

## Artigo de Revisão

**Hipotireoidismo e doença celíaca: correlações e implicações terapêuticas***Hypothyroidism and celiac disease: correlations and therapeutic implications***Ruana Farias Novaes<sup>1</sup>, Lauro José Ribeiro Viana<sup>2</sup>**

Novaes, RF; Viana, LJR. Hipotireoidismo e doença celíaca: correlações e implicações terapêuticas / *Hypothyroidism and celiac disease: correlations and therapeutic implications. Literature Review. Rev Med (São Paulo). 2022 jul.-ago.;101(4):e-176008.*

**RESUMO:** O hipotireoidismo é definido como uma hipofunção da tireoide, tendo como principal causa, atualmente, as doenças autoimunes da glândula, caracterizadas por uma resposta imune local e redução da produção dos hormônios tireoidianos. A doença celíaca (DC), por sua vez, é definida como uma enteropatia autoimune permanente desencadeada pelo glúten, na qual há produção de diversos autoanticorpos. Uma parcela significativa de pacientes com hipotireoidismo requer doses maiores de T4 para alcançar os níveis ideais de TSH, incluindo os pacientes celíacos. Ademais, dentre as causas que diversificam a apresentação clínica da DC destaca-se o hipotireoidismo. Com o objetivo de estabelecer associações entre ambas as doenças foi realizada uma revisão embasada nos bancos de dados MEDLINE e SciELO. Os resultados mostram que as doenças autoimunes comumente se associam e representam fatores de risco entre si. Porém, o rastreamento indiscriminado dessas ainda é inviável e pouco benéfico. Por isso, saber quando suspeitar clinicamente e como investigar o hipotireoidismo e/ou a DC é de extrema importância.

**Descritores:** Hipotireoidismo; Doença celíaca; Doenças autoimunes.

**ABSTRACT:** Hypothyroidism represents a thyroid hypofunction, mainly caused by autoimmune diseases of the gland, characterized by a local thyroid immune response that reduces the production of thyroid hormones. Celiac disease (CD), on the other hand, is a permanent autoimmune enteropathy, triggered by gluten, causing the production of several autoantibodies. A significant percentage of individuals with hypothyroidism requires higher doses of T4 to achieve optimal TSH levels, among which are celiac patients. Also, among different causes that diversify the clinical presentation of CD, one of the most common is hypothyroidism. Thus, with focus on establishing associations between both diseases, a review based on MEDLINE and SciELO was developed. Results show that autoimmune diseases commonly are associated and represent risk factors for each other. However, the indiscriminate screening of these diseases is still impracticable and has little benefit. Therefore, knowing when to suspect clinically and how to investigate hypothyroidism and/or CD is extremely important.

**Keywords:** Hypothyroidism; Celiac disease; Autoimmune diseases.

**INTRODUÇÃO**

O hipotireoidismo consiste na deficiência de hormônios tireoidianos (HT). Marcado por uma larga apresentação clínica, é laboratorialmente definido pela baixa dosagem de hormônios tireoidianos e alta dosagem de hormônio estimulante da tireoide (TSH). Dentre as suas etiologias, em áreas com adequado aporte de iodo, como o Brasil, a principal causa é autoimune. Nos distúrbios da autoimunidade, anticorpos atacam a glândula e desencadeiam o estado de hipofunção do órgão<sup>1</sup>.

A doença celíaca (DC), por sua vez, conceitua-se como enteropatia autoimune permanente que é desencadeada pelo glúten, proteína contida no trigo, centeio e cevada. Em indivíduos geneticamente determinados, a doença cursa com respostas inflamatórias na mucosa do intestino delgado, culminando em atrofia das vilosidades, infiltração de linfócitos T e hiperplasia das criptas intestinais<sup>2</sup>.

