

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL  
MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

**FREQUÊNCIA DE AUTO ANTICORPOS  
TIROIDEANOS EM PACIENTES COM  
DERMATITE HERPETIFORME**

Luciana Rocha Souto

RECIFE

2003

Luciana Rocha Souto

FREQUÊNCIA DE AUTO ANTICORPOS  
TIROIDEANOS EM PACIENTES COM  
DERMATITE HERPETIFORME

Dissertação apresentada ao Mestrado em  
Medicina Tropical do Centro de Ciências  
da Saúde da Universidade Federal de  
Pernambuco, para obtenção do título de  
Mestre.

ORIENTADORES:  
Prof. Dr. Márcio Lôbo Jardim  
Prof. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

RECIFE

2003

Souto, Luciana Rocha  
Frequência de Auto-anticorpos antitiroideanos  
em pacientes com Dermatite Herpetiforme / Luciana  
Rocha Souto - Recife : A Autora, 2003-06-30  
x, 36 folhas: tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal  
de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2003.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Dermatite Herpetiforme – 2. Auto anticorpos  
tiroideanos

Dedico este trabalho às pessoas que procuram ajudar  
os pacientes com intolerância ao glúten,  
pois sofremos bastante com esta dieta tão restrita.  
Agradeço a tentativa de conseguir novas opções de alimentos  
que me devolveram o sentido de comer com prazer.

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Prof. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

Pelo exemplo de dedicação à pesquisa estando sempre disponível, depositando em mim uma confiança que foi fundamental nos momentos difíceis. Ensinou-me através do seu jeito simples e firme de ser que temos dentro de nós uma força capaz de superar os obstáculos, e que nunca devemos “morrer na praia”.

**Minha eterna gratidão**

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus pela bondade de ter me dado uma vida tão maravilhosa, sempre me iluminando com sua luz que me estimula e ampara nos momentos difíceis.

Aos meus amados pais, Miro e Cléa, por serem meus eternos amigos sempre me estimulando e torcendo por mim a cada mínima conquista.

Ao meu marido, Delarme, pessoa fundamental em minha vida, sempre presente com o seu incondicional amor e carinho.

Aos meus irmãos Ricardo, Karla e Mariana, pelo amor e estímulo de sempre.

À minha filha Júlia, que mesmo ainda sem estar entre nós, já me emociona com seus movimentos ainda fetais.

Ao Prof. Dr. Márcio Lobo Jardim, pela credibilidade que sempre me confiou, desde a época de residente, sempre solícito e pronto para transmitir conhecimentos de forma muito amiga.

Ao Coordenador do curso de Mestrado em Medicina Tropical, Prof. Dr. Ricardo Ximenes, pelo empenho na manutenção e qualidade desta Pós-Graduação.

À Prof. Sarita Martins, pela amizade e principalmente pelos ensinamentos necessários à minha formação profissional, pelo carinho e desprendimento com que ensina.

Aos colegas do Mestrado Paulo Sérgio e Márcia pelo apoio mútuo que foi necessário nos momentos mais angustiantes e difíceis desta caminhada.

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	VII
LISTA DE TABELAS.....	VIII
RESUMO.....	IX
ABSTRACT.....	X
1 - INTRODUÇÃO.....	01
2 – OBJETIVOS.....	04
3- REVISÃO DA LITERATURA.....	05
3.1- Doença Celíaca e Dermatite Herpetiforme: O que há em comum? .....	05
3.2 –Dermatite Herpetiforme: Por que há um risco aumentado para doenças auto-imunes?.....	07
4- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	14
4.1- Local e período do estudo.....	14
4.2-População do estudo .....	14
4.3- Desenho do estudo .....	14
4.4 – Amostra .....	14
4.5-Definição de casos e controles.....	15
4.6- Definição e categorização das variáveis.....	16
4.7-Operacionalização.....	16
4.7.1 – Condução do estudo .....	17
4.7.2 – Exames laboratoriais .....	17
4.8-Análise Estatística .....	18
4.9 -Considerações éticas .....	18
5 –RESULTADOS.....	19
6- DISCUSSÃO.....	23
7- CONCLUSÕES.....	28
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
ANEXO.....	36

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATMICRO	- anticorpo antimicrosomal
ATTG	- anticorpo antitireoglobulina
D.C.	- doença celíaca
D.H.	- dermatite herpetiforme
H.C.	- Hospital das Clínicas
HLA	- Antígenos de histocompatibilidade
T3	- triiodotironina
T4	- tetraiodotironina ou tiroxina
TSH	- hormônio estimulador da tireóide
UFPE	- Universidade Federal de Pernambuco



## LISTA DE TABELAS

## TABELAS

Tabela 1	Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle segundo faixa etária. Recife, 2003.....	20
Tabela 2	Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle segundo níveis de TSH,T3 e T4. Recife, 2003.....	21
Tabela 3	Distribuição de frequência de pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle segundo a presença de ATTG. Recife, 2003.....	22
Tabela 4	Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle, segundo a presença de ATMICRO. Recife, 2003.....	22
Tabela 5	Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle, segundo a presença de ATMICRO segundo o sexo. Recife, 2003.....	23
Tabela 6	Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle segundo a presença de ATMICRO de acordo com a faixa etária. Recife, 2003.....	23

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi determinar a frequência de anticorpos antitireoglobulina e antimicrosossomais e realizar a dosagem sérica dos hormônios tiroideanos em 41 pacientes com Dermatite Herpetiforme e 120 pacientes do grupo controle. O desenho do estudo foi o comparativo entre um grupo de casos (portadores de D.H.) e um grupo controle. Foram estudados retrospectivamente 41 pacientes do ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 2000 que preencheram os critérios para o diagnóstico (características clínicas e hispatológicas). Os níveis de TSH, T3, T4 e a presença de anticorpos antimicrosossomais e antitireoglobulina de acordo com o sexo e a idade foram avaliados em ambos os grupos. No grupo de pacientes com D.H. a idade média foi de 34 anos com mínima de 21 e máxima de 51 anos, sendo 60% dos pacientes do sexo feminino. A frequência de anticorpos antitireoglobulina utilizando o método de hemaglutinação foi de 7,3% em pacientes com D.H e em 1,7% no grupo controle. A presença de anticorpos antimicrosossomais foi detectada em 36% dos pacientes com D.H. e em 11,7% no grupo controle, esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,000$ ). Dois pacientes com hipotireoidismo e um com hipertireoidismo foram diagnosticados no grupo com D.H., e no controle foi detectado um caso de hipertireoidismo e outro de hipotireoidismo. Estes resultados demonstram a ocorrência frequente de anticorpos antitiroideanos em pacientes com Dermatite Herpetiforme, embora a falência tiroideana seja menos comumente associada a esta condição.

## ABSTRACT

The aim of this study was to determine the frequency of thyroglobulin and microsomal antibodies besides of analysis of thyroid hormones in 41 patients with dermatitis herpetiformis and 120 control subjects. It was a comparative study of a group of cases and a control group. Forty one patients that filed the criteria for the diagnosis (clinical and histological features) were retrospectively studied, followed in the ambulatory of the Dermatology of the Hospital das Clinicas of the Federal University of Pernambuco, between Jan/1990 until Dec/2000. The TSH, T3, T4 levels and presence of thyroglobulin and microsomal antibodies, according to the sex and age were evaluated in both of groups. The patients with D.H. were aged from 21 to 51 years (mean age 34 years), 60% were female. The presence of thyroglobulin antibody estimated using hemagglutination was 7,3% in 41 patients with D.H and 1,7% in controls. Microsomal antibodies were found in 36% which was significantly greater than the presence of 11,7% in 120 selected controls without dermatitis herpetiformis ( $p=0,000$ ). Overt thyroid disease had been diagnosed in 3(7,41%) of dermatitis herpetiformis group (two with hypothyroidism and one with hyperthyroidism) and 2 (1,67%) of controls. These results demonstrate the frequent occurrence of thyroid antibodies in dermatitis herpetiformis, although thyroid failure is less commonly associated with this condition.

## 1- INTRODUÇÃO

A Dermatite Herpetiforme (D.H.) pode ser definida como uma doença auto-imune bolhosa subepidérmica caracterizada por um depósito patognomônico granular de IgA na junção dermo-epidérmica de áreas cutâneas acometidas ou não.(1,2)

A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) que apresentam D.H. têm enteropatia sensível ao glúten assintomática (i.e. Doença Celíaca) que pode ser identificada por reações sorológicas ou biópsia jejunal, onde observa-se atrofia das vilosidades intestinais ou no mínimo um aumento no número de linfócitos a nível intraepitelial(3,4). Já Garioch et al(5) num estudo realizado em 1994 com 166 pacientes observaram que mais de 90% dos pacientes apresentavam enteropatia sensível ao glúten. No entanto segundo Reunala(6) apenas 10% dos pacientes com D.H. apresentam algum sintoma gastrointestinal sugestivo da Doença Celíaca (D.C.), embora todos os pacientes tenham a enteropatia sensível ao glúten.

