

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PAULA MARTINS BALDUINO CARRIJO**

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA  
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Brasília – DF, 2019.

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PAULA MARTINS BALDUINO CARRIJO**

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA  
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

**Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências  
Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Médicas da Universidade de Brasília**

**Orientador: Luiz Claudio Gonçalves de Castro**

**Brasília – DF, 2019.**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PAULA MARTINS BALDUINO CARRIJO**

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM INDIVÍDUOS COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA  
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

**Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências  
Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Médicas da Universidade de Brasília**

Aprovado em 13/12/2019

Banca examinadora

Luiz Claudio Gonçalves de Castro (Presidente)

Universidade de Brasília

Nadjar Nitz Silva Lociks de Araújo

Membro interno do PPGCM

Rosa Harumi Uenishi

Membro externo do PPGCM

Inês Cristina dos Santos Modelli

Membro suplente

Carrijo, Paula Martins Balduino

**Prevalência de doença celíaca em indivíduos com osteogênese imperfeita acompanhados no Hospital Universitário de Brasília.**  
Brasília, 2019. 56p.:il.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Orientador: Luiz Claudio Gonçalves de Castro

1. Osteogênese imperfeita; 2. doença celíaca; 3. anticorpos antitransglutaminase; 3. anticorpos antiendomísio; 4. *HLA DQ2* 5. *HLA DQ8*

## AGRADECIMENTOS

Nada é mais forte no meu interno neste momento do que o sentimento de gratidão. Agradeço à Deus pelo privilégio da vida e pela oportunidade da pós-graduação, que abriu para mim as cortinas de um mundo todo a ser descoberto, mantendo o movimento constante do aprendizado. Um movimento que se iniciou na vida acadêmica, mas se estende por todos os campos da minha vida. Se for preciso resumir toda essa experiência em uma palavra seria ESTÍMULO.

Agradeço à minha querida mãe, Lia, por me fazer forte sem me deixar esquecer da suavidade e pela certeza da pronta ajuda a cada passo dado. Não fossem as várias manhãs em que cuidou da Ceci não teria sido possível chegar à culminação deste projeto.

Ao meu querido pai, Antônio, pela herança da valentia e por sempre confiar em mim.

Ao Tomaz, meu amado marido, por me estimular sempre a sair da zona de conforto e buscar novos desafios. Por apoiar este projeto desde o início, por compreender os períodos de ausência e pela torcida tão incondicional.

À minha filhinha Ceci por me fazer recordar a todo instante o que realmente importa nesta vida. E por fazer florescer dentro de mim a doçura e a força da maternidade.

Aos meus irmãos Marco e Rafael, meus melhores amigos, por serem sempre meu porto seguro, meus confidentes, meus exemplos e por guardarem tanta semelhança com o meu espírito.

Ao meu sogro Carrijo, pelas tardes que passou com a netinha para que eu pudesse me dedicar a esta pesquisa.

Agradeço a todos que fazem parte do Laboratório de Doença Celíaca da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (LDC-FM/UnB) por terem me acolhido com tanto afeto. Em especial, ao Prof. Pratesi e Prof. Lenora que me deram a oportunidade de realizar este projeto e apoiaram toda a pesquisa. À Prof. Rosa, pelo auxílio em todos os momentos. À Nicole, pela paciência e por estar sempre disposta a ajudar.

Finalmente, agradeço ao meu orientador, Prof. Luiz Claudio, por ser, desde a residência em Endocrinologia Pediátrica, minha grande inspiração na vida acadêmica. Por ensinar, com sua postura e conduta, muito mais do que medicina. Muito obrigada pela grande oportunidade de realizar este trabalho ao seu lado!

Não menos importante, agradeço a você leitor que eventualmente irá se deparar com esta dissertação. Espero que estes registros sejam de grande valia. A transmissão do conhecimento é o grande objetivo de todo o esforço empenhado neste trabalho.

*“A felicidade murcha como as flores; entretanto, assim como o bom jardineiro sempre tem ao seu alcance outras para substituí-las, quem possui conhecimento pode, também, substituir constantemente os motivos que dão permanência à felicidade na vida. O conhecimento a fixa, a torna estável; permite sentir seu palpitar de eternidade.”*

**Carlos Bernardo González Pecotche**

## RESUMO

**Introdução:** A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença osteometabólica genética rara, decorrente de mutações nos genes que codificam o colágeno tipo 1 ou em genes associados à sua estabilidade. A doença celíaca (DC) é uma enteropatia autoimune, desencadeada pela ingestão de glúten por indivíduos geneticamente susceptíveis. As duas patologias têm em comum o comprometimento do metabolismo ósseo e mineral, apesar de decorrente de processos fisiopatológicos diferentes, e podem cursar como baixa massa óssea e até osteoporose na faixa etária pediátrica. Na literatura, não existem estudos que avaliem a associação entre OI e DC. Considerando-se a maior incidência de DC em pacientes com doença de hiper mobilidade articular (DHA), outra doença causada por mutações em genes que codificam colágeno, questiona-se se indivíduos com OI não poderiam também apresentar um risco maior de apresentar DC. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de DC clinicamente estabelecida e a prevalência dos haplótipos predisponentes à mesma entre os pacientes com OI acompanhados no setor de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília – HUB. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional, transversal com análise clínica, sorológica e molecular para DC em pacientes com OI. A amostra foi composta por todos os pacientes atendidos no setor de Endocrinologia Pediátrica do HUB entre agosto de 2016 e outubro de 2017. **Resultados:** Entre os 67 pacientes analisados, dois apresentavam DC. A prevalência de DC encontrada foi de 1:34 indivíduos com OI, maior do que a previamente descrita para a população do Distrito Federal, 1:127 indivíduos (p-valor: 0,028). Já a prevalência de *HLA* predisponentes à DC (*HLA-DQ2* e/ou *HLA-DQ8*) foi de 34,8%, semelhante à descrita na população do Distrito Federal (32,7%). **Conclusão:** Este é o primeiro estudo que temos notícia que investigou a prevalência de DC entre indivíduos com OI. A prevalência de DC encontrada entre pacientes com OI acompanhados no Setor de Endocrinologia Pediátrica do HUB é maior que a descrita para a população do Distrito Federal.

**Palavras-chave:** Osteogênese imperfeita; doença celíaca; anticorpos antitransglutaminase; anticorpos antiendomísio; *HLA DQ2*, *HLA DQ8*

## ABSTRACT

**Introduction:** Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare genetic osteometabolic disease caused by mutations in genes coding for type 1 collagen or associated with its stability. Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy, triggered by gluten ingestion by genetically susceptible individuals. Both pathologies have in common bone metabolism impairment, due to different pathophysiological processes, and may present with low bone mass and even osteoporosis. In the literature there are no studies evaluating this association. Considering the higher CD prevalence among patients with articular hypermobility disease (DHA), another disease caused by collagen mutations, we asked if individuals with OI could also present a higher risk of CD. **Objectives:** This study aimed to recognize the prevalence of CD and predisposing haplotypes in patients with OI followed at the University Hospital of Brasília (HUB). **Methods:** This is an observational, cross-sectional study with clinical, serological and molecular analysis for CD in OI patients. The sample consisted of all patients treated at the HUB Pediatric Endocrinology department between August 2016 and October 2017. **Results:** Among the 67 patients analyzed, two CD cases were found. The data show a prevalence of CD of 1:34 in the studied OI group, significantly higher than the previously described prevalence for the general population at the Distrito Federal area (1:127), p-value 0,028. The prevalence of *HLA* predisposing to CD (*HLA-DQ2* and / or *HLA-DQ8*) was 34.8%, similar to the described for the population of the Federal District (32.7%). **Conclusion:** To our knowledge, this is the first study that investigated the prevalence of CD among individuals with OI. The prevalence of CD in OI patients followed at the HUB Pediatric Endocrinology Sector is higher than the previously described for the population of the Distrito Federal area.

**Key words:** osteogenesis imperfecta; celiac disease; antiendomysial antibody; antitransglutaminase antibody; *HLA DQ2*, *HLA DQ8*





## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Fotos de pacientes com Osteogênese Imperfeita acompanhados no Hospital Universitário de Brasília.....	3
<b>Figura 2.</b> Fotos de pacientes com Osteogênese Imperfeita acompanhados no Hospital Universitário de Brasília.....	3
<b>Figura 3.</b> Radiografia de membros inferiores de paciente acompanhada no Hospital Universitário de Brasília.....	7
<b>Figura 4.</b> Fotomicrografia de peças histológicas de esôfago de macaco com reação de soro de pacientes com doença celíaca para testar a presença de anticorpos antiendomísio IgA (EMA- IgA).....	8
<b>Figura 5.</b> Representações de análise histopatológica segundo classificação de Marsh- Oberhuber.....	9