Existe uma prevalência ampliada de doenças autoimunes em pacientes que já apresentam outras doenças autoimunes. Nos pacientes celíacos, por exemplo,

1. Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Médica, Vitória da Conquista, BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0960-1748>. E-mail: ruana.fn@hotmail.com  
2. Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Médico, Vitória da Conquista, BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-8548-1872>. mail:lauro.viana@vic.fasa.edu.br

**Endereço para correspondência:** Rua Pastor Valdomiro Oliveira, bairro Candeias, 750, Vitória da Conquista, BA CEP: 45028-742.

a base para essa associação pode estar no fato de que a DC e tais autoimunidades compartilham mecanismos patogênicos similares, ou talvez um defeito nos mesmos genes. Ainda há escassez de dados acerca das prevalências dessas patologias, mas já foram documentadas maiores correlações com o hipotireoidismo, diabetes melito tipo 1, doenças autoimunes do fígado, doenças inflamatórias intestinais, artrite reumatoide, síndromes cromossômicas, pênfigo e várias outras. É sabido que indivíduos com doença celíaca apresentam maior risco para o desenvolvimento de hipotireoidismo, e o contrário também é verdadeiro<sup>3,4</sup>.

Nesse contexto, o objetivo do estudo foi estabelecer associações entre o hipotireoidismo e a doença celíaca, especialmente nos casos refratários ao tratamento com levotiroxina, e estimar a influência de uma patologia sobre o tratamento efetivo da outra. De modo específico, houve interesse em: (1) facilitar a compreensão de que tais condições estão atreladas e de que, dessa forma, são passíveis de identificação precoce; (2) delimitar fatores genéticos e ambientais que predisõem o surgimento das duas patologias no mesmo indivíduo; (3) identificar o papel da doença celíaca e do hipotireoidismo como fatores de risco para outras patologias; (4) enfatizar a importância da restrição ao glúten para evitar desdobramentos negativos; (5) difundir em língua portuguesa o conhecimento adquirido acerca de ambas as doenças; e, por fim, (6) estimular o desenvolvimento de estudos que correlacionem as duas doenças em pacientes brasileiros.

## MATERIAIS E MÉTODOS

**Quadro 1:** Distribuição dos artigos

Eixo temático	Autor/Ano		
Hipotireoidismo em seus aspectos gerais e a refratariedade ao tratamento com levotiroxina	Alexander et al., 2004 Cellini et al., 2014 Centanni et al., 2006 Chaker et al., 2017 Deiana et al., 2012 Eligar et al., 2016	Garber et al., 2012 Hoermann et al., 2017 Jonklaas et al., 2014 Kahaly et al., 2015 Lips et al., 2004 Lobasso et al., 2017	Lundin et al., 2015 Mehrdad et al., 2012 Neumann et al., 2013 Venneman et al., 2018 Virili et al., 2018
Visão geral sobre a doença celíaca	Abadie et al., 2011 Emilsson et al., 2015 Fasano et al., 2003 Freeman, 2009 Freeman, 2016 Hill et al., 2005 Husby et al., 2012	Lionetti et al., 2015 Liu et al., 2014 Lohdi et al., 2018 Ludvigsson et al., 2014 Nejad et al., 2011 Passos et al., 2017 Sdepanian et al., 2001	Silano et al., 2007 Silva et al., 2006 Sollid et al., 2013 Tursi et al., 2006 Volta et al., 2001 Zubarik et al., 2015
Etiologia e epidemiologia da associação	Collin et al., 2002 Emilsson et al., 2015 Harpreet et al., 2016	Kahaly et al., 2015 Kahaly et al., 2018 Lundin et al., 2015	Neuhausen et al., 2008 Nijhawan et al., 2013 Zhao et al., 2016
Hipotireoidismo refratário em celíacos	Bayless et al., 2017 Cellini et al., 2014 Ch'ng et al., 2007 Collins et al., 2012	Hadit et al., 2007 Virili et al., 2012 Jiskra et al., 2003 Lebwohl et al., 2018	Liwanpo et al., 2009 Virili et al., 2018 Ward, 2010
Outras implicações da simultaneidade das patologias	Collin et al., 2002 Freeman, 2016 Goddard et al., 2006 Hakanan et al., 2001	Lundin et al., 2015 Metso et al., 2012 Nenna et al., 2013 Rua et al., 2017	Sategna et al., 2001 Williamson et al., 2002

Este estudo é uma revisão narrativa da literatura. A fim de compô-la foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “*hypothyroidism*” e “*celiac disease*”, por meio da adoção do operador booleano AND, restringindo a pesquisa nos bancos de dados MEDLINE e SciELO. Com base neste levantamento, foram realizados a eleição, o ordenamento e a análise bibliográfica dos estudos. Foram selecionados artigos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre o período de 2000 a 2018. Por fim, os estudos foram distribuídos em um ou mais dos eixos temáticos a seguir, após a leitura do título e do resumo desses artigos: (1) hipotireoidismo em seus aspectos gerais e refratariedade ao tratamento com levotiroxina; (2) visão geral da doença celíaca; (3) etiologia e epidemiologia da associação entre o hipotireoidismo e a doença celíaca; (4) hipotireoidismo refratário em celíacos; e (5) outras implicações da simultaneidade das patologias.