O glúten é uma macromolécula protéica que está presente no endosperma de certos cereais. A fração tóxica destes, são respectivamente: a gliadina (do trigo), a hordeína (da cevada), a secalina (do centeio) e possivelmente a avidina (da aveia). A sequência exata de peptídeos envolvidos ainda não foi identificada precisamente, embora peptídeos ricos em glutamina e prolina sejam potentes ativadores da resposta imune na D.C. .(7)

Até o momento parece não haver um consenso entre os autores se a D.H. seria uma forma cutânea com alterações intestinais de forma mais leve e geralmente assintomática da D.C. ou se uma poderia preceder a outra .(8) O glúten parece ser o responsável pelos sintomas intestinais em ambas doenças, embora que na D.H. estes sejam mais leves.(9)

Estudo realizado com 161 portadores de D.H. mostrou que 3,7% evoluíram para D.C. muitos anos após do envolvimento cutâneo.(10) O inverso também foi observado em um estudo em que oito pacientes com D.C. evoluíram com alterações cutâneas da D.H., três a 22 anos após o diagnóstico da D.C. Estes estudos ilustram a ausência de uma barreira nosológica precisa entre a enteropatia sensível ao glúten da D.H. e da D.C.(9,10,11)

Van der Meer (12) advoga a hipótese de que as lesões cutâneas da D.H. são causadas pela formação de imunocomplexos de anticorpos anti-IgA contra alguns antígenos intestinais, o depósito destes imunocomplexos na pele e a ativação dos neutrófilos por estes depósitos resultariam na formação das lesões cutâneas.

No entanto, apesar de ter sido considerada como uma doença mediada por imunocomplexo do tipo IgA, estes autoanticorpos que têm sido associados com as microfibrilas e fibrilas de ancoragem da derme papilar(13) são encontrados na pele não acometida e a atividade da doença cutânea não se relaciona à títulos destes autoanticorpos, sugerindo que a patogênese da doença poderia envolver outros mecanismos imunológicos.  
(14)

Atualmente, existem várias evidências de que a D.C. seja um modelo de doença auto-imune, onde há uma predisposição genética (relacionada ao Sistema HLA), um desencadeante externo (o glúten) e um auto-antígeno, identificado recentemente por Dieterich et al(15) em 1997, a transglutaminase tecidual contra o qual seriam produzidos os auto-anticorpos.

Reunala & Collin (1), realizaram um estudo a fim de investigar doenças associadas com a D.H. A prevalência de distúrbios endócrinos foi de 5,2%. Estudos prévios haviam demonstrado uma alta prevalência de anticorpos antitiroideanos na D.H..(17,18) Presumivelmente porque tanto os anticorpos quanto a D.H. foram observados mais freqüentemente em pacientes com marcadores HLA-B8/ DRw3, no entanto, foi realizado posteriormente um estudo onde foi observado que este haplótipo não seria um fator de risco para anormalidades tiroideanas quando comparado com um grupo controle. Desta forma a doença tiroideana seria independentemente ligada à D.H.(8)

A associação entre HLA-DR3 e Doença Celíaca parece não levar ao aparente aumento dos auto-anticorpos tiroideanos. Existe uma freqüência aumentada do HLA-DR2 na D.H.e do HLA-DR7 na D.C. que poderia contribuir para as diferenças entre estas duas condições.(20)

Em estudo com 56 pacientes de D.H., 16 (28,6%) apresentavam auto-anticorpos antitiroideanos. O grupo controle era formado por 26 pacientes todos com HLA-B8/DR3

positivos. Neste grupo apenas um paciente apresentou anticorpos anti-tiroideanos. Pode-se concluir que a associação da D.H. com alterações tiroideanas é maior que a com marcadores do HLA. A conclusão deste estudo é que todos os pacientes com diagnóstico de D.H. deveriam ter a sua função tiroideana examinada, bem como os anticorpos antitiroideanos.(20)

Cunningham & Zone e Reunala & Collin(21,1) em estudos do tipo Coorte, detectaram vários pacientes de D.H. com hipotiroidismo durante o seguimento do estudo. E sugerem que a prevalência cumulativa das doenças auto-imunes da tireóide seria diretamente proporcional ao período de acompanhamento dos pacientes.

Seria interessante saber se a dieta isenta de glúten teria o mesmo efeito protetor contra doenças auto-imunes em D.H. como supõe-se ter contra o Linfoma-não-Hodgkin. Os pacientes com D.H. podem apresentar enteropatia sensível ao glúten não diagnosticada por um longo tempo antes das lesões cutâneas surgirem, isto poderia explicar porque as doenças auto-imunes parecem desenvolver-se antes do diagnóstico da D.H.. Uma hipótese para explicar esta associação é que a contínua estimulação do glúten poderia predispor ao desenvolvimento destas doenças em pacientes com D.H. e D.C. Estudos em indivíduos que foram diagnosticados com D.C. na infância e aderiram a dieta isenta de glúten tiveram uma menor incidência de doenças auto-imunes quando comparados aos que confirmaram o diagnóstico na idade adulta, o que poderia dar suporte a esta hipótese.(1,23,24)

Apesar da associação entre a D.H. e doenças auto-imunes ser amplamente discutida, observamos pouco conhecimento e interesse por parte dos dermatologistas. Este estudo justifica-se como uma tentativa de sensibilização de que estamos diante de uma doença sistêmica e para alertar contra os danos que podem ser subestimados com o uso da dapsona.

## **2 -OBJETIVOS**

-Verificar a frequência de anticorpos antitiroideanos ( anticorpos anti-microssomal e anti-tireoglobulina) em pacientes com dermatite herpetiforme e comparar com o grupo controle

- Verificar os níveis de hormônios tiroideanos em pacientes com dermatite herpetiforme e comparar com o grupo controle

### 3 -REVISÃO DA LITERATURA

#### **Doença Celíaca e Dermatite Herpetiforme: O que há em comum?**

A descrição tradicional de que a D.C. seria uma intolerância permanente ao glúten, caracterizada por atrofia total ou subtotal da mucosa do intestino delgado proximal e com conseqüente má-absorção de alimentos, em indivíduos geneticamente susceptíveis, é inadequada porque inclui apenas pacientes com anormalidades morfológicas do intestino delgado. A sensibilidade ao gluten é uma desordem sistêmica cujo fator comum é uma resposta imune ao glúten no contexto do haplótipo HLA de susceptibilidade celíaca bem como aos possíveis fatores desencadeantes ambientais.(24)

A D.H. é considerada por alguns autores como uma variante da doença celíaca. Apresenta-se comumente como erupção pruriginosa, papulovesicular em crianças e adolescentes, sendo que o diagnóstico diferencial com as outras doenças bolhosas da infância pode ser difícil.(7,9) Num estudo com 161 pacientes com D.H. 3,7% evoluíram para D.C. muitos anos após o envolvimento cutâneo.(68) No entanto, Hervonen et al(26) num estudo mais recente com gêmeos monozigóticos, afirmou ser impossível estimar quantos pacientes com D.C. poderiam desenvolver a D.H., caso estes não aderissem à dieta isenta de glúten.

Os fragmentos polipeptídicos do glúten, que constituem a fração do glúten solúvel em álcool, são denominados de prolaminas. Estas, em geral, representam 50% da quantidade total do glúten, e diferem de acordo com o tipo de cereal: gliadina no trigo, secalina no centeio, hordeína na cevada e avidina na aveia.(24) A toxicidade da gliadina e da secalina na doença celíaca está bem estabelecida, no entanto, o papel da hordeína e da avidina ainda é motivo de controvérsia.

A D.H. foi descrita inicialmente por Dühring(27) em 1884. Em 1966 a doença assintomática gastrointestinal foi descrita pela primeira vez em pacientes com Dermatite Herpetiforme.(28) Posteriormente, em 1967 um depósito patognomônico granular de IgA localizado na junção dermo-epidérmica das lesões e região perilesional destes pacientes foi identificado, depósito este que não é encontrado nos pacientes com D.C., porém permanece desconhecido o exato efeito que este poderia acarretar na mucosa intestinal. (29)



Após a descrição clássica da D.C. por Gee em 1888,<sup>(30)</sup> novas formas de apresentação da doença ainda estão sendo descritas. Em 1992, Logan <sup>(31)</sup> comparou a distribuição das várias formas da doença celíaca a um "iceberg" devido a existência de casos de apresentação sintomática, que corresponderiam à porção visível do mesmo, e os de apresentação assintomática, que corresponderiam à porção submersa do "iceberg".