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Classificação de Sillence.....	4
<b>Tabela 2.</b> Classificação atual dos tipos de Osteogênese Imperfeita (OI).....	4
<b>Tabela 3.</b> Classificação modificada de Marsh-Oberhuber.....	8
<b>Tabela 4.</b> Demografia da amostra estudada.....	23
<b>Tabela 5.</b> Medidas de tendência central das idades dos pacientes.....	23
<b>Tabela 6.</b> Resultados anticorpo tTG-IgA.....	23
<b>Tabela 7.</b> Distribuição do <i>HLA</i> - DQ2 ou DQ8 alelo <i>DQB1*02</i> isolado no grupo estudado.....	24
<b>Tabela 8.</b> Comparação das prevalências de DC entre os pacientes com OI e pacientes do HUB.....	24
<b>Tabela 9.</b> Comparação das prevalências de DC entre os pacientes com OI e crianças menores de 15 anos do HUB.....	24
<b>Tabela 10.</b> Comparação das prevalências de DC entre os pacientes com OI e doadores de sangue de Brasília.....	25
<b>Tabela 11.</b> Comparação da prevalência de <i>HLA</i> predisponente à DC ( <i>HLA DQ2</i> e/ou <i>HLA DQ8</i> ) entre pacientes com OI e crianças sem DC.....	25
<b>Tabela 12.</b> Comparação do perfil de <i>HLA</i> entre os pacientes com OI e crianças sem DC.....	25
<b>Tabela 13.</b> Sintomas gastrointestinais referidos pelos pacientes do estudo.....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>DC</b>	Doença celíaca
<b>DHA</b>	Doença da hiper mobilidade articular
<b>DM 1</b>	Diabetes Mellitus tipo 1
<b>ELISA</b>	Ensaio imunoabsorvetne Ligado à enzima - <i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>
<b>EMA-IgA</b>	Antiendomísio IgA
<b>HLA</b>	Antígeno leucocitário humano - <i>Human Leukocyte Antigen</i>
<b>HUB</b>	Hospital Universitário de Brasília
<b>LDC-FM/UnB</b>	Laboratório de Doença Celíaca da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília
<b>OI</b>	Osteogênese imperfeita
<b>PCR</b>	Reação de polimerase em cadeia - <i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>PIG</b>	Pequeno para a idade gestacional
<b>rhGH</b>	Hormônio do Crescimento recombinante humano
<b>TALE</b>	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>tTg-IgA</b>	Antitransglutaminase tecidual IgA

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA.....	2
1.2 DOENÇA CELÍACA.....	7
1.3 OSTEOGÊNESE IMPERFEITA E DOENÇA CELÍACA.....	10
2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE DO ESTUDO .....	12
2.1 JUSTIFICATIVA.....	13
2.2 HIPÓTESE.....	14
3. OBJETIVOS.....	15
3.1 GERAL.....	16
3.2 ESPECÍFICOS.....	16
4. METODOLOGIA.....	17
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	18
4.2 ANÁLISE DE SINAIS E SINTOMAS DE DOENÇA CELÍACA .....	18
4.3 ANÁLISE SOROLÓGICA.....	19
4.4 ANÁLISE MOLECULAR.....	19
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
5. RESULTADOS.....	22
5.1 DESCRIÇÃO DOS PACIENTES.....	26
6. DISCUSSÃO.....	29
6.1 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DO ESTUDO.....	32
7. CONCLUSÃO .....	34
8. REREFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
ANEXOS.....	39
APÊNDICES.....	41

## **1. INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

A osteogênese imperfeita (OI) é uma doença osteometabólica genética rara, decorrente de mutações nos genes que codificam o colágeno tipo 1 (*COL1A1* e *COL1A2*) ou naqueles associados à sua estabilidade (*CRTAP*, *P3H1*, *PPIB*, *SERPINF1*, *IFITM5*, *FKBP10*, *SP7*, *BMP1*, *TMEM38B*, *WNT1*, *CREB3L1*, *PLOD2*, *PLS3*, *SPARC*).[1] [2]

Sua prevalência estimada é de 1:15.000 a 1:20.000 indivíduos e cerca de 90 a 95% dos pacientes apresentam condição de transmissão autossômica dominante.[3] De acordo com o tipo de OI os pacientes podem apresentar grande variabilidade fenotípica. O quadro clínico (figuras 1 e 2) é caracterizado por um amplo espectro de fragilidade óssea, desde deformidades esqueléticas mínimas a fraturas ósseas que podem acontecer a partir da 19ª semana de vida intrauterina. A aquisição da massa óssea do indivíduo também pode ser comprometida em distintos graus, com comprometimento do crescimento. Os pacientes podem apresentar manifestações extra esqueléticas como dentinogênese imperfeita, comprometimento auditivo e esclera azulada.[4]

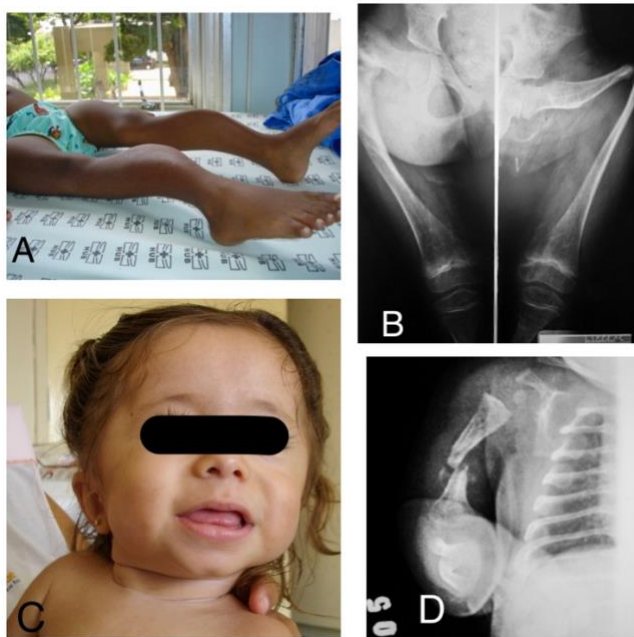


Figura 1. Fotos de pacientes com Osteogênese Imperfeita acompanhados no Hospital Universitário de Brasília. A: sexo feminino, 8 anos, OI tipo 3, com deformidades ósseas graves em membros inferiores; B: radiografia de membros inferiores da paciente A evidenciando deformidades graves nos fêmures. C: sexo feminino, 12 meses de idade, OI tipo 3, apresenta fácies triangular, fronte ampla; D: radiografia de membros superiores da paciente C, mostrando rarefação óssea e fratura em úmero direito. Fotos de acervo pessoal.



Figura 2. Fotos de pacientes com Osteogênese Imperfeita acompanhados no Hospital Universitário de Brasília. A: sexo masculino, 13 anos, OI tipo 1, sem deformidades. B: sexo masculino, 21 dias de vida, OI tipo 3, macrocrania, fronte ampla, fácies triangular, deformidades graves em membros inferiores; C: radiografia do paciente B com deformidades ósseas graves em fêmures, tíbias e calo ósseo em fêmur esquerdo. Fotos de acervo pessoal.



Inicialmente a OI foi classificada em 4 tipos de acordo com achados clínicos e radiológicos (Tabela 1).

Tabela 1- Classificação de Sillence

Tipo de OI	Manifestações clínicas e radiológicas
I	Esclera azulada, sem deformidades ósseas; estatura normal ou discretamente diminuída; sem dentinogênese imperfeita
II	Fraturas múltiplas e graves desde o intraútero; deformidades progressivas; ossos longos largos; esclera escura; órbita intraútero ou no período neonatal
III	Baixa estatura moderada a grave; face triangular; deformidades ósseas graves e progressivas; esclera acinzentada; escoliose moderada a grave; dentinogênese imperfeita
IV	Baixa estatura e deformidades ósseas moderadas; esclera acinzentada ou branca; escoliose leve a moderada; dentinogênese imperfeita

Adaptado de Sillence et al,1979.[5]

Apesar da grande utilidade clínica desta classificação, desde então, mais de 18 tipos de OI relacionados a diferentes mutações foram descritos, como sumarizado na tabela 2.[6]

Tabela 2- Classificação atual dos tipos de Osteogênese Imperfeita (OI)

Gene	Proteína	Tipo de OI	Herança	OMIM	Características clínicas
<b>Comprometimento da síntese e estrutura do colágeno</b>					
<i>COL1A1</i> ou <i>COL1A2</i>	Colágeno $\alpha$ (I) ( <i>COL1A1</i> ) ou $\alpha$ 2(I) ( <i>COL1A2</i> )	I, II, III, IV	AD	• 166200 • 166210 • 259420 • 166220	Fenótipo clássicos
<b>Comprometimento da mineralização óssea</b>					
<i>IFITM5</i>	BRIL ou IFM5	V	AD	610967	Nenhuma deformidade até deformidades ósseas graves, ossificação membranosa interóssea, luxação da cabeça do rádio, esclera normal a azulada e possível perda auditiva
<i>SERPINF1</i>	Fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF)	VI	AR	613982	Deformidades ósseas moderadas a graves, presença de osteóide, padrão ósseo lamelar em escama de peixe e início na infância
<b>Modificação anormal do colágeno pós tradução</b>					
<i>CRTAP</i>	Proteína associada a cartilagem (CRTAP)	VII	AR	610682	Rizomelia grave com esclera normal