## RESULTADOS

Ao todo, foram encontrados 201 artigos no banco de dados MEDLINE e 8 artigos no SciELO. Excluindo os artigos que pouco acrescentavam aos eixos temáticos elencados, restaram 59 artigos utilizados para compor este trabalho (Quadro 1). Vale ressaltar que, separadamente dos bancos de dados escolhidos, buscou-se portaria ministerial que regulamentava a DC, totalizando as 60 referências bibliográficas citadas.

## DISCUSSÃO

A seguir, serão discutidos os principais aspectos da refratariedade ao hipotireoidismo, a sua associação com a doença celíaca e as implicações de tal sobreposição.

### Hipotireoidismo: aspectos gerais e refratariedade ao tratamento

Atualmente, as principais causas de hipofunção da tireoide são as doenças autoimunes. Tais doenças são caracterizadas por uma resposta imune local que reduz a produção dos hormônios tireoidianos T3 (tri-iodotironina) e T4 (tiroxina), e incluem a tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves. A tireoidite de Hashimoto é a tireoidopatia mais prevalente de todas, e também é a doença autoimune mais associada com outras endocrinopatias. É definida pela presença de antitireoperoxidase (antiTPO) ou anticorpos antitireoglobulinas, com níveis normais ou elevados de TSH e na ausência de medicações<sup>5,6</sup>.

O decréscimo no metabolismo basal resultante do hipotireoidismo e a redução da atividade adrenérgica caracterizam a clínica da doença. Pode haver ganho de peso, dislipidemia, disglícemia, alterações do crescimento e desenvolvimento em crianças, alterações menstruais e abortos espontâneos. Sobre suas complicações, o risco de linfoma tireoidiano é 67 vezes maior nos pacientes com doença de Hashimoto, embora seja raro<sup>5</sup>.

O tratamento do hipotireoidismo consiste na suplementação com levotiroxina, tendo como meta a normalização dos níveis de TSH. Trata-se da versão sintética do hormônio T4, absorvida no intestino delgado após ação do suco gástrico quando administrada pela via oral. Sua dose consensual é de 1,6 a 1,8 µg/kg/dia, valor capaz de restaurar o TSH em níveis normais na maioria dos pacientes com hipotireoidismo<sup>7</sup>.

Entretanto, diversos fatores interferem nessa dosagem padrão, culminando em falha na resposta bioquímica ou clínica completa em cerca de 20 a 50% dos pacientes em tratamento. A consequência disso é uma maior necessidade da dose, cuidado e monitorização, além das repetições de métodos diagnósticos que representam um custo adicional para o sistema de saúde<sup>8</sup>.

Em drogas com índice terapêutico estreito, como é o caso da levotiroxina, a eficácia do composto depende fortemente de fatores como a dosagem apropriada, modo de ingestão, absorção e condições associadas. Isso significa que pode haver grandes variações na resposta ao medicamento. Nesse contexto, o hipotireoidismo é dito refratário à levotiroxina quando há evidência clínica ou bioquímica da condição, sendo a dosagem sérica do T4 livre inferior ao valor de referência, após a última dosagem, e/ou sintomas não resolvidos do hipotireoidismo, mesmo com a administração de doses elevadas de levotiroxina, geralmente acima de 1,9µg/kg/dia<sup>9,10</sup>.

A pseudo-má absorção de levotiroxina é a principal e primeira causa a ser excluída em pacientes refratários ao tratamento do hipotireoidismo. Ela consiste na má adesão terapêutica, em que o medicamento não é ingerido regularmente ou não é respeitado o jejum adequado para a sua administração. O TSH mantém-se persistentemente aumentado, independentemente das elevadas doses administradas do T4. Os pacientes devem ser adequadamente instruídos e, se possível, observados no período de ingestão do medicamento para exclusão dessa hipótese<sup>11</sup>.

