-se o nome do periódico seguido do ano e da informação: (no prelo). Deve-se evitar a citação de resumos apresentados em congressos.

Recomendamos a utilização de programas de editoração de referências bibliográfica (por exemplo, EndNote, Reference Manager) selecionando-se a opção de estilo Vancouver.

G. Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, digitada em espaço duplo e numerada em arábico, conforme seu aparecimento no texto; deve conter um título breve na parte superior e as explicações, legenda e estatística indicadas adequadamente no rodapé.

H/I. Figuras e Legendas

As figuras deverão ser preparadas originalmente em arquivo TIFF (*Tagged Image File Format*) ou EPS (*Encapsulated PostScript*) ou GIF (*Graphics Interchange Format*). As letras, os números e os símbolos inseridos nas figuras devem ser claros e de tamanho suficiente para serem legíveis, mesmo após redução substancial para publicação. Os títulos e legendas das figuras devem ser fornecidos em folha separada, e nunca na própria figura.

Por ocasião da submissão inicial, as figuras poderão estar inseridas no arquivo Word ou PowerPoint, no entanto, quando aceito o MS, deverão ser enviadas as figuras nos arquivos originais com resolução mínima de 300 dpi. A publicação padrão contempla somente duas cores (preto - vermelho) por isso devem ser evitadas figuras multicoloridas. A inclusão de figura colorida implicará no encargo financeiro (R\$ 900,00/cada figura) que será custeado pelo autor, oportunamente solicitada pelo editor.

2. ARTIGO DE REVISÃO

Constitui uma avaliação crítica ampliada e sistematizada da literatura sobre determinado assunto, devendo conter os procedimentos adotados, esclarecendo a delimitação e os limites do tema, e finalizando com conclusões do autor. Os artigos desta categoria são encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área. A revista não está aceitando a submissão artigo de revisão de material não encomendado (a partir de 1º de maio de 2008).

Deve apresentar Título (português e inglês), Título Resumido de até 40 caracteres, Resumo/Abstract (sem necessidade de estruturação), Descritores/Keywords, Texto (com ou sem subtítulos), Agradecimentos e Referências. As instruções gerais para a Página Título, Figuras/tabelas, Agradecimentos e Referências são as mesmas dos artigos originais.

As revisões não devem ultrapassar 30 laudas, incluindo o máximo de 60 referências e, as minirrevisões não devem ultrapassar 15 laudas com máximo de 20 referências. A menção de artigos previamente publicados na revista, assim como a inclusão de ilustrações do tipo tabelas, figuras, gráficos ou uma combinação destes são recomendadas. Mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para utilização de figuras previamente publicadas.

3. APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

Esta seção destina-se à publicação de casos clínicos interessantes e que apresentem alguma originalidade, curiosidade ou aspecto não convencional. Deverá mostrar aspectos clínicos, laboratoriais e evolutivos de interesse, devendo estar suficientemente documentados.

As instruções gerais para a Página Título, Resumo/Abstract, Descritores/Keywords, Texto, Figuras/tabelas, Agradecimentos e Referências são as mesmas dos artigos originais.

4. CASO ESPECIAL

Nesta seção são contemplados casos de interesse didático especial, que tenham sido devidamente estudados e apresentados em reuniões clínicas de centros ou serviços de Endocrinologia reconhecidos nacionalmente. O MS deve incluir, necessariamente, o resumo do caso e a discussão geral do público presente naquela reunião, com nomes completos e titulações explicitados. O material deverá ser previamente editorado por um responsável pelo caso ou pela reunião científica. Os autores do MS devem limitar-se ao(s) apresentador(es) e discutidor(es) do caso, devendo constar data e local da apresentação e nome e endereço do(a) responsável pelo MS. Incluir Página Título, Resumo, *Abstract*, descritores e *keywords*, Agradecimentos e Referências.

5. PERSPECTIVAS

O propósito desta seção é servir como veículo de divulgação de novas idéias e conceitos em Endocrinologia, tanto na área básica, como na aplicada ou, ainda, na que trata de ensino e treinamento. Os artigos podem abranger: (a) ensaios interpretativos que utilizem dados de pesquisa próprios do(a) autor(a) para o desenvolvimento de novas idéias, (b) propostas de pesquisa para estudos colaborativos entre diversos centros, (c) ensaios inovadores que tratem da inter-relação da Endocrinologia com outras áreas, (d) quadros da história da Endocrinologia Brasileira ou Internacional que incluam a análise crítica de eventos, figuras ou instituições. As instruções gerais são as mesmas dos artigos originais ou revisões.

6. CONTROVÉRSIAS

O objetivo desta seção é o de apresentar temas de Endocrinologia Clínica, especialmente no aspecto de diagnóstico e tratamento de doenças endócrinas da prática corrente, que não tenham conduta suficientemente uniformizada e que possam, portanto, apresentar diferentes opções de manuseio. Os MS apresentados nesta seção são encomendados pelos Editores a dois ou mais especialistas no assunto, que tenham necessariamente opiniões e/ou condutas diversas em relação ao tema escolhido.

7. MEMÓRIAS

Esta seção visa lembrar e homenagear pessoas, instituições e situações que foram importantes ou historicamente relevantes para a Endocrinologia, especialmente a brasileira. O MS pode ser submetido espontaneamente ou encomendado pelos editores aos autores que tenham tido maior convivência com a referida pessoa, lugar ou situação.

8. EDITORIAIS

Os editoriais são escritos ou encomendados pelos Editores, abordando temas diversos da especialidade e/ou relativos à revista, ou discutindo um ou mais artigos publicados naquele número da revista, e que apresentem interesse especial para os leitores. O autor do editorial deve ressaltar as contribuições do artigo apontado e comentar aspectos semelhantes eventualmente já publicados pela nossa revista em manuscritos anteriores, quando pertinentes. Os editoriais não devem ultrapassar 4 laudas, incluindo Agradecimentos e o máximo de 10 referências.

9. CARTAS AO EDITOR

Inclui cartas que visam a comentar ou a discutir artigos recentes publicados na revista ou relatar resumidamente pesquisas originais ou achados científicos significativos. Não devem ultrapassar 8 laudas, incluindo Agradecimentos e o máximo de 15 referências.