A transglutaminase tecidual é uma enzima citoplasmática e está presente no endomísio, que por sua vez é uma estrutura do tecido conjuntivo, presente em todo o organismo. Esta enzima está normalmente localizada no citoplasma, mas pode ser liberada a nível extracelular por algum estímulo <sup>(32,33)</sup>. Estudos sugerem que a transglutaminase altere a gliadina, permitindo o reconhecimento e processamento pelo enterócito, que será então submetida ao dano celular mediado por células T.<sup>(34,68)</sup>

Estas observações sugerem que existam três grupos de pacientes com sensibilidade ao glúten: pacientes com sintomas cutâneos e pouco ou assintomáticos em relação ao sistema gastrointestinal (pacientes com D.H.), pacientes com sintomas gastrointestinais sem sintomas cutâneos (pacientes com D.C.) e pacientes com evidências sorológicas da sensibilidade ao glúten sem lesões cutâneas ou sintomas gastrointestinais.<sup>(23,26,36)</sup>

Garioch et al<sup>(5)</sup> realizaram um estudo em 1994 com 166 portadores de D.H. e observaram que mais de 90% dos pacientes apresentavam enteropatia sensível ao glúten, semelhantes à D.C. porém de menor intensidade. Já Cuartero et al <sup>(37)</sup> estudando 29 pacientes de D.H. que permaneciam ingerindo o glúten normalmente, observaram que 71% dos casos apresentavam lesão intestinal grave, indistinguível da doença celíaca, com pouca expressão clínica, aproximadamente 18% atrofia moderada, e 10% mucosa normal ou com mínimas alterações. Com o emprego de dieta isenta de glúten todas as lesões intestinais regrediram, e as dermatológicas desapareceram em 17 pacientes e regrediram em oito.

Estudos com cultura de tecidos têm sugerido que a mucosa intestinal de pacientes com D.H. é menos sensível à toxicidade mucosa desencadeada pelo glúten quando comparada com os pacientes com D.C.. E esta aparente diferença poderia explicar a susceptibilidade da injúria desencadeada pelo glúten que iria se refletir clinicamente na ausência de sintomas gastrointestinais em pacientes com D.H., apesar das alterações patológicas serem semelhantes a D.C.. Esta diferença clínica levaria não só a problemas teóricos, mas também a dificuldade de avaliar a aderência à dieta isenta de glúten em pacientes com D.H.<sup>(38)</sup>

O estudo realizado por Pehamberger et al<sup>(39)</sup> com 21 pacientes de D.H. indicou que o HLA-DR3 foi observado em 85,7%, enquanto o HLA-B8 em 66,7% dos pacientes e conclui que o HLA-DR3 seria o antígeno associado primariamente à D.H.

Hall et al<sup>(40)</sup> relataram em 1989 que acima de 90% dos pacientes com D.H. expressam o HLA-B8/DRw3 e HLA- DQw2.

A D.H. e a D.C. seriam estritamente associadas com a classe II do sistema HLA DQ2 (i.e., combinação dos alelos DQ A1\*0501 e B1\*02) e HLA DQ8 (i.e., combinação dos alelos DQA1\*03 e DQB1\*0302) no braço curto do cromossomo seis. Estes achados conduzem a consideração de que a D.H. e a D.C. seriam distintas expressões clínicas de uma mesma sensibilidade ao glúten, associada a uma disfunção imunológica e com uma base genética comum ligada a determinadas moléculas do sistema HLA.<sup>(3,26)</sup>

### **Dermatite Herpetiforme: Por que há um risco aumentado para doenças auto-imunes?**

Pacientes com D.H. apresentam uma ativação policlonal de células B circulantes, que poderiam levar a produção de múltiplos auto-anticorpos incluindo os dirigidos contra a tiróide. Esta ativação policlonal, na ausência da ativação dos mecanismos da imunidade celular, poderia explicar a ocorrência de outros autoanticorpos sem o concorrente aparecimento de doença clinicamente demonstrada.<sup>(16)</sup>

Reunala & Collin<sup>(1)</sup> realizaram um estudo do tipo coorte com seguimento de 10 anos, participaram 305 pacientes com D.H. e 383 pacientes de D.C. a fim de estudar a ocorrência de doenças associadas. Vinte e nove pacientes (9,5%) com D.H. e 73 (19,1%) com D.C. apresentavam distúrbios endócrinos ou do tecido conjuntivo. A associação entre doença tiroideana parece ser maior que a do tecido conjuntivo. A taxa de prevalência neste estudo de doença da tiróide foi de 4,3% em pacientes de D.H. e de 6,0% em pacientes celíacos. Em 10 pacientes de D.H.(3,3%) e 14 (3.7%) de D.C., o hipotireoidismo foi detectado durante o estudo.

Entre as doenças do tecido conjuntivo estão a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso, a Síndrome de Sjögren e talvez até a Sarcoidose.<sup>(1,18)</sup> A sarcoidose é uma doença incomum, mas num estudo do tipo coorte realizado por Reunala & Collin<sup>(1)</sup> 1,3%

dos pacientes com D.H. e 1,8% dos com D.C. apresentavam esta doença, em contraste com o grupo controle onde nenhum paciente apresentava a doença. Parece portanto, que a sarcoidose deveria ser adicionada à lista de doenças associadas com D.H. e D.C.

Estudo multicêntrico realizado no período de 1990 a 1994 com 1026 pacientes de D.C. demonstrou que o principal sintoma extra-intestinal em crianças foi a baixa estatura, em adultos as lesões de D.H. e a anemia ferropriva foi o sintoma mais freqüente independente da faixa etária.(41).

A doença hepática ocorre mais freqüentemente em pacientes com D.C. quando comparados aos portadores de D.H. (45% e 17% respectivamente), e parece estar relacionada ao grau de dano da mucosa intestinal. A função hepática melhora quando os pacientes que apresentam alterações mucosas aderem à dieta isenta de glúten.(8)

Alterações renais na D.H. são incomuns, a incidência de glomerulonefrite nestes pacientes é de 1 a 2%, que poderia ser causada pela Doença de Berger(nefropatia por IgA), Lúpus eritematoso sistêmico e diabetes mellitus. O dano renal também pode ser causado pela dapsona e sulfapiridina.(8,42) Embora o depósito de IgA possa ser pré-requisito para o desenvolvimento das lesões de D.H., fatores adicionais seriam necessários para precipitar o surgimento de lesões renais.(19) A gravidade do envolvimento renal não necessariamente é proporcional ao grau de atrofia jejunal ou a extensão cutânea da D.H.(1)

A Anemia Perniciosa é uma condição sistêmica que acomete o estômago, medula óssea e sistema nervoso. Os anticorpos contra células parietais e fator intrínseco, que estão presentes em 75% dos pacientes com esta doença, são provavelmente etiológicos e específicos da mesma.(18) Segundo Buckley et al(43) pacientes com D.H. podem ser portadores de anticorpos anti-células parietais em seu soro sem apresentar manifestações clínicas da doença. Neste estudo de 119 pacientes com D.H. a prevalência dos anticorpos anti-células parietais em pacientes com D.H. foi de 19%, enquanto que em indivíduos saudáveis este percentual é de 2% e aumenta com a idade.

A anemia megaloblástica na D.H. pode ser resultante da má-absorção intestinal ou menos comumente acompanhar a anemia perniciosa. (8)

A prevalência de Diabetes mellitus entre pacientes com Dermatite Herpetiforme é de 4,7%.<sup>(21)</sup> Quando a D.H. precede a Diabetes mellitus o intervalo foi em média de 12 anos, e de 7,5 anos quando o inverso ocorreu. Em pacientes que apresentam simultaneamente D.H. e Diabetes mellitus as condições mais frequentemente associadas são o hipotireoidismo e a cirrose biliar primária.<sup>(8)</sup>

Em 1993, Michaelsson et al<sup>(44)</sup> publicaram um estudo onde seis pacientes com psoríase extensa obtiveram marcada melhora ou total involução das lesões cutâneas com a dieta isenta de glúten. Estes pacientes apresentavam uma elevação significativa do nível sérico de IgA.