Sobre o jejum, é sabido que a levotiroxina requer ação do pH gástrico ácido para que haja sua dissolução adequada e subsequente assimilação intestinal. Quando administrada após uma refeição, especialmente com alimentos contendo fibras da dieta (por exemplo, derivados do leite e soja, café e mamão) a sua degradação é reduzida por conta das mudanças no pH. Consequentemente, há alteração da absorção intestinal por modificações da motilidade do intestino e desconjugação de enzimas bacterianas, com impactos na excreção biliar, diminuição da circulação entero-hepática de hormônios tireoidianos e aumento da perda fecal do T4 repostos<sup>12</sup>.

Portanto, a administração do T4 fora do jejum está associada com uma maior variação dos níveis séricos do TSH. Adiar o café da manhã por 30 minutos a 1 hora após a ingestão do T4 é recomendado. Nos estudos recentes, a dose diária de T4 em jejum para obter níveis de TSH entre 0,5 e 2,5mU/L foi de 1,3µg/kg. Essa dose é bem menor do que a adotada pela Associação Americana de Tireoide – 1,6 a 1,8µg/kg – anteriormente citada. Tais achados podem se justificar, como dito, pela modificação da acidez gástrica promovida pelo bolo alimentar, capaz de diminuir a biodisponibilidade do hormônio<sup>9,13</sup>.

Uma vez descartada a pseudo-má absorção, o uso de outros medicamentos deve ser extensamente pesquisado em pacientes com hipotireoidismo refratário. Muitas drogas são capazes de se ligar ao T4 e formar complexos insolúveis. Outras agem em diferentes etapas da sua absorção, alterando a farmacocinética da levotiroxina por inúmeras razões. Dentre elas, figuram os inibidores da bomba de próton, o hidróxido de alumínio, sulfato ferroso, resinas de colestiramina, orlistate, simeticona, raloxifeno, entre outras<sup>14</sup>.

Nos casos de hipotireoidismo refratário nas pacientes de sexo feminino em idade fértil, especificamente, deve ainda ser descartada a hipótese de gravidez. Grávidas demandam maiores doses de levotiroxina por diferentes razões. A dose de T4 necessária para regulação do TSH é elevada durante a gestação. Isso se dá pela redução dos níveis de TSH, pois a gonadotrofina coriônica humana (hCG) estimula seus receptores e eleva os níveis de T4 total – cujo pico ocorre por volta da 16ª semana gestacional –, com consequente mecanismo de feedback negativo. Em paralelo, há aumento da globulina ligadora de tiroxina

(T4), proteína carreadora que reduz a disponibilidade de T4 livre. Além disso, há alteração na farmacocinética da levotiroxina por conta da diminuição da peristalse de todo o trato gastrointestinal da gestante, visto que o acréscimo dos níveis de progesterona é capaz de retardar o esvaziamento gástrico e prolongar o trânsito no delgado<sup>15,16</sup>.

Finalmente, após exclusão de pseudo-má absorção, com minuciosa anamnese farmacológica e nutricional; e da possibilidade de gravidez, deve-se considerar patologias capazes de causar má absorção do T4. Diversas condições podem estar envolvidas, aqui divididas em gástricas, intestinais e outras. Como exemplo de condições gástricas, há a infecção por *Helicobacter pylori*, a gastrite autoimune e a gastroparesia. A infecção pela bactéria *H. pylori* é a desordem mais prevalente capaz de interferir com o pH estomacal. Recomenda-se a investigação primária do patógeno via teste respiratório de ureia ou pesquisa do antígeno fecal, além da pesquisa dos anticorpos contra a bactéria. Se positivos, o tratamento específico deve ser iniciado com avaliação do acometimento da mucosa gástrica via biopsias seriadas<sup>17</sup>.

Em caso negativo de infecção por *H. pylori*, investiga-se o anticorpo anticélula parietal (antiPCA) e gastrinemia de jejum, pesquisando a gastrite atrófica autoimune. Caso os níveis de gastrina sejam altos e o antiPCA seja confirmado, deve ser feita a endoscopia com biopsias para avaliação do acometimento do corpo e antro gástrico<sup>18</sup>.