<i>P3H1</i> (antigo <i>LEPRE1</i> )	Prolil 3- hidroxilase 1 (P3H1)	VIII	AR	610915	
<i>PIIB</i>	Peptidil-prolil cis- trans isomerase B (PPIase B)	IX	AR	259440	Deformidade óssea grave com esclera azulada
<b>Comprometimento no processamento e <i>crosslinking</i> do colágeno</b>					
<i>SERPINH1</i>	Serpin H1 (ou HSP47)	X	AR	613848	Deformidade óssea grave, esclera azulada, dentinogênese imperfeita, anormalidades de pele e hérnia inguinal
<i>FKBP10</i>	65 kDa FK506-proteína ligadora (FKBP65)	XI	AR	610968	Deformidades ósseas moderadas a graves, esclera normal a azulada e contraturas congênitas
<i>PLOD2</i>	Lisil hidroxilase 2 (LH2)	Sem tipo	AR	609220	Deformidades ósseas moderadas a graves e contraturas articulares progressivas
<i>BMP1</i>	Proteína morfo genética óssea 1 (BMP1)	XII	AR	614856	Deformidades ósseas moderadas a graves e hérnia umbilical
<b>Alteração na diferenciação e função do osteoblasto</b>					
<i>SP7</i>	Fator de transcrição SP7 (ou osterix)	XIII	AR	613849	Deformidades ósseas graves com atraso na erupção dentária e hipoplasia facial
<i>TMEM38B</i>	Canal catiônico intracelular trimérico tipo B (TRIC - B; ou TM38B)	XIV	AR	615066	Deformidades ósseas graves, esclera normal a azulada
<i>WNT1</i>	Proto-oncogene Wnt-1 (WNT1)	XV	• AR • AD	• 615220 • desconhe cido	Anormalidades ósseas graves, esclera normal e possíveis alterações neurológicas
<i>CREB3L1</i>	Substância induzida por astrócitos (OASIS ou CR3L1)	XVI	AR	616229	Deformidades ósseas graves
<i>SPARC</i>	SPARC (ou osteonectin)	XVII	AR	616507	Grave fragilidade óssea progressiva
<i>MBTPS2</i>	S2P	XVIII	XR	• desconhe cido	Deformidades ósseas moderadas a graves, esclera azul claro, escoliose e deformidades do esterno

AD, autossômico dominante; AR autossômico recessivo; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM); database (<http://www.omim.org>); XR, *X-Linked* recessivo. Adaptado de J. C. Marini *et al*, 2017.[6]

Para simplificar a classificação, já que tem-se descoberto cada vez um número maior de mutações relacionadas à OI, atualmente tem sido mais utilizada a classificação baseada no fenótipo do paciente, classificando pelo grau de gravidade.[7][8]

O diagnóstico de OI é majoritariamente clínico, baseado no quadro clínico descrito acima. Um aspecto importante é não haver relação genótipo-fenótipo, o que é constatado na prática clínica quando se acompanha membros de uma família com a mesma mutação, mas gravidades e evoluções diferentes.[8] Embora o estudo molecular seja de grande importância, como a OI pode

estar relacionada a mutações em vários genes, o diagnóstico não é pautado na definição da mutação genética. [9]

O tratamento dos pacientes com OI visa melhorar a qualidade de vida ao reduzir o número de fraturas, melhorar a dor óssea, favorecer a mobilidade e a funcionalidade dos movimentos. O tratamento farmacológico padrão nos casos moderados e graves é a infusão cíclica de pamidronato dissódico, um medicamento do grupo dos bisfosfonatos que atuam inibindo a atividade osteoclástica e conseqüentemente a reabsorção óssea. A dose do pamidronato é de 9 mg/kg/ano, dividida em sessões de três dias a cada dois, três ou quatro meses, de acordo com a idade do paciente. A medicação é administrada em dose plena nos primeiros quatro anos de terapia, sendo reduzida à metade a partir daquele momento e mantida até a parada de crescimento. Os bisfosfonatos atuam no aumento da espessura do osso cortical de ossos longos, o que promove maior resistência a fraturas.[10] Mais recentemente o ácido zoledrônico, um bisfosfonato mais potente que o pamidronato, tem sido a escolha terapêutica em alguns serviços, pela sua comodidade posológica (0,5 mg/kg, intravenoso, em dose única a cada 6 meses).[11]

Outros medicamentos têm sido estudados como denosumab, inibidor da catepsina K, PTH recombinante, antiesclerostina entre outros. Entretanto os dados ainda são incipientes e os mesmos não são considerados terapia-padrão.[2]

Associada à terapia farmacológica é fundamental a fisioterapia, terapia ocupacional, reabilitação para o trabalho integral com esses pacientes.[6] Em alguns casos é necessária correção cirúrgica de fraturas ou deformidades graves, com colocação de hastas telescópicas (figura 3) para auxiliarem a sustentação do paciente.[12]



Figura 3: Radiografia de membros inferiores de paciente acompanhada no Hospital Universitário de Brasília. Sexo feminino, 6 anos, OI tipo 3. Hastes medulares telescópicas em fêmures para correção de deformidade óssea e presença de “linhas de pamidronato ou linhas de zebra” (setas): áreas de maior mineralização secundárias a inibição osteoclástica causada pela infusão de pamidronato. Foto de acervo pessoal.

## 1.2. DOENÇA CELÍACA

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia autoimune, desencadeada pela ingestão de glúten por indivíduos geneticamente susceptíveis. Glúten é encontrado no trigo, cevada, centeio e aveia. Sua prevalência estimada é de 1:100 a 1:170 indivíduos da população mundial, com valores diferentes nas distintas populações. Anteriormente pensava-se que essa prevalência era bem menor. Cada vez mais pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos tem sido diagnosticados colaborando para o conhecimento da prevalência real da patologia.[13] Entre doadores de sangue de Brasília a prevalência de DC é de 1:625.[14] Já entre pacientes do Hospital Universitário de Brasília – HUB a prevalência é de 1:275, enquanto entre as crianças atendidas no mesmo hospital a prevalência é de 1:184.[15]

O diagnóstico é classicamente definido pela combinação de dados clínicos, presença dos anticorpos específicos antitransglutaminase tecidual IgA (tTG-IgA) e antiendomísio-IgA (EMA-IgA) (exemplificado na figura 03), biópsia duodenal com achados característicos e a melhora dos sintomas após tratamento com dieta isenta de glúten. O teste sorológico mais sensível é o tTG-IgA, logo este é utilizado como teste de triagem e o EMA-IgA, por ser mais específico, é realizado

nos pacientes com tTG positivo para confirmar a sorologia positiva para DC.[16] Caso o valor do tTG-IgA esteja dez vezes acima do valor de referência do laboratório a biópsia duodenal torna-se dispensável para o diagnóstico de DC em crianças e adolescentes.[16] Na avaliação da biópsia duodenal utiliza-se a classificação modificada de Marsh–Oberhuber descritos na tabela 3 e figura 4.[17][18][19]

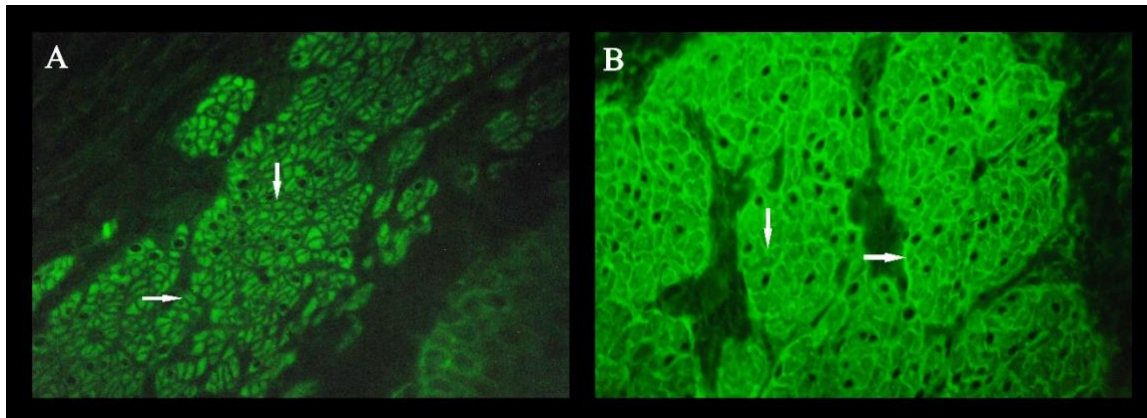


Figura 4: Fotomicrografia de peças histológicas de esôfago de macaco com reação de soro de pacientes com doença celíaca para testar a presença de anticorpos antiendomísio IgA (EMA-IgA) A: EMA-IgA negativo: ausência de fluorescência (seta). B. EMA-IgA positivo: fluorescência de cor verde brilhante (seta). Imagem cedida pelo Laboratório de Pesquisa em Doença Celíaca-FM-UnB.

Tabela 3- Classificação modificada de Marsh-Oberhuber

	<b>Marsh 0</b>	<b>Marsh 1</b>	<b>Marsh 2</b>	<b>Marsh 3a</b>	<b>Marsh 3b</b>	<b>Marsh 3c</b>
Linfócitos intraepiteliais*	<30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100
Hiperplasia de criptas	-	-	+	+	+	+
Vilosidades atrofiadas	Pré infiltrativa	Infiltrativa	Hiperplasia infiltrativa	Atrofia discreta	Atrofia moderada	Atrofia total

\*número de linfócitos por 100 enterócitos. Adaptado de Dickson et al,2006.[17]