Pacientes com D.H. podem apresentar também um risco significativamente elevado de desenvolverem linfoma.<sup>(45)</sup> No entanto existem autores que questionam esta afirmação. <sup>(46)</sup> Especificamente o linfoma de células T tem sido relatado de ocorrer a cada um de 76 pacientes com D.H. e a cada um de 19 pacientes com D.C. que não aderiram à dieta livre de glúten. <sup>(1)</sup>

O intervalo entre o início do quadro cutâneo e o desenvolvimento do linfoma geralmente leva muitos anos. Em um estudo realizado por Buckley et al<sup>(43)</sup> foi observado que o início dos sintomas da D.H. ocorreu em média aos 37 anos enquanto o linfoma surgiu em média aos 55 anos.

Estudo do tipo Coorte com pacientes de D.C. demonstrou existir risco elevado de Linfomas não-Hodkin, câncer de intestino delgado, esôfago e faringe nestes pacientes.<sup>(46)</sup> No entanto, isto não tem sido demonstrado em pacientes com D.H..<sup>(47)</sup>

A etiologia do linfoma em pacientes com D.H e D.C. permanece desconhecida, mas vários mecanismos poderiam estar envolvidos. É possível que um distúrbio fundamental imunológico na presença do glúten possa predispor ao surgimento do mesmo.<sup>(21,48)</sup>

O aumento do risco de desenvolver linfoma do trato gastrointestinal pode ser devido a estimulação policlonal de linfócitos pelo glúten, levando à transformação maligna. Este clone maligno poderia surgir de uma proliferação de células T ou B e é

possível que o mieloma também possa surgir por este mecanismo.(48) Embora a maioria dos linfomas relacionados na D.H. tenham sido classificados como tumores histiocíticos, a ocorrência da Doença de Hodgkin e linfomas de células B também têm sido descritos.(51)

Em 1993 Swerdolow et al (46) realizaram um estudo tipo Coorte no período de 1950 a 1985 com 152 pacientes com D.H. (106 homens e 46 mulheres) e observaram que a taxa de mortalidade foi ligeiramente inferior em relação à população geral, assim como a taxa de mortalidade por câncer. No entanto a taxa de mortalidade por câncer de intestino delgado foi um pouco maior neste grupo de pacientes. Não foi verificado nenhum caso de Linfoma não-Hodgkin. Não houve segundo os autores condições de comparar os pacientes que aderiram ou não à dieta em relação às doenças, já que os intervalos de confiança foram bastante amplos e não houve diferença estatisticamente significativa já que a doença é bastante infreqüente. Porém a taxa de mortalidade por câncer e a geral foram menores nos pacientes que aderiram à dieta isenta do glúten. O curioso é que a taxa de mortalidade por doença isquêmica do coração foi menor que o esperado ( $p=0,01$ ). A hipótese para explicar esta baixa taxa seria uma predisposição genética que teria um efeito protetor ou poderia ser devido à enteropatia que poderia levar a uma diminuição na absorção de lipídeos.(50)

Collin et al (51) em um estudo tipo Coorte de 1970-1992 com 305 pacientes de D.H. e grupo controle composto por 383 pacientes com D.C. a fim de avaliar a ocorrência de malignidades, constataram que no grupo de pacientes com D.H. 4,3% (13/305) apresentaram doenças malignas, destes quatro apresentavam Linfoma não-Hodgkin, o  $RR=10,3$  significativamente maior que o esperado na população geral que é de 1,25. No grupo controle o percentual que desenvolveu malignidade foi de 3,4%, sendo que nenhum destes pacientes apresentou o Linfoma não-Hodgkin. Os autores concluíram que a incidência de Linfoma não-Hodgkin foi significativamente mais elevada em pacientes com D.H.

Em um trabalho realizado em 1996 por Lewis et. al,(48) os 487 pacientes com D.H. foram divididos em três grupos: os que aderiram à dieta sem glúten por mais de cinco anos, o outro dos que aderiram parcialmente à dieta e o terceiro dos que não aderiram a dieta livre de glúten por este mesmo período de tempo. Neste estudo oito pacientes desenvolveram linfoma numa média de 78 meses após entrarem no estudo. Todos estes pacientes pertenciam ao terceiro grupo ( $p=0.01$ ). Três pacientes que se submetiam à dieta livre de glúten evoluíram com linfoma, mas o surgimento da doença ocorreu antes de

alcançar os cinco anos da dieta sem glúten. Uma explicação para este fato talvez tenha sido o período de tempo curto da dieta, insuficiente para ser capaz de reverter o estímulo oncogênico que pode ter operado por muitos anos. Outra alternativa é que o linfoma pudesse ter se iniciado antes de ser instituída a dieta sem glúten, podendo ter levado anos para se manifestar clinicamente. Ele conclui que estes dados sugerem que uma dieta adequada poderia ajudar o controle da D.H. bem como prevenir o desenvolvimento de linfomas.

A determinação definitiva se a restrição ao glúten ofereceria alguma proteção contra o linfoma e outras malignidades em pacientes com D.H. irá necessitar de uma análise de um grande grupo de pacientes que tenham se submetido à dieta durante um grande período de suas vidas.(52)

Um estudo realizado por Oderda et al(53) verificou que quanto mais tardio o diagnóstico da D.C., maior seria tempo de exposição ao glúten e maior a prevalência de anticorpos anti-tiroideanos, mas sugere que a dieta isenta de glúten não seria suficiente para suprimir a autoimunidade tiroideana caso esta já estivesse sido iniciada. E que talvez um diagnóstico precoce e uma retirada do glúten da dieta poderiam prevenir a tiroidite.

Pringle (54) em 1894 foi o primeiro a mencionar a associação entre doença tiroideana (hipotiroidismo) e Dermatite Herpetiforme. Entretanto as razões para esta associação permanecem obscuras. A associação entre HLA-DR3 e Doença Celíaca parece não levar ao aparente aumento dos auto-anticorpos tiroideanos. Existe uma frequência aumentada do HLA-DR2 na D.H.e do HLA-DR7 na D.C. que poderia contribuir para as diferenças entre estas duas condições.(39)

Reunala & Collin(1) realizaram um estudo a fim de investigar doenças associadas com a D.H. A prevalência de distúrbios endócrinos foi de 5,2%. Estudo prévio realizado por Gaspari et al(21) havia demonstrado uma alta prevalência de anticorpos anti-tiroideanos na D.H. Presumivelmente porque tais anticorpos pareciam ser mais frequentes em pacientes com marcadores HLA-B8/ DRw3, no entanto posteriormente foi realizado um estudo que observou que este haplótipo não seria um fator de risco para anormalidades tiroideanas quando comparado ao grupo controle portadores deste mesmo haplótipo. Desta forma a doença tiroideana seria independentemente ligada à D.H.

Em um estudo realizado por Kaukinen et al<sup>(55)</sup> em 1999, buscando avaliar se pacientes com mais de uma doença endocrinológica autoimune seriam mais susceptíveis a D.C., concluiu que estes pacientes teriam um risco aumentado de desenvolver a D.C. Este estudo está de acordo com o realizado por Berti et al<sup>(56)</sup> que tinha por objetivo determinar a prevalência da D.C. em indivíduos com tiroidite autoimune e grupo controle composto por pessoas saudáveis (doadores de sangue) e doentes. Foi realizado o screening com o anticorpo anti-endomísio. Dos 172 pacientes portadores de tiroidite autoimune, seis (3,4%) apresentavam o anticorpo e em cinco destes a biópsia intestinal mostrou uma total atrofia vilositária. Em contraste, três (0,75%) dos 396 pacientes com malignidades exceto do sistema gastrointestinal e 10 (0,25%) de 4000 doadores de sangue foi diagnosticada a D.C.. A prevalência de doenças autoimunes foi significativamente maior em pacientes com ambas as doenças, isto é a D.C. e tiroidite autoimune em relação aos que só apresentavam a tiroidite autoimune. Os autores concluem que a prevalência de D.C. é mais elevada entre pacientes com tiroidite autoimune. E sugere que estes pacientes poderiam se beneficiar do screening para D.C. a fim de limitar o risco de desenvolver outras doenças auto-imunes.

Apesar de existirem estudos mostrando a alta incidência de auto-anticorpos tiroideanos, o hipotireoidismo clínico e subclínico são relativamente infreqüentes.<sup>(16,57)</sup> A prevalência do hipotireoidismo na população geral é de 0,8 a 1,1% enquanto que em um estudo com pacientes que apresentavam D.H. este percentual foi de 3,5%. <sup>(60)</sup> A tiroidite de Hashimoto é a causa provável de falência tiroideana na maioria dos pacientes com D.H., bem como da população em geral.<sup>(20)</sup>

Já Cunningham & Zone <sup>(16)</sup> investigaram 50 pacientes com D.H. e Gaspari et al<sup>(20)</sup> 56 pacientes e encontraram respectivamente que 14% e 13% destes pacientes apresentavam uma história de hiper ou hipotireoidismo.