A gastroparesia, por sua vez, é definida como esvaziamento gástrico retardado na ausência de obstrução mecânica. Com diversas etiologias, como idiopática, pós-cirúrgica ou relacionada com diabetes, é forte a sua correlação com a má absorção do T4. Além de uma exposição errática ao ácido clorídrico gástrico, o bolo alimentar torna-se presente por mais tempo no estômago do paciente, com alteração do pH luminal e, por conseguinte, das reações químicas sofridas pelo medicamento. Nesses casos, a administração via injeções semanais intramusculares de T4 é capaz de melhorar o perfil tireoidiano hormonal<sup>19</sup>.

Sobre as condições intestinais causadoras de má absorção de levotiroxina, a principal é a doença celíaca, aprofundada adiante. Pela resposta inflamatória intensa na mucosa intestinal com apoptose epitelial e pelo encurtamento da superfície absorptiva, respectivamente, giardíase e síndrome do intestino curto também são hipóteses a serem aventadas. Além das condições gástricas e intestinais, mencionamos como exemplos de outras etiologias de má absorção a insuficiência pancreática e fibrose cística, causadoras de esteatorreia pela ausência de lipases e capacidade de aumentar a perda fecal do T4; e a cirrose hepática que, em decorrência da redução da secreção biliar, diminui a ligação do T4 em proteínas intraluminais<sup>14</sup>.

## A doença celíaca

A doença celíaca é uma desordem autoimune desencadeada pela exposição ao glúten da dieta – composto de gliadina e glutenina – em pacientes geneticamente suscetíveis, causando mudanças histopatológicas nas porções proximais do intestino delgado. Dentre elas, destacam-se a infiltração epitelial, com lâmina própria rica em plasmócitos e linfócitos; atrofia das vilosidades da mucosa intestinal, de modo que o epitélio tenha aparência mais cuboidal e menos colunar; hiperplasia de criptas; elevado índice mitótico; entre outros<sup>20</sup>.

Ocorrem também mudanças subcelulares, como aumento da vacuolização epitelial e alterações no glicocálice. O resultado é a má absorção significativa, clinicamente expressa como diarreia, desconforto abdominal e perda de peso – a tríade clássica da DC. Além disso, também há achados clínicos de anemia ferropriva e hipocalcemia, dentre outros distúrbios decorrentes da disabsorção<sup>2</sup>.

Fatores genéticos estão implicados no surgimento da doença celíaca. Há concordância de 75% em gêmeos monozigóticos e de 10% em familiares de 1º grau<sup>21</sup>. O haplótipo mais associado com os efeitos em células imunes e não-imunes é uma variante do HLA-DQ2, encontrado em 90-95% dos celíacos. O restante dos pacientes possui associação com HLA-DQ8. As moléculas de HLA-DQ são apresentadores dos peptídeos do glúten para as células T e, a partir daí, tais células produzem IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF, IL-4, IL-5 e IL-21<sup>22</sup>. O sistema imunológico produz também autoanticorpos, sendo os mais comuns os antitransglutaminase, especialmente da classe IgA, capazes de afetar diferentes tecidos no corpo<sup>23</sup>.

A exposição ao glúten é o fator ambiental necessário para iniciar a doença nos predispostos geneticamente, mas outros são investigados. Ainda desconhecidos, postula-se que a microbiota intestinal, o uso de antibióticos e outras drogas, exposições intrauterinas e perinatais, entre muitos outros, exerçam efeito sobre a gênese da doença<sup>24</sup>. Mais trabalhos são necessários para esclarecer a etiologia da doença celíaca, ampliando as famílias de genes envolvidas na patologia, os principais fatores ambientais capazes de deflagrar o quadro e o papel das respostas do intestino a esses estímulos<sup>25</sup>.

Nos dias atuais, a doença é bem mais comum do que previamente consideravam. Com prevalência universal de 1 para 150 pessoas, corresponde à doença autoimune mais comum do intestino delgado, afetando 1-2% dos indivíduos com ancestralidade caucasóide, compreendendo europeus, norte e sul-americanos, árabes, indianos, paquistaneses e pessoas do norte da China. Tipicamente descrita em crianças, cada vez mais adultos expressam a doença, cursando com quadros extremamente variados, intestinais e/ou extraintestinais<sup>21,23</sup>.

No Brasil, um a cada 474 adultos e uma a cada 184 crianças evoluem com DC não diagnosticada. A incidência da doença celíaca em indivíduos de 1 a 14 anos de idade é

de 5,44 a cada 1.000 pessoas. Nos adultos o número é de 2,11 a cada 1.000, evidenciando que a DC não é doença rara em nosso país e tem taxas semelhantes às europeias<sup>26</sup>.