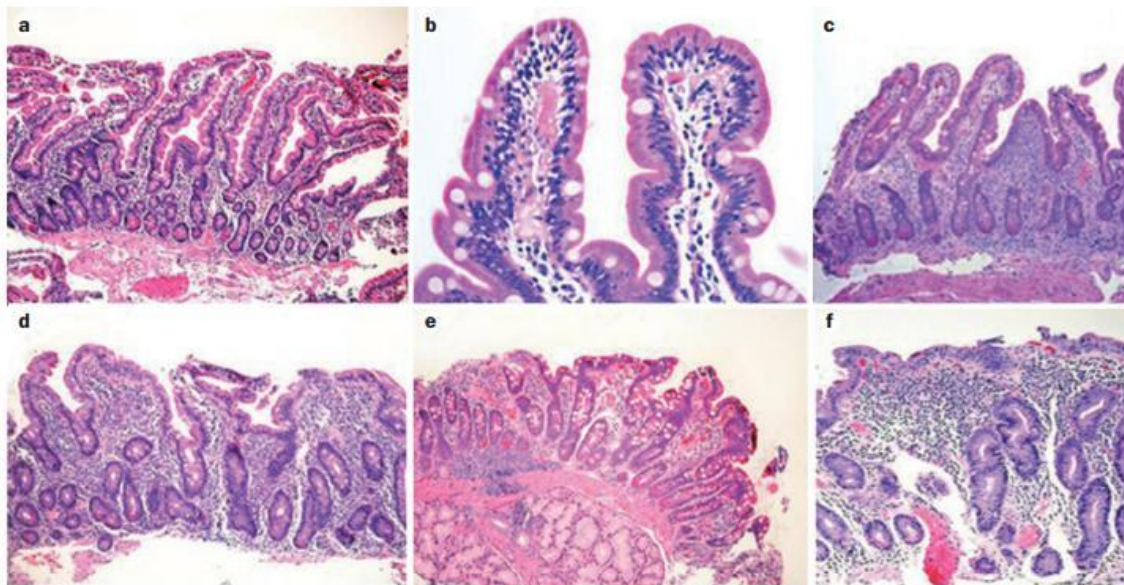


Figura 5. Representações de análise histopatológica segundo classificação de Marsh- Oberhuber. a: Marsh 0 b: Marsh 1 c: Marsh 2 d: Marsh 3A e: Marsh 3B f: Marsh 3C. Adaptado de Husby et al, 2014. [19]

As manifestações clínicas variam desde sintomas clássicos (diarreia, distensão abdominal, comprometimento do crescimento), sintomas não clássicos (dermatite herpetiforme, constipação intestinal, baixa massa óssea, osteoporose) em diferentes intensidades até formas assintomáticas.[20]

A susceptibilidade genética é reconhecida a partir da presença dos haplótipos *HLA-DQ2* e/ou *HLA-DQ8*, presentes no *loci* CELIAC1, no braço curto do cromossomo 6.[16] Entre os alelos o que confere maior risco de DC isoladamente é o *DQB1\*02*. [21]

Quarenta por cento da susceptibilidade genética para DC é atribuída a presença dos *HLA-DQ2* e/ou *HLA-DQ8*, os 60% restantes estão relacionados a um número desconhecido de genes não HLA. Sendo que cada um desses genes isoladamente contribui com uma parcela pequena na susceptibilidade. Esses genes não HLA estão envolvidos no controle da resposta imune. Entre eles estão os genes que codificam IL2, IL21,CTLA4,CCR3,IL 12, AH2B3 e TAGAP.[21]

Cerca de 95% dos pacientes com DC apresentam *HLA-DQ2*, o restante apresenta *HLA-DQ8*. É improvável que um indivíduo sem nenhum dos dois haplótipos apresente DC. No entanto, a susceptibilidade genética não é suficiente para que o paciente desenvolva a patologia. Trinta por cento da população apresenta *HLA-DQ2* e/ou *HLA-DQ8* e apenas 3% destes indivíduos irão desenvolver DC.[21][20]



Considerando o seu alto custo e baixo valor preditivo positivo, a pesquisa dos haplótipos predisponentes não está indicada para o diagnóstico da DC. Deve ser realizada em pacientes com diagnóstico duvidoso e em grupos de risco para DC como parentes de primeiro grau e pacientes com patologias sabidamente com maior risco de desenvolverem DC com Diabetes tipo 1 (DM1), Síndrome de Turner, Síndrome de Down entre outros.[16]

### **1.3. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA E DOENÇA CELÍACA**

Tanto a OI quanto a DC causam prejuízo no metabolismo ósseo mineral dos pacientes, podendo cursar com baixa massa óssea e osteoporose ainda na infância. Na OI o comprometimento se dá pela alteração da quantidade, qualidade ou estabilidade do colágeno tipo 1 para a formação óssea.[1] Já o comprometimento ósseo e mineral causado pela DC está relacionado à resposta imunológica desencadeada pela ingestão de glúten que leva a um estado inflamatório da mucosa do intestino delgado e potencial comprometimento da absorção de cálcio e fósforo. Ocorre ainda um aumento de citocinas pró-osteoclastogênicas no processo inflamatório da DC favorecendo a reabsorção óssea. É bem documentado na literatura que a dieta sem glúten para os pacientes com DC proporciona considerável melhora da baixa massa óssea e da osteoporose, quando instalada. [22]

Nesse contexto, um estudo alemão encontrou valores significativamente elevados de anticorpos IgA contra colágenos tipo I, II, V e VI no grupo de pacientes com DC sem tratamento quando comparados ao grupo controle saudável. Os pacientes com DC que já seguiam dieta livre de glúten apresentavam valores de anticorpos IgA anticolágeno semelhantes ao grupo controle. O aumento dos valores de anticorpos anticolágeno pode ser explicado pela semelhança estrutural entre o peptídeo gliadina (fração do glúten) e o colágeno intersticial. Essa constatação levou os autores a especularem sobre a possibilidade de os pacientes com DC terem maior risco de doenças relacionadas ao colágeno.[23]

Assim como a OI, a doença de hiper mobilidade articular (DHA)/Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiper mobilidade é uma doença hereditária do tecido conectivo, decorrente principalmente de mutações no gene que codifica o colágeno tipo V (*COL5A1*), ou nos genes que codificam o

colágeno tipo I (*COL1A1*, *COL1A2*).[24] Em um estudo realizado no Itália encontrou-se prevalência de DC vinte vezes maior entre pacientes com DHA quando comparado à população italiana.[25]

Interessante é o fato de haver sintomas comuns entre a OI e a DC como constipação intestinal (relacionada à redução da mobilidade nos pacientes com OI), baixa massa óssea e osteoporose. Assim, é possível que, ao atribuir esses sintomas exclusivamente à OI, os pacientes deixem de ser investigados para DC. O que pode impedir a suspeição, atrasar a investigação diagnóstica e o início da intervenção, que é a dieta sem glúten. Esse aspecto é importante de ser levantado, pois o paciente com OI já apresenta alteração do metabolismo ósseo, predispondo-o à fragilidade óssea de graus variados. A DC não diagnosticada e não tratada também apresenta potencial lesivo à massa óssea. A associação dessas duas condições pode contribuir para o comprometimento ainda maior da massa óssea do paciente.



## ***2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE DO ESTUDO***

## 2. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE DO ESTUDO

### 2.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB é um dos Centros Nacionais de Referência para acompanhamento e tratamento de pacientes com OI, conforme portaria 2.305/GM do ano de 2001 do Ministério da Saúde do Brasil e o único da Região Centro-Oeste. Regularmente são atendidos pacientes dos Estados da Região Centro-Oeste e de Estados próximos (Minas Gerais, Bahia, Tocantins) e alguns pacientes da Região Norte para avaliações periódicas e internação para infusão de pamidronato dissódico nos casos moderados a graves. Dentre os pacientes atendidos, acompanhávamos uma paciente que apresentava OI e DC, o que instigou a busca na literatura por estudos que avaliassem a associação entre as duas patologias. Em ampla pesquisa na base de dados MEDLINE/LILACS com os descritores “osteogênese imperfeita” e “doença celíaca” não foram encontrados estudos que avaliassem a prevalência de DC em pacientes com OI. Existem apenas dois relatos isolados de casos de pacientes não relacionados que apresentavam as duas doenças concomitantes. Uma mulher espanhola, adulta, com diagnóstico de OI aos 23 anos e de DC aos 43 anos[26] e uma criança turca (sexo e idade não reportados)[27].

Frente aos dados mencionados, considerando as consequências da DC no metabolismo ósseo e mineral de indivíduos com OI e visando otimizar os cuidados dispensados aos mesmos, a pergunta que este estudo visa responder é se existe uma maior prevalência da DC nos pacientes com OI. Uma vez questionada essa possibilidade torna-se importante avaliar se a prevalência de DC clinicamente estabelecida e/ou a prevalência de haplótipos predisponentes à mesma é maior que a encontrada na população geral.

Esses dados contribuirão com ferramentas para um melhor entendimento da fisiopatologia e das associações das doenças do colágeno. Caso haja uma maior prevalência, será importante reorganizarmos nosso protocolo de acompanhamento aos pacientes com OI, com avaliações periódicas para DC, minimizando, assim, as consequências da DC no metabolismo ósseo-mineral de indivíduos com OI e otimizando os cuidados dispensados aos mesmos.

## **2.2 HIPÓTESE DO ESTUDO**

Frente à casuística dos pacientes com OI acompanhados no HUB, a hipótese deste estudo era de que haveria uma prevalência aumentada de DC entre esses indivíduos e que essa associação não seria um acaso.

### **3. OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. GERAL**

Avaliar a prevalência de DC clinicamente estabelecida e a prevalência dos haplótipos predisponentes à mesma entre os indivíduos com OI acompanhados no setor de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília – HUB.

#### **3.2. ESPECÍFICOS**

- 3.2.1.** Comparar a prevalência de DC no grupo de paciente com OI e a prevalência descrita na população do Distrito Federal
- 3.2.2.** Comparar a prevalência dos haplótipos predisponentes à DC no grupo de paciente com OI e a prevalência descrita na população do Distrito Federal
- 3.2.3.** Avaliar a distribuição dos haplótipos relacionados à DC encontrados nos indivíduos com OI

#### ***4. METODOLOGIA***

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo observacional e transversal, realizado na forma de censo, onde todos os pacientes com OI acompanhados no HUB que compareciam para consulta clínica ambulatorial ou para internação na Enfermaria de Pediatria para infusão do pamidronato dissódico foram convidados a participar. O período de coleta de dados ocorreu entre agosto de 2016 e outubro de 2017, sendo uma amostra de conveniência e consecutiva, independente da idade, do sexo, do tipo de OI ou do tempo de acompanhamento/tratamento. Foram excluídos os pacientes cujas amostras sanguíneas foram consideradas insuficientes para as análises genéticas posteriores.