No entanto, ainda não havia sido demonstrado qual seria a variante da tiroidite de Hashimoto que seria associada com a D.H. e foi realizado um estudo tipo Coorte por Zettinig et al<sup>(59)</sup> com 41 pacientes de D.H. e destes, 10 (24%) apresentavam uma atrofia ( $p < 0,001$ ), demonstrando que a D.H. estaria associada com a variante atrófica e não a tiroidite com bócio.

Na década de 70, Fraser (68) e Davies et al(10) avaliaram a presença de auto-anticorpos em pacientes com D.H e não observaram um aumento na prevalência de auto-anticorpos tiroideanos, provavelmente porque atualmente são utilizadas as técnicas de ELISA e hemaglutinação que apresentam maior sensibilidade.(57)

Os autores recomendam um teste de rotina para pacientes com D.H. de autoanticorpos antitiroideanos e função tiroideana.Em alguns estudos foi demonstrado que a prevalência cumulativa da doença autoimune da tiróide vai aumentando durante o período de acompanhamento dos pacientes com D.H. (21,57).

## **4 - CASUÍSTICA E MÉTODO**

### **4.1 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO**



O universo de observação e análise do presente estudo compreendeu pacientes com diagnóstico de Dermatite Herpetiforme atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas (H.C.) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) no período de 1990 a 2000.

#### 4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados 41 pacientes com diagnóstico de D.H. do Ambulatório de Dermatologia e o grupo controle compreendeu-se de pacientes da Enfermaria de Clínica Médica, Cardiologia e do ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

#### 4.3 DESENHO DO ESTUDO

O estudo realizado foi um estudo comparativo entre um grupo de casos (portadores de D.H.) e um grupo controle.

#### 4.4 AMOSTRA

A amostra foi selecionada por conveniência. Para a estimativa do tamanho amostral foi utilizado o programa Epi-info 6.0, sendo selecionado a opção de estudo caso-controle não pareado. Foram utilizados os seguintes parâmetros:

Frequência de positividade do Anticorpo antimicrossomal (exposição) no grupo controle de 2% (1) e no grupo de casos é de 20%(10).

Intervalo de confiança (I.C.) 95%

Power : 80%

2 controles:1 caso

Sendo obtido um tamanho amostral de 82 controles e 41 casos.

Com o objetivo de dar mais consistência à amostra foram coletados um número maior de controles, num total de 120.

#### 4.5 DEFINIÇÃO DE CASOS E CONTROLES

##### Casos

Critérios de inclusão:

1- Pacientes que apresentavam ao exame dermatológico: lesões polimórficas com bolhas, vesículas ou pápulas pruriginosas, com tendência a agrupamento, dispostas em distribuição característica.

2- Pacientes que apresentavam ao exame histopatológico: microabscessos ricos em neutrófilos e eosinófilos na derme papilar recobertos por vesículas subepidérmicas, bem como um infiltrado dérmico composto principalmente de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos compatíveis com diagnóstico de D.H..(40)

Critérios de exclusão:

1- Pacientes com outras dermatoses bolhosas associadas ( estrófulo, eritema polimorfo, pênfigos, dermatose IgA linear, porfirias)

### Controles

Critérios de inclusão:

- 1-Pacientes sem antecedentes de alterações tiroideanas
- 2-Pacientes sem diagnóstico de outras doenças auto-imunes
- 3-Pacientes sem lesões cutâneas bolhosas

## 4.6 – DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS:

Caracterização da amostra - Sexo

- Idade: coletada como variável contínua
- Níveis de hormônios tiroideanos

Hormônios	Valor de Referência
T3	61 a 210 ng/dl
T4	4,5 a 12,5 ng/dl
TSH	0,3 a 5 ng/dl

- Dosagem de Anticorpos Antitireoideanos

Anticorpo	Valor de Referência
Antimicrosomal	Não reagente
	Reagente: >1:6400
Antitireoglobulina	Não reagente
	Reagente: >1:100

#### 4.7 - OPERACIONALIZAÇÃO

##### 4.7.1 CONDUÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes foram selecionados a partir de consultas ao livro de diagnósticos do Ambulatório de Dermatologia no período de Janeiro de 1990 a Dezembro de 2000, totalizando quarenta e cinco pacientes com D.H. Foi realizada a consulta aos prontuários médicos e enviados telegramas solicitando o comparecimento dos pacientes ao H.C para participar do presente estudo. No entanto quatro pacientes com D.H. (8,8%) não foram localizados a partir do endereço do prontuário, ficando a amostra composta por 41 pacientes.

Todos estes pacientes já haviam sido submetidos a biópsias cutâneas da região perilesional, utilizando punch nº6 da Stieffel®, após consentimento verbal do paciente.

O material da biópsia havia sido fixado em formol a 10% e enviado ao laboratório de Patologia da Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFPE, onde foi incluído em parafina, sendo posteriormente seccionado, corado (pela Hematoxilina e Eosina) e examinado em microscópio por um único patologista.

#### 4.7.2- EXAMES LABORATORIAIS

Dosagens séricas dos hormônios tiroideanos, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e TSH utilizando a técnica de quimioluminescência, além da dosagem dos anticorpos antitireoideanos ( anticorpo anti-tireoglobulina e anticorpo antimicrosomal) utilizando a técnica de microaglutinação, e foram realizados no setor de sorologia do Laboratório Central do HC (UFPE).

#### 4.8ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram introduzidos em um arquivo do Epi-Info. O programa “Check” foi utilizado permitindo uma verificação automática dos erros ocorridos durante a entrada dos dados. Foi utilizado ainda, para garantir a exatidão na entrada dos dados, a “dupla entrada” dos dados e o programa “Validate”, que permitiu a visualização de qualquer diferença entre os dados, o que possibilitou que as diferenças fossem revistas, discutidas e ajustadas (66)

A análise descritiva dos dados foi realizada através da média para variáveis contínuas e da frequência e da frequência relativa (%) para variáveis categóricas. A comparação entre as frequências das variáveis dos dois grupos de pacientes foi realizada com o teste do Qui-quadrado.

Para variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student para comparação de médias e análise de significância. Foi considerado o intervalo de confiança de 95% para aceitação de diferenças nos testes estatísticos e um  $p < 0,05$  (66)

Os símbolos utilizados na exposição dos resultados são os seguintes:

n = tamanho da amostra

$x$  = média

$p$  = probabilidade do evento sob a hipótese da igualdade

$X_2$  = qui-quadrado

#### 4.9- ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes selecionados para o estudo foram informados das condições da pesquisa e assinaram termo de consentimento.

O projeto foi submetido ao consentimento da comissão de ética do HC.

## **5 -RESULTADOS**

A população do estudo foi constituída por 161 indivíduos divididos em dois grupos, pacientes com D.H.(41/161) e controle (120/161), onde a maioria, 61% é do sexo feminino (25/41) no grupo de pacientes e 59,2% (71/120) no grupo controle. Em relação à idade, o grupo de pacientes com D.H. tem idade média de 34 anos com mínima de 21 e máxima de 51 anos. No grupo controle, a média de idade é de 35 anos com mínima de 18 e máxima de 50 anos. Divididos em faixas etárias, observa-se que a maioria dos indivíduos encontra-se abaixo dos 40 anos, não sendo observada diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,193$ ) nas proporções.(Tabela 01)

**Tabela 01. Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle segundo faixa etária. Recife, 2003**

Faixa etária (em anos)	Grupos				Total N
	Pacientes com D.H.		Controle		
	n	%	n	%	
Menor que 40	33	80,5	84	70,0	117
Maior que 40	08	19,5	36	30,0	44
Total	41	100,0	120	100,0	161

$\chi^2 = 1,692$        $p = 0,193$

Em relação aos níveis do hormônio estimulador da tireóide (TSH), no grupo de pacientes com D.H., em 92,6% (38/41) os níveis encontraram-se normais, enquanto apenas 3 indivíduos apresentaram níveis anormais de TSH. No grupo controle o percentual de indivíduos com níveis normais de TSH foi de 96,7% (116/120), apenas quatro pacientes apresentavam níveis anormais deste hormônio. Não houve associação significativa ( $p = 0,645$ ) entre as variáveis, ou seja, o nível de TSH independe do grupo analisado.

Observando a distribuição dos níveis da triiodotironina (T3) na amostra estudada, a grande maioria (92,7% e 96,7%) dos grupos apresentavam níveis normais de T3.