A diversidade dos sintomas é o maior desafio diagnóstico da enteropatia, pois dificulta a suspeita clínica. A DC apresenta-se de diversas formas, de modo que padrões menos característicos e mais tardiamente iniciados incluem manifestações digestivas ausentes ou pouco relevantes. Nessas situações, o quadro clínico difere do modelo normalmente associado à doença, o que é um obstáculo significativo para a identificação da patologia<sup>21,27</sup>. Clinicamente, a doença pode ser dividida em clássica (ou típica); não clássica (ou atípica); e assintomática (ou silenciosa). A forma clássica inclui os sinais e sintomas do trato gastrointestinal, como diarreia crônica, distensão abdominal, perda de peso, déficits nutricionais e esteatorreia. A forma não clássica acrescenta as manifestações extraintestinais, podendo ter clínica gastrointestinal sutil ou ausente, como baixa estatura, hipoplasia no esmalte dentário, alteração da densidade mineral óssea, atraso puberal, infertilidade, anemia por deficiência de ferro refratária ao tratamento, anemia megaloblástica, artralgia e artrite, doenças hepáticas, doenças neurológicas e alterações comportamentais. Por fim, os pacientes assintomáticos são aqueles com a DC de sorologia positiva e possíveis alterações na biopsia, mas com manifestações clínicas discretas e que podem evoluir para as outras formas com a exposição ao glúten continuada<sup>28</sup>.

Apesar da apresentação mais frequente da doença em adultos ser clássica, com nítidos sinais de má absorção intestinal, é importante compreender que essas manifestações podem variar em diferentes pacientes<sup>29</sup>.

Sdepanian et al.<sup>30</sup> analisaram 289 questionários de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil, que indagavam acerca de métodos diagnósticos e sinais e sintomas apresentados pelos indivíduos no momento da descoberta da DC. Após avaliação, constatou-se que 88,9% dos pacientes cursaram com a forma clássica da doença celíaca, enquanto 11,1% cursaram com a forma não clássica. Apesar de a forma clássica continuar sendo mais comum, segundo os autores, houve aumento da proporção da forma não clássica em comparação com registros da década de 1980.

Logo, por conta do crescente número de sinais e sintomas que dificultam sua identificação, especialmente, em adolescentes e adultos, a DC deve ser lembrada mesmo quando não estão presentes os sintomas clássicos<sup>27,31</sup>. A heterogeneidade da doença celíaca deve ser reconhecida, com a forma clássica intestinal sendo incluída como apenas uma das suas apresentações fenotípicas.

Por isso, apresentações extraintestinais passaram a ser atribuídas como consequências da enteropatia, incluindo manifestações endócrinas<sup>32</sup>. É sabido que até metade dos pacientes cursa com apresentações sistêmicas<sup>33</sup>.

O primeiro passo para diagnosticar a doença

celíaca é a investigação laboratorial dos anticorpos de transglutaminase tissular ou endomisial. Apesar de não confirmarem a DC, tais testes funcionam como ferramentas de triagem. Se beneficiam da solicitação dos anticorpos os indivíduos: (1) com sinais ou sintomas das formas clássicas da DC; (2) de risco, entre os quais a prevalência de DC é esperada como consideravelmente maior do que a população geral – parentes de 1º grau de pacientes com DC; (3) com achados não clássicos da DC, como anemia ferropriva refratária à reposição de ferro oral, redução da densidade mineral óssea, atraso puberal ou baixa estatura sem causa aparente, entre outros; (4) portadores de doenças autoimunes, como diabetes melito dependente de insulina, tireoidite autoimune, deficiência seletiva de IgA, síndrome de Sjögren, colestase autoimune, miocardite autoimune, síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome de Williams, infertilidade, história de aborto espontâneo e/ou dermatite herpetiforme<sup>34</sup>.

A partir desse ponto, o diagnóstico da doença celíaca consiste em dois critérios adotados sequencialmente. O primeiro critério é a alteração histopatológica típica na biopsia de porção proximal do intestino delgado, antes do tratamento. Em seguida, com a dieta livre de glúten, a regressão das alterações na biopsia deve acontecer. A única terapia para essa desordem é abolir da dieta os cereais citados, capaz de reverter grande parte das alterações aqui apontadas<sup>29</sup>.