Foram coletados os dados de 70 pacientes nesse período, sendo que as amostras de três deles foram insuficientes. Desta forma, o estudo foi realizado a partir dos dados de 67 pacientes.

O diagnóstico de OI foi clínico, baseado no fenótipo, presença de deformidades ósseas e fraturas em gravidades diferentes, podendo haver esclera azulada, fácies triangular e dentinogênese imperfeita. Outras causas de fragilidade óssea foram descartadas pela história clínica, exame físico e pela ausência de alterações na bioquímica óssea e mineral dos indivíduos.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, (CAAE: 69513916.4.0000.5558, comprovante nº 062572/2017) [Anexo 1]. Os pacientes e seus responsáveis foram convidados a participar do projeto de pesquisa e os que aceitaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e as crianças maiores de 7 anos e adolescentes assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), conforme os Apêndices 1 e 2, respectivamente.

### **4.2. ANÁLISE DE SINAIS E SINTOMAS DE DC**

Elaborou-se um formulário para se conhecer o perfil dos pacientes com OI em relação a sinais e sintomas que pudessem estar associados à DC com o objetivo de melhor caracterizar a população estudada (Apêndice 3).

### **4.3. ANÁLISE SOROLÓGICA**

Para análise sorológica foram obtidas amostras sanguíneas (5ml) por punção de veias periféricas durante as coletas de rotina destes pacientes que ocorrem na internação na Enfermaria de Pediatria do HUB para administração do pamidronato dissódico ou nas consultas clínicas ambulatoriais. As amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Doença Celíaca da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (LDC-FM/UnB), onde foram processadas e analisadas.

A separação do soro foi feita por centrifugação a 4.500 rotações por minuto (rpm) durante cinco minutos e estocado a -20°C para posterior realização do exame sorológico de anticorpo antitransglutaminase tecidual (tTG-IgA). Essa análise foi realizada pelo método de ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) seguindo o protocolo recomendado pelo fabricante (*IgA-htTG QUANTA Lite™®, Inova Diagnostics, Inc. San Diego, CA - USA*). Foram considerados positivos valores superiores a 30 UI/mL, indeterminado valores entre 20,01 e 30 UI /mL e negativos valores abaixo de 20 UI /mL.

Aqueles pacientes que apresentaram tTG-IgA positivo ou inconclusivo tiveram suas amostras analisadas para pesquisa de antiendomísio (EMA-IgA), por imunofluorescência indireta. Utilizou-se como substrato esfago de primata (*Cebus apela*) A pesquisa do EMA-IgA foi considerada reagente quando apresentaram fluorescência na diluição maior ou igual a 1:10.

Os pacientes com tTG-IgA positivo ou inconclusivo que apresentaram do EMA-IgA negativo continuaram em seguimento no serviço com programação de repetir os testes sorológicos a cada 6 meses para acompanhamento de possível soroconversão.

### **4.4. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA**

Foi realizado biópsia duodenal por Endoscopia Digestiva Alta nos pacientes com tTG-IgA e EMA-IgA positivos para completar o diagnóstico de DC.



## 4.5. ANÁLISE MOLECULAR

### 4.5.1. Extração de DNA

A extração do DNA foi realizada pelo método de coluna de sílica, usando kit comercial Illustra® TM *Blood genomicPrep Mini Spin* (GE Helathcare, Buckinghamshire, UK) seguindo as recomendações do fabricante. A concentração final de cada amostra de DNA variou de 10 ng/μL a 100 ng/μL. Todas as amostras de DNA foram armazenadas a uma temperatura de -20° C. Após a extração do DNA, as amostras de sangue foram devidamente tratadas e descartadas como resíduos biológicos. Todo o processo de extração do DNA foi realizado no LDC-FM/UnB.

### 4.5.2. Análise do DNA extraído

O equipamento *Nanodrop ND-1000 Spectrophotometer* (Nanodrop Technologies, Wilmington, DE, USA) foi utilizado para determinar a quantidade do DNA através da leitura espectrofotométrica nas densidades óticas (DO) 260 nm e 280 nm. Quando a razão dessas densidades óticas (A260/A280) foi entre 1.8 e 2.0, o grau de pureza do DNA foi considerado adequado para a realização das análises.

### 4.5.3. Tipagem dos aleloss *HLA DQ2 e DQ8*

Foi realizada amplificação dos alelos *DQA1\*05*, *DQB1\*02 (DQ2)*, e *DQA1\*03*, *DQB1\*03:02 (DQ8)* através do método de reação de polimerase em cadeia (PCR) em tempo real (q-PCR ou real time PCR), utilizando o aparelho *Step-One Instrument®* (Applied BioSystems – Life TechnologiesTM, Carlsbad, USA).

Foram utilizadas sequencias específicas de *primers* para os alelos *DQA1\*05*, *DQB1\*02* e *DQA1\*03:01* como descrito por Olerup et al,1993[28], e as sequencias dos *primers* para o alelo *DQB1\*03:02* foram utilizadas de acordo como descrito por Profaizer et al, 2011.[29] Como controle da reação de PCR foi usado um par de *primers* de uma região conservada do gene *HGH*, que codifica o Hormônio do Crescimento (*human growth hormone*), conforme Profaizer et al,2011 descreveu[29]. Todos os *primers* foram usados em uma concentração de 10 μM.

Essa etapa do estudo também foi realizada no LDC-FM/UnB.

#### 4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi construído um banco de dados a partir da elaboração de uma tabela para inserção dos dados clínicos, sorológicos e moleculares dos pacientes do estudo (Apêndice 4).

Após criação do banco de dados estruturado, a análise descritiva objetivou aumentar o conhecimento sobre a patologia estudada, assim como, retratar todas evidências presentes nos dados. Como medidas de tendência central foram calculadas a média e a mediana de idade atual da população estudada.

Para analisar se havia diferença na prevalência de DC entre as populações analisadas foi aplicado o teste exato de Fisher. Optou-se por esse teste de hipótese pois, em tabelas 2 x 2, em situações onde os valores esperados são menores que 5 ou quando o número de observações é menor, o teste Qui-Quadrado não é satisfatório.

Para analisar se havia diferença entre a distribuição dos *HLAs* entre as populações estudadas foi aplicado o teste Qui-Quadrado que é a generalização do teste exato de Fisher, já que trata-se de tabela n x m (para n e m maior que 1).

Os testes de hipóteses utilizados têm, sob hipótese nula, que as variáveis são independentes entre si. Assim, caso o teste produza um p-valor muito pequeno, afasta-se a hipótese nula. Logo, pode-se afirmar que existe uma relação ou uma associação entre as variáveis analisadas.

Todas as etapas de análise dos dados desta pesquisa foram realizadas utilizando o software estatístico R versão 3.6.1.[30] O nível de significância da presente pesquisa foi de 5%. Isso significa que p-valores menores que 0,05 evidenciam a rejeição da hipótese nula e consequente aceitação da hipótese alternativa.

## **5. RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

A demografia dos pacientes que compuseram a amostra do estudo está descrita na tabela 4. A tabela 5 traz as medidas de tendência central das idades dos pacientes.

Tabela 4: Demografia da amostra estudada

Faixa Etária		N	%
		<b>67</b>	<b>100</b>
Lactente (até 2 anos)		6	9,0
Pré- escolar (2 a 5 anos)		9	13,4
Escolar (5 a 10 anos)		15	22,4
Adolescente (10 a 20 anos)		35	52,2
Acima de 20 anos		2	3,0
Sexo	Feminino	31	46,3
	Masculino	36	53,7
Tipo de OI	I	17	25,4
	III	34	50,7
	IV	16	23,8

Tabela 5: Medidas de tendência central das idades dos pacientes

Mínimo	Média	Desvio-Padrão	Mediana	Máximo
0,95	10,5	5,8	10,5	23,29

A tabela 6 traz os resultados dos anticorpos tTG-IgA. O anticorpo EMA-IgA foi dosado nos quatro pacientes que tiveram tTG-IgA positivo ou inconclusivo. Destes quatro pacientes, dois tiveram EMA-IgA positivo. Foi realizado biópsia duodenal confirmando o diagnóstico de DC nestes dois pacientes. Portanto, dos 67 pacientes do estudo, dois tiveram diagnóstico DC. A prevalência encontrada de DC nos pacientes com OI é de 1:34.

Tabela 6: Resultados anticorpo tTG-IgA dos pacientes estudados

tTG-IgA	N	%
Positivo	2	3,0
Negativo	63	94,0
Inconclusivo	2	3,0

A tabela 7 traz o perfil de *HLAs* predisponentes para DC e a frequência do alelo *DQB1\*02* isolado no grupo estudado. A prevalência dos *HLAs* predisponentes (*HLA DQ2* e/ou *HLA DQ8*) é de 34,8% entre os pacientes com OI.