Avaliando os níveis séricos da tiroxina (T4), também foi observado que uma grande parte da população do estudo apresentava níveis normais de T4, tanto no grupo

experimental (82,9%) quanto no controle (93,4%). Nos hormônios T3 e T4 não houve associação significativa na relação entre as variáveis. (Tabela 02)

**Tabela 02. Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle segundo níveis de TSH,T3 e T4. Recife, 2003**

Variáveis	Grupos				Total N
	Pacientes com D.H.		Controle		
<b>TSH</b> *1	n	%	n	%	
Normal	38	92,6	116	96,7	155
Anormal	03	7,4	04	3,3	06
<b>T3</b> *2					
Normal	38	92,7	116	96,7	154
Anormal	03	7,3	04	3,3	07
<b>T4</b> *3					
Normal	34	82,9	112	93,4	146
Anormal	07	17,1	08	6,6	15
Total	41	100,0	120	100,0	161

\* 1-  $\chi^2 = 0,20$  p = 0,645

\* 2 -  $\chi^2 = 0,40$  p = 0,342

\* 3 -  $\chi^2 = 2,78$  p = 0,062

Relacionando a presença do anticorpo antitireoglobulina (ATTG) nos grupos de pacientes com D.H. e no grupo controle, observou-se que, 7,3% dos doentes apresentaram o ATTG, enquanto que no grupo controle apenas 1,7%. Não houve associação estatisticamente significativa ( $p = 0,072$ ), conforme pode ser observado na Tabela 3. Analisou-se a presença de ATTG em relação ao sexo. No grupo de pacientes com D.H., os três casos foram do sexo masculino, com idades de 31, 33 e 41 anos. No grupo controle foram observados dois casos da presença deste anticorpo em um homem com 40 anos e uma mulher com 29 anos. (Tabela 3).

Dois indivíduos do sexo masculino 4,9%(2/41) pertencentes ao grupo de pacientes com D.H. foram diagnosticados com hipotireoidismo, enquanto no grupo controle apenas um (0,8%). Já em relação ao hipertireoidismo, um paciente de cada grupo foi diagnosticado como hipertireoideo, representando 2,43% no grupo dos pacientes com D.H. e 0,8% no

grupo controle. Não foi possível calcular se haveria associação estatisticamente significativa já que o número de indivíduos afetados foi insuficiente para tal cálculo.

**Tabela 03. Distribuição de frequência de pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle segundo a presença de ATTG. Recife, 2003**

ATTG	Grupos				Total n
	Pacientes com D.H.		Controle		
	N	%	n	%	
Reagente	03	7,3	02	1,7	05
Não reagente	38	92,7	118	98,3	156
Total	41	100,0	120	100,0	161

$\chi^2 = 3,242$      $p = 0,072$

Em relação ao anticorpo antimicrosomal (ATMICRO), no presente estudo foi observado que no grupo de pacientes com D.H., 36,6% (15/41) apresentavam estes anticorpos, enquanto que no grupo controle o percentual foi de apenas 11,7%, (14/120) havendo associação estatisticamente significativa ( $p = 0,000$ ), como pode ser observado na tabela 4.

Analisando a frequência em geral de ambos os anticorpos (ATTG e ATMICRO) nos dois grupos estudados, foi observado que houve associação estatisticamente significativa nos pacientes com D.H. ( $p=0,000$ ).

**Tabela 04. Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle, segundo a presença de ATMICRO. Recife, 2003.**

ATMICRO	Grupos				Total n
	Pacientes com D.H.		Controle		
	N	%	n	%	
Reagente	15	36,6	14	11,7	29
Não reagente	26	63,4	106	88,3	132
Total	41	100,0	120	100,0	161

$\chi^2 = 12,849$      $p = 0,000$



A proporção de pacientes com D.H. que apresentavam ATMICRO em relação ao sexo foi de aproximadamente 1:1,5 (40% homens, 60% mulheres) e no grupo controle de aproximadamente 1:1,7 (37,6% homens, 64,4% mulheres). Esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,812$ ). (Tabela 5)

**Tabela 05. Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle, segundo a presença de ATMICRO segundo o sexo. Recife, 2003**

Sexo	Grupos				Total N
	Pacientes com D.H.		Controle		
	n	%	N	%	
Feminino	09	60,0	09	64,4	18
Masculino	06	40,0	05	37,6	11
Total	15	100,0	14	100,0	29

$\chi^2 = 0,056$      $p = 0,812$

Analisando em relação à presença de ATMICRO de acordo com a faixa etária, a maioria dos pacientes com D.H. 73,4% (11/15) tem idade inferior a 40 anos, enquanto que no grupo controle este percentual foi de 57,2 %.(8/14). Esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,441$ ). (Tabela 6)

**Tabela 06. Distribuição de frequência dos pacientes com Dermatite Herpetiforme e do grupo controle segundo a presença de ATMICRO de acordo com a faixa etária. Recife, 2003**

Faixa etária (em anos)	Grupos				Total N
	Pacientes com D.H.		Controle		
	n	%	N	%	
Menor que 40	11	73,4	08	57,2	19
Maior que 40	04	26,6	06	42,8	10
Total	15	100,0	14	100,0	29

$\chi^2 = 0,81$      $p = 0,441$

## 6 -DISCUSSÃO

A Dermatite Herpetiforme é uma doença difícil de ser estudada em nosso meio devido a vários fatores. O primeiro é que não há estudos no Brasil sobre a incidência ou prevalência, apenas dispomos de dados de outros países que afirmam que a incidência da D.H. varia de 1,05 a 1,13/100.000 hab/ano (63) e a prevalência de 1,2 a 39,2 por 100.000(61), sendo portanto, uma doença infreqüente e foi por este motivo que em 10 anos de estudo em um hospital de referência como o H.C. da UFPE foram diagnosticados apenas 45 casos, destes como já foi citado anteriormente foram resgatados 41 pacientes.

O diagnóstico da D.H. é também outro fator que dificulta os estudos desta doença. O quadro clínico é bastante diversificado, com lesões que podem variar de algumas pápulas associadas a prurido intenso até inúmeras lesões bolhosas. No entanto, segundo Warren & Cockerel (67), nem sempre as alterações típicas do exame histopatológico, i.e. os microabscessos com neutrófilos localizados na derme papilar seriam encontrados. O estudo destes autores cujo objetivo era determinar a prevalência de achados histológicos não-clássicos observou que dos 24 pacientes com diagnóstico de D.H. baseados em achados clínicos e imunofluorescência direta positiva, nove (37,5%) apresentavam achados inespecíficos pela coloração HE (hematoxilina-eosina) onde foi observado apenas um infiltrado linfocítico, fibrose na derme papilar e ectasia capilar. E concluíram que o diagnóstico da D.H. deve basear-se na imunofluorescência direta, no quadro clínico e na presença de auto-anticorpos (anti-endomísio e anti-transglutaminase).

A imunofluorescência direta é considerada o padrão-ouro para confirmação do diagnóstico da D.H., no entanto no presente estudo não foi realizada, pois não se dispõe deste método de diagnóstico no H.C., por tratar-se de um exame de alto custo e complexidade. Este estudo foi baseado, conforme já citado, no quadro clínico e exame histopatológico (com alterações típicas). Apesar da imunofluorescência ser um método com especificidade e sensibilidade de 90%, Beutner et al (63) relataram um caso de D.H. que apresentava anticorpos anti-endomísio e transglutaminase positivos e alterações histopatológicas características, no entanto a imunofluorescência havia sido negativa.

Em um estudo pioneiro realizado na década de 70 por Davies et al(10) não foi detectado uma maior freqüência de anticorpos antitiroideanos em pacientes com D.H..

Segundo estes autores a frequência destes seria de 2 a 4%. Posteriormente com o aumento da sensibilidade técnica da hemaglutinação e do ELISA foi observado que a presença de anticorpos antitiroideanos em pacientes com D.H. é significativamente maior em relação aos grupos controles.(16,58) Neste estudo foi demonstrado um aumento significativo de anticorpos antitiroideanos em pacientes com D.H, estando de acordo com esses trabalhos.

Estudo realizado por Fraser et al em 1970 (61), avaliando 13 pacientes com D.H., detectou anticorpos antimicrosomais em 10 pacientes (76,92%), apesar de não ter sido estatisticamente significante devido ao pequeno tamanho da amostra. Esse estudo não foi consistente com o realizado por Buckley et al (44), em que num universo de 119 pacientes com D.H. apenas 6% apresentavam anticorpos antitiroideanos.

Cunningham & Zone (16) realizaram um estudo com 50 pacientes de D.H.. Os anticorpos antimicrosomais foram detectados em 38% dos pacientes com D.H. e em 12% dos pacientes do grupo controle, o método utilizado foi a hemaglutinação. No presente estudo resultados semelhantes foram observados: 36% dos pacientes com D.H. e 11,7% dos pacientes no grupo controle apresentavam anticorpos antimicrosomais. Esta diferença se mostrou estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) e os resultados podem ser comparáveis, uma vez que foi utilizado o mesmo método de análise. Já em um estudo de prevalência realizado por Weetman et al (58) com um período de seguimento de cinco anos avaliando 115 pacientes com D.H. e 107 do grupo controle, utilizando o método ELISA, observou resultados idênticos aos de Cunningham & Zone (16) em relação a prevalência de anticorpos antimicrosomais que foi de 38% no grupo de pacientes com D.H. e 12% no grupo controle.

Em um estudo tipo Coorte realizado por Zettinig et al (60) com 41 pacientes com D.H., nove pacientes de D.H.(22%) apresentaram um aumento dos anticorpos antimicrosomais ( $p < 0,01$ ), três deles (7%) apresentavam alterações nos níveis hormonais.

Avaliando a frequência dos anticorpos antitiroideanos em geral (antimicrosomais e antitireoglobulina) em pacientes de D.H. neste estudo observou-se que a mesma foi de 43,9% no grupo de pacientes e 13,3% no grupo controle ( $p < 0,000$ ). No estudo de Cunningham & Zone(16) o percentual de pacientes de D.H.com anticorpos em geral foi de

52%. No estudo de Weetman et al (58) a prevalência dos anticorpos antimicrosomais e antitireoglobulina em geral foi de 48%.

No presente estudo, apenas três pacientes (7,3%) com diagnóstico de D.H. apresentaram anticorpos antitireoglobulina, enquanto no grupo controle este percentual foi de 1,7%. Esta associação não foi estatisticamente significativa. ( $p= 0,07$ ) No estudo de prevalência de Weetman et al (59) utilizando o ELISA, foi encontrado um pequeno, mas significativo percentual de anticorpos antitireoglobulina do tipo IgA em 17% dos pacientes com D.H., no grupo controle este percentual foi de 2%. Neste estudo a fração de anticorpos dosada foi a IgG, talvez devido a este fato a frequência possa ter sido menor. Os estudos que avaliam a presença de anticorpos em pacientes com D.H utilizam na grande maioria das vezes a fração IgG e sugerem que os anticorpos antitireoglobulina são menos freqüentemente associados a D.H., o que estaria de acordo com os dados deste estudo. (10,61)

Segundo Gaspari et al (20), os fatores de risco para doenças na tiróide em pacientes com D. H., são: a idade mais elevada e a presença de anticorpos antimicrosomais.

A prevalência do hipotireoidismo na população geral é de 0,8 a 1,1%, sendo mais freqüente em mulheres idosas e dez vezes mais comum no sexo feminino (59). Uma significativa proporção de indivíduos apresenta uma tireidite assintomática crônica e 8% das mulheres (10% das mulheres acima de 55 anos) e 3% dos homens apresentam hipotireoidismo subclínico.

A presença dos anticorpos antitiroideanos em mulheres ficou aparente nos pacientes com D.H. deste estudo. Do total de 15 pacientes com D.H que apresentaram anticorpos antimicrosomais, nove eram do sexo feminino (60%) e seis do masculino (40%). No grupo controle, dos 14 pacientes com anticorpos positivos, nove eram do sexo feminino (64,3%) e cinco do masculino (37,5%). Estes dados são semelhantes ao do estudo de prevalência realizado por Weetman et al. (58)

Apesar da alta frequência de anticorpos antitiroideanos, o hipotireoidismo clínico e subclínico são relativamente infreqüentes na D.H. (23) O diagnóstico de hipotireoidismo

primário neste estudo, foi estabelecido em 4,8% (2/41) dos pacientes com D.H. (dois homens), sugerindo que os mecanismos responsáveis para o aumento da frequência da autoimunidade tiroideana em pacientes com Dermatite Herpetiforme são poderosos o suficiente para sobrepor o efeito protetor do sexo masculino.

Estudos realizados por Weetman et al (58) e Tunbridge et al (67) demonstraram que a elevação dos níveis de TSH foi observada em 5,2% e 5% respectivamente dos pacientes com D.H., o que está de acordo com o que foi detectado nos pacientes com D.H. do presente estudo que foi de 4,9%. Desta forma, parece existir apenas um discreto aumento (acima do triplo), no hipotireoidismo clínico em pacientes com D.H., particularmente em homens, mas a prevalência do hipotireoidismo subclínico parece ser a mesma da população em geral.

A prevalência do hipertireoidismo na população em geral é de 1,1 a 1,6%.<sup>(67)</sup> Neste estudo não foi observado nenhuma evidência de associação entre a D.H. e a tireotoxicose, o que estaria de acordo com o estudo de Reunala & Collin (1) e discordando com o que havia sido sugerido por Marks et al (65) anteriormente. Foi encontrado apenas um caso entre os 41 pacientes com D.H. (2,43%) de hipertireoidismo.

Diante destes fatos a D.H. deve ser encarada como uma doença sistêmica e os pacientes devem ser acompanhados não só do quadro dermatológico. Há de se conscientizar que o tratamento com a dapsona se presta a melhorar apenas as lesões cutâneas, no entanto o processo da auto-imunidade permanece atuando progressivamente. É fundamental que seja orientada a dieta isenta de glúten indefinidamente, devendo ser monitorada com a ajuda de nutricionistas. E a co-existência de outras doenças auto-ímmunes deve estar periodicamente sendo avaliada. A presença de anormalidades clínicas ou sorológicas da tireóide devem ser investigadas em todos os pacientes de dermatite herpetiforme, pois segundo o estudo de Gaspari et al (21) a prevalência cumulativa da doença autoimune da tiróide vai aumentando durante o período de acompanhamento dos pacientes com D.H.

Apesar de ser demonstrado que o glúten desencadearia a enteropatia da D.C e da D.H., bem como as lesões cutâneas desta última, o exato mecanismo ainda permanece desconhecido. Espera-se, ainda que nos próximos anos futuros estudos imunológicos possam desvendar como os peptídeos tóxicos do glúten desencadeariam a intolerância e que a vacinação contra estes peptídeos venha a ser possível em pacientes com intolerância ao glúten.

## 7 -CONCLUSÕES

- A frequência de anticorpos antimicrosomais foi significativamente maior em pacientes de D.H. em relação ao grupo controle. No entanto em relação ao anticorpo antitireoglobulina não houve aumento significativo nos pacientes com D.H em relação ao grupo controle.
- Avaliando os níveis de hormônios da tireóide não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao hipotireoidismo ou hipertireoidismo nos pacientes com D.H. em relação ao grupo controle. Apesar da maior parcela de pacientes com D.H. ter sido do sexo feminino, o hipotireoidismo foi observado em dois pacientes do sexo masculino.

**8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

- 1- Reunala T, Coolin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J of Dermatol* 1997; 136, p.315-8
- 2- Gawkrödger DJG, Blackwell JN, Gilmour HM. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984; 25, p. 151-7
- 3- Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 134, p.394-8
- 4- Tan CC, Sale JE, Brammer C, Irons RP, Freeman JG. A rare case of dermatitis herpetiformis requiring parenteral heparin for long-term control. *Dermatology* 1996; 192, p. 185-6
- 5- Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994; 131, p.541-5
- 6- Reunala T. Dermatitis herpetiformis: celiac disease of the skin. *Ann med* 1998; 30, p.416-8
- 7- Murray J. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69, p.354-65
- 8- Kaplan RP, Callen JP. Dermatitis Herpetiformis: autoimmune disease associations. *Clin Dermatol* 1992; 9, p. 347-60
- 9- Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G, Pezzoli G, Gelmetti C, Cucchi G, Tettamanti A, Giunta A, Gianotti F. Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15, p.24-30
- 10- Davies MG, Marks R, Nuki G. Dermatitis herpetiformis – a skin manifestation of a generalized disturbance in immunity. *Quart J Med New Series* 1978; 47, p. 221-48