Tabela 7: Distribuição do HLA- DQ2 ou DQ8 alelo *DQB1\*02* isolado no grupo estudado

	N	%
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100</b>
<b>Apenas <i>HLA DQ2</i></b>	<b>10</b>	<b>14,9</b>
<b>Apenas <i>HLA DQ8</i></b>	<b>10</b>	<b>14,9</b>
<b><i>HLA DQ2 e DQ8</i></b>	<b>3</b>	<b>4,5</b>
<b>Apenas <i>DQB1*02</i></b>	<b>11</b>	<b>16,7</b>
<b>Demais</b>	<b>33</b>	<b>49,3</b>

As tabelas 8 e 9 retratam os resultados da comparação da prevalência de DC entre os pacientes com OI deste estudo com a prevalência entre pacientes do banco de dados do HUB descrita por Pratesi et al, 2003.[15]

Tabela 8: Comparação das prevalências de DC entre os pacientes com OI deste estudo e pacientes do HUB do estudo de Pratesi et al [15]

DC	Pacientes com OI n (%)	Pacientes do HUB n (%)
<b>Sim</b>	<b>2 (3%)</b>	<b>16 (0,4%)</b>
<b>Não</b>	<b>65 (97%)</b>	<b>4389 (99,6%)</b>
<b>Total</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>4405 (100%)</b>

**p-valor: 0,028**

Tabela 9: Comparação das prevalências de DC entre os pacientes com OI deste estudo e pacientes menores de 15 anos do estudo de Pratesi et al [15]

DC	Pacientes com OI n (%)	Menores de 15 anos do HUB n (%)
<b>Sim</b>	<b>2 (3%)</b>	<b>11 (0,5%)</b>
<b>Não</b>	<b>65 (97%)</b>	<b>2023 (99,5%)</b>
<b>Total</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>2034 (100%)</b>

**p-valor: 0,013**

A tabela 10 apresenta os resultados da comparação da prevalência de DC nos pacientes com OI deste estudo com banco de dados de doadores de sangue de Brasília descrita por Gandolfi et al, 2000. [14]

Tabela 10: Comparação das prevalências de DC entre os pacientes com OI e doadores de sangue de Brasília

DC	Pacientes com OI n (%)	Doadores de Sangue de Brasília n (%)
<b>Sim</b>	<b>2 (3,0%)</b>	<b>3 (0,2%)</b>
<b>Não</b>	<b>65 (97,0%)</b>	<b>2042 (99,8%)</b>
<b>Total</b>	<b>67 (100,0%)</b>	<b>2045 (100,0%)</b>
<b>P-valor: 0,009</b>		

As tabelas 11 e 12 mostram os resultados da comparação da prevalência de *HLAs* predisponentes à DC (*HLA DQ2* e/ou *HLA DQ8*) e da distribuição destes haplótipos e do alelo *DQB1\*02* isolado entre os pacientes com OI e do banco de dados de crianças sem DC descrita por Selleski et al, 2018.[31]

Tabela 11: Comparação da prevalência de *HLA* predisponente à DC (*HLA DQ2* e/ou *HLA DQ8*) entre pacientes com OI e crianças sem DC

<i>HLA DQ2</i> e/ou <i>HLA DQ8</i>	Pacientes com OI n (%)	Crianças não celíacas n (%)
<b>Sim</b>	<b>23 (34,3%)</b>	<b>36 (32,7%)</b>
<b>Não</b>	<b>44 (65,7%)</b>	<b>74 (67,3%)</b>
<b>Total</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>110 (100%)</b>
<b>p-valor: 0,870</b>		

Tabela 12: Comparação do perfil de *HLA* entre os pacientes com OI e crianças sem DC

	Pacientes com OI n (%)	Crianças não celíacas n (%)
<b>Apenas <i>HLA DQ2</i></b>	<b>10 (14,9%)</b>	<b>20 (18,2%)</b>
<b>Apenas <i>HLA DQ8</i></b>	<b>10 (14,9%)</b>	<b>16 (14,6%)</b>
<b>Apenas <i>DQB1*02</i></b>	<b>11 (16,5%)</b>	<b>15 (13,6%)</b>
<b><i>HLA DQ2</i> e <i>DQ8</i></b>	<b>3 (4,5%)</b>	<b>1 (0,9%)</b>
<b>Demais</b>	<b>33 (49,2%)</b>	<b>58 (52,7%)</b>
<b>Total</b>	<b>67 (100,0%)</b>	<b>110 (100,0%)</b>
<b>P-valor: 0,579</b>		

Em relação às queixas gastrointestinais, dezessete pacientes (29,8%) apresentavam sintomas, sendo os mais relatados dor abdominal (21,1%) e constipação intestinal (8,8%), conforme tabela 13.

Tabela 13: Sintomas gastrointestinais referidos pelos pacientes do estudo

	N	%
<b>Pelo menos 1 sintoma</b>	<b>17</b>	<b>29,8</b>
<b>Diarreia</b>	<b>3</b>	<b>5,3</b>
<b>Dor abdominal</b>	<b>12</b>	<b>21,1</b>
<b>Constipação intestinal</b>	<b>5</b>	<b>8,8</b>
<b>Distensão abdominal</b>	<b>2</b>	<b>3,5</b>
<b>Vômitos</b>	<b>1</b>	<b>1,8</b>

Do total, dois pacientes apresentaram sorologia positiva para DC. Foi realizada biópsia duodenal nestes dois pacientes confirmando o diagnóstico de DC. Os demais pacientes com queixas gastrointestinais não refletiam alterações relacionadas à DC. As características dos dois pacientes com DC são apresentadas a seguir.

## **5.1. DESCRIÇÃO DOS PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA E DOENÇA CELÍACA**

### **5.1.1. Paciente 1**

Atualmente com 15 anos de idade, sexo masculino. (Figura 2A)

Nascido via cesariana, com 40 semanas de idade gestacional, peso de 2.410 gramas, comprimento de 43 centímetros, perímetro cefálico de 32 centímetros, classificado como pequeno para a idade gestacional por peso e comprimento. Sem história de fraturas intraútero ou perinatal.

O paciente teve OI tipo I diagnosticada aos 3 anos e 5 meses. Fraturas em ossos longos sem trauma com energia suficiente para explicá-las (traumas de baixo impacto) a partir do primeiro ano de vida. A última fratura do paciente ocorreu em 2018. Apesar de haver indicação ao uso de pamidronato dissódico, a família optou por não iniciar a terapêutica.

O diagnóstico de DC ocorreu aos 13 anos de idade após investigação de diarreia crônica e persistente e baixa velocidade de crescimento. Os resultados laboratoriais mostraram tTG-IgA

66,5 UI (referência < 20 UI) e EMA-IgA positivo; a biópsia duodenal revelou Marsh I e a análise de haplótipos *HLA DQ 2* e *HLA DQ 8* positivos. Não havia história familiar de DC ou de OI.

Como o paciente nasceu pequeno para a idade gestacional (PIG) e não apresentou recuperação do crescimento até os 2 anos de idade, foi indicada terapia com Hormônio do Crescimento recombinante humano (rhGH) aos 8 anos de idade. No início do tratamento apresentava escore Z de estatura -3,12 DP (baixa estatura grave). Aos 14 anos de idade foi associado medicamento inibidor de aromatase (anastrozol) à terapia com rhGH, com objetivo de lentificar a progressão da maturação óssea para que o rhGH tivesse mais tempo de atuação. Como o estrógeno é o hormônio responsável pelo amadurecimento da placa de crescimento, o uso do inibidor da aromatase (enzima responsável pela conversão da testosterona em estradiol), promove diminuição das concentrações séricas de estrógeno e, conseqüentemente, lentifica o processo de maturação da placa de crescimento. Aos 15 anos, com estadiamento puberal Tanner G4P5, volume testicular de 20 mL bilateral, estatura de 163 cm, escore Z de estatura em -1,19 DP, foi suspenso GH e o inibidor de aromatase. Não apresenta deformidades ósseas. Observa-se que a terapia de reposição de rhGH e inibidor de aromatase apresentou impacto positivo na recuperação do potencial de crescimento do paciente, com melhora do seu escore Z de estatura.

### **5.1.2. Paciente 2**

Atualmente com 25 anos de idade, sexo feminino.

Nascida por parto natural, à termo, peso de 3.020 gramas, comprimento de 49 centímetros, classificada como adequada para a idade gestacional. Seu crescimento e ganho de peso seguiram próximos aos respectivos escore-Z 0 DP.

O diagnóstico de DC ocorreu aos 5 anos de idade por apresentar sintomas clássicos. Os resultados laboratoriais mostraram tTG-IgA 90 UI (referência < 20 UI) e EMA-IgA positivo; biópsia duodenal revelou padrão Marsh III e a análise dos haplótipos mostrou *HLA DQ 8* positivo. Mãe, avô materno e duas tias maternas com DC, manifesta e diagnosticada após a 4ª década de vida.

Aos 7 anos foi diagnosticada com hiperplasia nodular linfoide.



O diagnóstico de OI tipo IV ocorreu aos 8 anos de idade pela história de mais de dez fraturas em ossos longos a partir dos 5 meses de vida, com necessidade de tratamento cirúrgico. Contraturas em primeiro e segundo quirodáctilos esquerdos com correção cirúrgica aos 10 anos. Realizou tratamento com infusão cíclica intravenosa de pamidronato dissódico dos 9 aos 11 anos. A última fratura ocorreu aos 13 anos de idade.

Aos 20 anos foi diagnosticada com artrite reumatoide. Apresenta densitometria óssea normal. Atingiu estatura final de 165 cm (estatura alvo é 160 cm). e não apresenta deformidades ósseas.