- 11- Demoulins-Giacco N, Gagey V, Teillac-Hamel D, Fraitag S, Caillat-Zucman S, Schmitz J, de Prost Y. Dermatitis herpetiformis occurring in patients with celiac disease in childhood. *Arch Pediatr* 1996; 3, p.541-8
- 12- Van der Meer JB. Gluten-free diet and elemental diet in dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 1990; 29, p.679-92
- 13 - Lightner VA, Sakai LY, Hall RP. IgA binding structures in dermatitis herpetiformis are independent of elastic microfibrillar bundles. *J Invest Dermatol* 1991; 96, p.88-92
- 14 - Amerio P, Verdolini R, Giangiacomi M, Proietto G, Feliciani C, Offidani A, Bossi G. Expresión of eotaxin, interleukin 13 and tumour necrosis factor- $\alpha$  in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2000; 143, p. 974-8
- 15- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3, p.797-801
- 16- Cunningham MJ, Zone JJ. Thyroid abnormalities in dermatitis herpetiformis: prevalence of clinical thyroid disease and thyroid autoantibodies. *Ann Intern Med* 1985; 102, p.194-6
- 17- Cooper BT, Holmes GKT, Cooke WT. Celiac disease and immunological disorders. *Br Med J* 1978; 1, p. 537-9
- 18- Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease; associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35, p. 1215-18
- 19- Demoulins-Giacco N, Gagey V, Teillac-Hamel D, Fraitag S, Caillat-Zucman S, Schmitz J, de Prost Y. Dermatitis herpetiformis occurring in patients with celiac disease in childhood. *Arch Pediatr* 1996; 3, p.541-8

- 20- Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ, Bondy C, Lawley TJ, Katz SI. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with dermatitis herpetiformis and in control subjects with HLA-B8/ -DR3. *Am Journal Med* 1990, Feb; 88, p.145-50
- 21- Cunningham MJ, Zone JJ. Thyroid abnormalities in dermatitis herpetiformis: prevalence of clinical thyroid disease and thyroid autoantibodies. *Ann Intern Med* 1985; 102, p.194-6
- 22- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117, p.297-303
- 23- Horvath K, Mehta DI. Celiac disease – a worldwide problem. *Indian J Pediatr* 2000; 67, p. 757-63
- 24- Loft DE, Nwokolo CU, Ciclitira PJ. The diagnosis of gluten sensitivity and coeliac disease – the two are not mutually inclusive. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10, p.911-3
- 25- Ermacora E, Prampolini L, Tribbia G, Pezzoli G, Gelmetti C, Cucchi G, Tettamanti A, Giunta A, Gianotti F. Long-term follow-up of dermatitis herpetiformis in children. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15, p.24-30
- 26- Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T. Concordance of Dermatitis Herpetiformis and Celiac Disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol* 2000; 115, p. 990-3
- 27- Duhring LA. Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 1884; 3, p.225-9 (APUD) Buckley DB, English J, Molloy W, Doyle CT, Whelton MJ. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8, p.477-87
- 28- Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966; p.1280-2 (APUD)

- 29- Huff JG. The immunopathogenesis of Dermatitis Herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1985; 84, p. 237-8
- 30- Gee SJ. On the celiac affliction. *St Bartholomew Hosp Rep* 1888; 24, p. 17-20  
(APUD) Murray J. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69, p.354-65
- 31- Logan RFA. Epidemiology of celiac disease. Blackwell Scientific Publications 1992; p.192-4
- 32 – Fasano A. Tissue transglutaminase: The holy grail for the diagnosis of celiac disease, at last? *J Pediatr* 1999; 134, p.134-5.
- 33- Rose C, Dieterich W, Brocker EB, Schuppan D, Zillikens D. Circulating autoantibodies to tissue transglutaminase differentiate patients with dermatitis herpetiformis from those with linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41, p. 957-61
- 34- Schuppan D, Dieterich W, Riecken EO. Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. *Nat Med* 1998; 4, p.666-7
- 35- Lightner VA, Sakai LY, Hall RP. IgA binding structures in dermatitis herpetiformis are independent of elastic microfibrillar bundles. *J Invest Dermatol* 1991; 96, p.88-92
- 36- Hall RP 3rd, Owen S, Smith A, Keough M, Bagheri B, Church P, Streilein R. TCR V $\beta$  expression in the small bowel of patients with dermatitis herpetiformis and gluten sensitive enteropathy. *Exp Dermatol* 2000; 9, p. 275-82
- 37- Cuartero BG, Santamaria MJ, Acuna Quiros MD, Martinez Gomez J, Romero Portilla M, Pedron Giner C, Perez B, Vicario JL, Garcia Novo MD. Dermatitis herpetiformis vs. celiac disease *An Esp Pediatr* 1992; 37, p. 307-10

- 38- Katz SI, Strober W. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1978, 70, p.63-75
- 39- Pehamberger H, Holubar K, Mayr WR. HLA-DR3 in Dermatitis Herpetiformis. *Br J Dermatol* 1981; 104, p.321-4
- 40- Hall RP, Sanders ME, Duquesnoy RJ, Katz SI, Shaw S. Alterations in HLA-DP and HLA-DQ antigen frequency in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1989; 93, p. 501-5
- 41- Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94, p.691-6
- 42 -Paniker U. Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clin* 2001; 19, p. 79-86
- 43- Buckley DB, English J, Molloy W, Doyle CT, Whelton MJ. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8, p.477-87
- 44- Michaelsson G, Gerden B, Ottosson M, Parra A, Sjoberg O, Hjelmquist G, Loof L. Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* 1993; 129, p. 667-73
- 45- Beutner EH, Chorzelski TP, Reunala T, Kumar V. Immunopathology of Dermatitis Herpetiformis. *Clin Dermatol* 1992; 9, p.295-311
- 46- Swerdlow AJ, Whittaker S, Carpenter LM, English JS. Mortality and cancer incidence in patients with dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Br J Dermatol* 1993; 129, p.140-44
- 47- Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in celiac disease – effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 97, p.333-8

- 48- Lewis HM, Reunala TI, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, Evans D, Fry L. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 135, p.363-7
- 49- Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelof B. Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. *Br Med J* 1994; 308, p.13-5
- 50- Whorwell PJ, Alderson MR, Foster KJ, Wright R. Death from ischaemic heart disease and malignancy in adult patients with celiac disease. *Lancet* 1976;17, p.113-114
- 51- Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996; 38, p. 528-30
- 52- Jenkis D, Stewart WD. Dermatitis herpetiformis, lymphoma, and gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10, p.526-7
- 53- Oderda G, Rapa A, Zavallone A, Strigini L, Bona G. Thyroid autoimmunity in childhood celiac disease. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 p.704-5
- 54- Pringle JJ. Society intelligence. *Br J Dermatol* 1894; 6, p.185 (APUD) Kaplan RP, Callen JP. Dermatitis Herpetiformis: autoimmune disease associations. *Clin Dermatol* 1992; 9, p. 347-60
- 55- Kaukinen K, Collin P, Mykkanen AH, Partanen J, Maki M, Salmi J. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig. Dis Sci.* 1999; 44, p.1428-33
- 56- Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, Citta A, Neri E, Geatti O, Giammarini A, Ventura A, Not T. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig. Dis Sci.* 2000; 45, p.403-6
- 57- Weetman AP, Burrin JM, Mackay D, Leonard JN, Griffiths CE, Fry L. The prevalence of thyroid autoantibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1988; 118, p.377-83

- 58- Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2002; 12, p. 839-47
- 59- Zettinig G, Weissel M, Flores J, Dudczak R, Vogelsang H. Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Clin Invest* 2000; 30, p.53-7
- 60- Christensen OB, Hindsen M, Svensson A. Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. *Dermatologica* 1986; 173, p.271-7
- 61 -Beutner EH, Baughman RD, Austin BM, Plunkett RW, Binder WL. A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43, p.329-32
- 62 -Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7 p. 481-93
- 63- Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 1992; 128, p.1608-10
- 64- Douglas WS, Alexander JOD. Dermatitis herpetiformis, iodine compounds and thyrotoxicosis. *Br J Dermatol* 1975; 92, p.596-8
- 66- Lima M, Marques N. Entrada de dados, checagem e validação da digitação. In: *Informática aplicada à pesquisa científica com Epi-info*. Recife: Editora Universitária; 1996, p. 13-20
- 67 -Kirkwood BR. Ed. *Essential of medical statistics*. London: Blackwell Science. 1995, p. 234
- 68-Fraser NG. Autoantibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1970; 83, p.609-13

## ANEXO

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- 1- Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar a frequência de anticorpos antitiroideanos em pacientes com Dermatite Herpetiforme e no grupo controle.
- 2- Será realizada coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço
- 3- Os riscos esperados deste procedimento de coleta são: hematoma e sangramento no local.
- 4- Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo observacional testando a hipótese de que há uma associação entre a Dermatite Herpetiforme e os hormônios antitiroideanos.
- 5- 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;
- 6- As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
- 7- 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. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo da avaliação da frequência de anticorpos antitiroideanos em pacientes com Dermatite Herpetiforme. Eu discuti com a Dra Luciana Rocha, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. 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 quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----

Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_