## **6.DIUSSÃO**

## 6 DISCUSSÃO

No nosso conhecimento e após intensa busca na literatura, este é o primeiro estudo que avalia a prevalência de DC entre indivíduos com OI. Seu desenho foi baseado a partir da descrição de prevalência aumentada de DC entre pacientes com DHA[25], que também é uma doença do colágeno e da curiosidade enfrentada pela equipe de Endocrinologia Pediátrica do HUB de haver uma paciente com DC com diagnóstico retroativo de OI entre os indivíduos acompanhados no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB.

A prevalência de DC encontrada entre os pacientes com OI deste estudo, 1:34, é significativamente maior do que a encontrada em pesquisa anterior realizada com 4.405 adultos e crianças atendidos no HUB (1:275)[15], p-valor = 0.028 (tabela 8), que representa a população da qual os pacientes com OI fazem parte. Deste grupo do estudo referido encontrou-se 11 pacientes pediátricos com DC entre 2.034 indivíduos de 1 a 14 anos. Comparando-se a prevalência do nosso estudo (2 em 67) com aquela observada no grupo pediátrico do estudo anterior (11 em 2.034), observa-se diferença estatisticamente significativa,  $p = 0,013$  (tabela 9).

A prevalência de DC encontrada neste estudo é também superior à observada entre doadores de sangue de Brasília (1:681)[14], p valor = 0,009, no qual foram avaliados 2.045 adultos (tabela 10). Essa prevalência também é maior do que a descrita em outras regiões brasileiras: prevalência de DC encontrada entre doadores de sangue em São Paulo foi de 1:214[32], entre doadores de sangue em Curitiba de 1:417[33] e na população da área urbana e suburbana de Recife de 1:119[34].

A maior prevalência, com significância estatística, de DC entre os pacientes com OI observada a partir do teste exato de Fischer afasta a hipótese nula, ou seja, afasta a hipótese de que a diferença entre os dois grupos se deva ao acaso.

Danese et al. [25] encontraram maior prevalência de DC entre pacientes com DHA quando comparada à população geral italiana ( $p=0,002$ ). Assim como a OI, a DHA é uma doença genética causada por mutações nos genes que codificam tipos de colágeno, sendo que mutações no *COL1A1* ou *COL1A2* estão relacionadas às duas patologias. Embora não esteja claro como uma doença genética a princípio não relacionada ao sistema imunológico tenha maior prevalência de DC, é possível que o mesmo mecanismo leve a maior prevalência de DC nas duas doenças.

Outras doenças genéticas, também sem relação clara com sistema imunológico, apresentam maior prevalência de DC. Como síndrome de Down e síndrome de Turner.[35]

Em relação a prevalência dos *HLAs* predisponentes à DC (*HLA DQ2* e/ou *HLA DQ8*) não houve diferença estatística quando comparamos o grupo de paciente com OI com o grupo de crianças sem doença celíaca descrito por Selleski et al, em estudo realizado também no Hospital Universitário de Brasília (p-valor = 0,87).[31] Entre os pacientes com OI a prevalência de *HLA DQ2* e/ou *HLA DQ8* foi de 34,8%, enquanto entre as crianças sem doença celíaca do estudo citado a frequência de *HLA DQ2* e/ou *HLA DQ8* foi de 32,7%. A frequência dos genótipos *HLA DQ2* e/ou *DQ8* encontrada neste estudo também é semelhante à descrita na população geral (30 A 40%).[16]

Quando comparamos a distribuição dos tipos de *HLA* dos pacientes com OI com a distribuição dos tipos de *HLA* de crianças não celíacas relatada por Selleski et al [31] não encontramos diferença entre os dois grupos (tabela 12).

É descrito na literatura o perfil de *HLA* de outros grupos que apresentam uma maior prevalência de DC e nem sempre se observa uma prevalência dos *HLAs* predisponentes à DC maior do que a da população geral ou distribuição dos tipos de *HLA* diferente do descrito na população geral. Os pacientes com síndrome de Down, por exemplo, apresentam, sabidamente maior risco de desenvolverem DC, no entanto, não apresentam maior prevalência dos *HLAs* predisponentes à DC e apresentam a mesma distribuição de tipos de *HLA* que a população geral. [36] Já entre os pacientes com DM1 existe de fato maior prevalência dos *HLAs* predisponentes para DC, com predomínio do *HLA DQ8* o que difere do padrão da população geral e dos pacientes com DC isolada. Na Eslovênia foi encontrado *HLA DQ2* em 90% dos pacientes com DC e em 52% dos pacientes com DM1, enquanto *HLA DQ8* foi encontrado em 10% dos pacientes com DC e em 76% dos pacientes com DM1.[37]

Enquanto entre os pacientes com doença celíaca o genótipo mais frequente é o *HLA DQ2* (90 – 95%)[16] neste estudo os dois pacientes da amostra que tem DC apresentam *HLA DQ8*, sendo que um apresenta tanto *HLA DQ8* quanto *HLA DQ2*. Esse resultado nos faz questionar se DC entre os pacientes com OI estaria mais relacionada ao *HLA -DQ8*. Fato semelhante acontece

entre grupo de judeus do sul da Europa, onde é descrita maior associação de DC com *HLA DQ8*. [38]

Apesar da frequência do *HLA DQ2* e *DQ8* ser semelhantes à da população geral encontramos uma maior prevalência de DC nos pacientes com OI. Sabemos que apenas 30 a 40% da predisposição genética para DC é atribuída aos heterodímeros *HLA DQ2* e *DQ8*, sendo que os 60% restantes são determinados por um número desconhecido de genes não *HLA*. Estudos recentes identificaram vários genes não *HLA* relacionados com a resposta imune que podem estar envolvidos com o risco de desenvolvimento de DC. [21] Sendo assim, é possível que outros genes presentes na população com OI justifiquem a maior prevalência de DC neste grupo.

Outro aspecto a ser levantado é o fator desencadeante da DC nos indivíduos geneticamente susceptíveis. Embora a ingestão de glúten seja o principal fator desencadeante da DC, ele não é o único. É possível que outros fatores ambientais mais frequentes nos pacientes com OI favoreçam a manifestação da DC.

Dentro dos achados deste estudo, uma proposta a ser cuidadosamente analisada seria a incorporação da avaliação para DC entre indivíduos com OI, para se obter dados mais robustos sobre tal associação, visto que esse é o primeiro trabalho que investiga tal associação. É um tema incipiente, mas que, ao nosso entendimento, merece discussão no ambiente universitário e assistencial envolvido no acompanhamento desse grupo de indivíduos.

### **6.1 Limitações e Pontos Fortes do Estudo**

Neste estudo não foi realizada a dosagem de IgA sérica em todos os pacientes, decorrente da falta de reagente no Laboratório de Análises Clínicas do HUB. Portanto, é possível que a prevalência de DC seja maior do que a descrita, pois há possibilidade de algum dos pacientes do estudo apresentar deficiência de IgA e ter recebido o resultado tTG – IgA falso negativo.

Apesar de ser uma doença rara, o número de pacientes com OI pode ser ampliado com estudos multicêntricos em futuros estudos, para que uma análise estatística mais robusta seja realizada.

Um ponto forte deste estudo é a realização de censo. Todos os pacientes com OI que compareceram ao serviço de Endocrinologia Pediátrica do HUB no período da coleta de dados foram avaliados. Por tratar-se de doença rara, a população avaliada é considerável. Por outro lado, os pacientes faltosos ou que tiveram alta da pediatria não fizeram parte do estudo.

Como não existem estudos na literatura sobre a prevalência de DC nos pacientes com OI estes resultados fornecem uma base para estudos posteriores com delineamento mais robusto. Este estudo cumpre o objetivo de avaliar a prevalência de DC no grupo de pacientes com OI, mas, pela natureza transversal, não possibilita análise de causalidade.

## **7. CONCLUSÃO**

## 7 CONCLUSÃO

A prevalência encontrada de DC entre os pacientes com OI acompanhados no setor de Endocrinologia Pediátrica do HUB é de 1:34 (3%) e a prevalência dos haplótipos predisponentes à DC (*HLA DQ2 e/ou HLA DQ8*) no mesmo grupo é de 34,8%.

Os resultados desse estudo indicam maior prevalência de DC entre pacientes com OI que a descrita na população geral do DF, tanto quando se leva em conta todas as faixas etárias quando se compara com a faixa etária pediátrica.

Em relação à prevalência dos haplótipos predisponentes à DC e à distribuição desses haplótipos no grupo estudado, encontrou-se semelhança com o padrão descrito para a população do DF.



## **8.REFERÊNCIAS**

## 8 REFERÊNCIAS

- [1] J. Lim, I. Grafe, S. Alexander, and B. Lee, "Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta," *Bone*, vol. 102, pp. 40–49, 2017.
- [2] R. Marom, Y. C. Lee, I. Grafe, and B. Lee, "Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta," *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.*, vol. 172, no. 4, pp. 367–383, 2016.
- [3] N. Bishop, "Characterising and treating osteogenesis imperfecta," *Early Hum. Dev.*, vol. 86, no. 11, pp. 743–746, 2010.
- [4] A. Forlino and J. C. Marini, "Osteogenesis imperfecta," *Lancet*, vol. 387, no. 10028, pp. 1657–1671, 2016.
- [5] D. O. Sillence, A. Senn, and D. M. Danks, "Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta," *J. Med. Genet.*, vol. 16, no. 2, pp. 101–116, 1979.
- [6] J. C. Marini *et al.*, "Osteogenesis imperfecta," *Nat. Publ. Gr.*, vol. 3, pp. 1–19, 2017.
- [7] F. S. Van Dijk and D. O. Sillence, "Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment," *Am. J. Med. Genet. Part A*, vol. 164, no. 6, pp. 1470–1481, 2014.
- [8] I. H. Thomas and L. A. DiMeglio, "Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta," *Curr. Osteoporos. Rep.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, 2016.
- [9] T. Palomo, T. Vilaca, and M. Lazaretti-Castro, "Osteogenesis imperfecta: Diagnosis and treatment," *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 24, no. 6, pp. 381–388, 2017.
- [10] T. R. Glorieux, F. H.; Bishop, N J; Plotkin H; Chabot G; Lanoue G, "Cyclic Administration of Pamidronate in Children With Severe Osteogenesis Imperfecta," *Genetics*, pp. 947–952, 1998.
- [11] L. jiao Li *et al.*, "Effects of zoledronic acid on vertebral shape of children and adolescents with osteogenesis imperfecta," *Bone*, vol. 127, no. 1, pp. 164–171, 2019.
- [12] W. D. Belangero, B. Livani, and V. M. S. Belangero, "Survival rates of the himex extensible nail in the treatment of children with osteogenesis imperfecta," *Acta Ortop. Bras.*, vol. 18, no. 6, pp. 343–348, 2010.
- [13] F. Biagi, C. Klersy, D. Balduzzi, and G. R. Corazza, "Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population?," *Ann. Med.*, vol. 42, no. 8, pp. 557–561, 2010.
- [14] L. Gandolfi, R. Pratesi, J. C. M. Cordoba, P. L. Tauil, M. Gasparin, and C. Catassi, "Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 95, no. 3, pp. 689–692, Mar. 2000.
- [15] R. Pratesi *et al.*, "Prevalence of coeliac disease: Unexplained age-related variation in the same population," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 38, no. 7, pp. 747–750, 2003.
- [16] S. Husby, "ESPGHAN guidelines for diagnosing coeliac disease 2019," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. Publ. Ahead Print*, 2019.
- [17] B. C. Dickson, C. J. Streutker, and R. Chetty, "Coeliac disease: An update for pathologists," *J. Clin. Pathol.*, vol. 59, no. 10, pp. 1008–1016, 2006.
- [18] G. Oberhuber, G. Granditsch, and H. Vogelsang, "The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists.," *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 11, no. 10, pp. 1185–94, 1999.

- [19] S. Husby and J. A. Murray, "Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers," *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, no. 11, pp. 655–663, 2014.
- [20] B. Lebowitz, D. S. Sanders, and P. H. R. Green, "Seminar Coeliac disease," *Lancet*, 2017.
- [21] M. Sciurri *et al.*, "Genetic susceptibility and celiac disease: What role do HLA haplotypes play?," *Acta Biomed.*, vol. 89, pp. 17–21, 2018.
- [22] H. Jericho, N. Sansotta, and S. Guandalini, "Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 65, no. 1, pp. 75–79, 2017.
- [23] W. Dieterich *et al.*, "Cross linking to tissue transglutaminase and collagen favours gliadin toxicity in coeliac disease.," *Gut*, vol. 55, no. 4, pp. 478–484, 2006.
- [24] J. M. Bowen *et al.*, "Ehlers–Danlos syndrome, classical type," *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.*, vol. 175, no. 1, pp. 27–39, 2017.
- [25] C. Danese *et al.*, "Screening for celiac disease in the joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type," *Am. J. Med. Genet. Part A*, vol. 155, no. 9, pp. 2314–2316, 2011.
- [26] L. Rodrigo and I. Pérez-Martinez, "Osteogenesis Imperfecta with Celiac Disease and Type II Diabetes Mellitus Associated: Improvement with a Gluten-Free Diet," *Case Rep. Med.*, vol. 2012, pp. 1–2, 2012.
- [27] V. Ertekin, M. A. Selimoglu, and S. Altinkaynak, "Celiac disease in childhood: evaluation of 140 patients.," *Eurasian J. Med.*, vol. 41, no. 3, pp. 154–7, 2009.
- [28] A. Olerup *et al.*, "HLA-DQB1 and -DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours," *Hum. Immunol.*, vol. 36, no. 1, p. 57, 1993.
- [29] T. Profaizer, D. Eckels, and J. C. Delgado, "Celiac disease and HLA typing using real-time PCR with melting curve analysis," *Tissue Antigens*, vol. 78, no. 1, pp. 31–37, 2011.
- [30] R Core Team, "R: A Language and Environment for Statistical Computing." R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017.
- [31] L. G. N. Selleski, *et al.* "Prevalence Of Celiac Disease Predisposing Genotypes, Including Hla-Dq2.2 Variant, in Brazilian Children," *Arq. Gastroenterol.*, vol. 55, no. 1, pp. 82–85, Mar. 2018.
- [32] R. P. Oliveira *et al.*, "High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody."
- [33] M. G. Angélica Pereira *et al.*, "Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry," *World J Gastroenterol World J. Gastroenterol. ISSN J Gastroenterol*, vol. 12, no. 1240, pp. 6546–6550, 2006.
- [34] S. Crovella *et al.*, "Speeding up coeliac disease diagnosis in the developing countries," *Dig. Liver Dis.*, vol. 39, pp. 900–902, 2007.
- [35] M. A. Morris *et al.*, "Coeliac disease and down syndrome: Associations not due to genetic linkage on chromosome 21," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 35, no. 2, pp. 177–180, 2000.
- [36] E. E. McCoyta and B. Dossetor, "Short Communications HL-A Frequencies in Down ' s Syndrome," vol. 48, pp. 45–48, 1975.
- [37] B. Vidan-Jeras, "When type 1 diabetes meets celiac disease," *Hla*, vol. 92, no. 3, pp. 64–66, 2018.
- [38] M. R. Tighe *et al.*, "Celiac disease among Ashkenazi Jews from Israel," *Human Immunology*, vol. 38, n4. pp. 270-276, 1993.

***ANEXOS***

## ANEXO 1

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



### COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Prevalência de haplótipos predisponentes à doença celíaca em pacientes com osteogênese imperfeita

**Pesquisador:** Paula Martins Balduino Carrijo

**Versão:** 1

**CAAE:** 69513916.4.0000.5558

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

#### DADOS DO COMPROVANTE

**Número do Comprovante:** 062572/2017

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO UNIVERSIDADE DE BRASILIA

Informamos que o projeto Prevalência de haplótipos predisponentes à doença celíaca em pacientes com osteogênese imperfeita que tem como pesquisador responsável Paula Martins Balduino Carrijo, foi recebido para análise ética no CEP UnB - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília em 09/06/2017 às 14:20.

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**APÊNDICES**

## APÊNDICE 1

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

O(a) seu(sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar do estudo “**Prevalência de haplótipos predisponentes à doença celíaca em pacientes com osteogênese imperfeita**”. O objetivo desta pesquisa é avaliar a prevalência de Doença Celíaca entre as pessoas que apresentam osteogênese imperfeita e que são acompanhados no setor de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília – HUB.

Este estudo é importante pois nos ajudará a entender se as pessoas com osteogênese imperfeita apresentam maior risco de também terem doença celíaca que a população geral. O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e asseguramos que o nome de seu(sua) filho(a) não aparecerá, sendo mantido sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A participação do seu(sua) filho(a) será através de um questionário, da análise do prontuário e da coleta de amostra de sangue durante os exames de rotina no HUB. Informamos que o(a) senhor(a) pode se recusar a participar do estudo, ou desistir de participar da pesquisa em qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao acompanhamento de seu(sua) filho (a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração. Os resultados da pesquisa serão divulgados pela Universidade de Brasília, e serão publicados posteriormente.

Se o(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, pode entrar em contato com Dra. Paula Martins Balduino Carrijo através do e-mail [paulambalduino@gmail.com](mailto:paulambalduino@gmail.com). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura deste TCLE ou seus direitos podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail [cepfm@unb.br](mailto:cepfm@unb.br).

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) senhor(a).

Autorizo a participação do(a) meu(minha) filho(a): \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2

### Termo de Assentimento Livre e Esclarecido – TALE

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que se chama “**Prevalência de haplótipos predisponentes à doença celíaca em pacientes com osteogênese imperfeita**”. O objetivo desta pesquisa é estudar se as pessoas que tem osteogênese imperfeita tem um risco aumentado de também terem doença celíaca, que é uma alergia alimentar ao glúten, uma proteína que está presente em alguns cereais, como trigo, cevada e aveia.

Você pode nos perguntar qualquer dúvida que tenha sobre essa pesquisa a qualquer momento do seu acompanhamento. Você também pode desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem isso atrapalhar o seu acompanhamento médico no Hospital Universitário de Brasília. Se você concordar em participar, garantimos que o seu nome e seus dados pessoais serão mantidos em segredo durante todo o tempo.

Se você concordar em participar dessa pesquisa e seu responsável autorizar, a sua participação será feita através de um questionário, da análise do seu prontuário e da coleta de amostra de sangue do seu braço durante os exames de rotina que você realiza no Hospital Universitário de Brasília-HUB.

Aceito participar do estudo:

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

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.



**APÊNDICE 3 :**

**Formulário sinais e sintomas de doença celíaca**

Nome:

Data de Nascimento:

Registro:

Gênero:

Telefone:

Nome do responsável:

Tipo de OI:

Sintomas	Sim	Não	Tempo de sintoma
Diarreia			
Vômitos			
Perda de peso			
Constipação intestinal			
Dor abdominal			
Distensão abdominal			
Outros sintomas:			