Um dado preocupante: 19% dos 289 brasileiros investigados não realizou biopsia para diagnóstico da DC, o que sinaliza a necessidade de esclarecer a população médica de que o estudo histopatológico do intestino delgado é um critério imprescindível para o diagnóstico de doença celíaca<sup>30</sup>. Não foram encontrados estudos mais recentes com enfoque semelhante em brasileiros celíacos.

A biopsia só poderá ser descartada em duas situações: caso os anticorpos antitransglutaminase no momento da triagem forem 10 vezes maiores do que o limite superior de referência, com pesquisa de HLA e anti-endomisial também positivas; ou caso haja melhora clínica significativa após restrição do consumo de glúten, com resolução da diarreia e ganho de peso (nas situações de difícil acesso ao estudo histopatológico)<sup>35</sup>.

De qualquer forma, o diagnóstico precoce e tratamento da DC são imprescindíveis, e o atraso pode trazer complicações. Existe forte associação da doença com neoplasias, por exemplo. O maior risco é representado pelo linfoma não Hodgkin, mas o adenocarcinoma de intestino delgado, o carcinoma de cólon, o linfoma de Hodgkin e o carcinoma de estômago são algumas outras malignidades encontradas. Quanto mais tarde é feito o diagnóstico da doença celíaca, maior é o risco de cânceres, visto que o tempo de exposição ao glúten é proporcionalmente maior, com maior tempo e intensidade da agressão ao epitélio intestinal<sup>2</sup>. Essa informação fortalece ainda mais a importância da identificação precoce da DC.

Grande parte dos celíacos permanecem sem diagnóstico e aumentam os riscos de complicações<sup>36</sup>. Além das neoplasias (e das condições autoimunes aprofundadas a seguir), existem outras afecções comuns na evolução clínica dos celíacos, especialmente naqueles que não são diagnosticados (ou que não adotam a dieta isenta de glúten). Dentre elas, podemos citar: a doença de Crohn, sendo ambas as doenças associadas ao aumento da resposta Th1 e inflamação crônica, embora os pacientes com Crohn possuam bem menos associação com genes HLA<sup>37</sup>; a hepatite B, visto que pacientes com haplótipos HLA, como os celíacos, tendem a ser irresponsivos à vacinação contra essa doença por mecanismos genéticos ainda sob investigação<sup>38</sup>; e as deficiências de cálcio, cobre, folato e zinco, dada a importância absorptiva do intestino delgado<sup>39</sup>.

### **Etiologia e epidemiologia da associação entre o hipotireoidismo e a doença celíaca**

O hipotireoidismo ocorre em 5%-15% dos pacientes com doença celíaca, risco quatro vezes maior do que nos pacientes de grupos controle. A doença celíaca, por sua vez, ocorre em 2%-5% dos pacientes com diagnóstico de tireoidite autoimune, também mais prevalente do que nos grupos controle. Sugere-se que pacientes com tireoidites autoimunes deveriam ser investigados para doença celíaca e vice-versa, mas a patogênese dessa associação ainda é incerta e requer aprofundamentos<sup>40</sup>.

A ligação das duas doenças pode ser atribuída às razões genéticas, especialmente pelo encontro de haplótipos do HLA nas duas condições. A conexão entre ambas também pode ser explicada pela hipótese de que a tireoide e o intestino delgado compartilham a mesma origem embriológica, o intestino faríngeo, facilitando, portanto, doenças simultâneas. Além disso, a alteração da permeabilidade intestinal decorrente da doença celíaca pode explicar a circulação de diversos antígenos no corpo que passam a reagir com tecidos como a tireoide<sup>41</sup>.

É necessário suspeitar em todos os pacientes com doença celíaca e/ou endocrinopatias autoimunes da existência ou do desenvolvimento futuro de outras doenças autoimunes<sup>5</sup>. Em coorte<sup>21</sup> que avaliou o risco de outras doenças autoimunes em parentes de 1º grau e cônjuges de um celíaco, houve maior prevalência dessas tanto em parentes de 1º grau quanto nos cônjuges, comprovando a mistura de fatores genéticos e ambientais em sua etiologia. O hipotireoidismo foi uma das doenças descritas, o que reforça a necessidade de examinar a combinação.

Estudar indivíduos com doenças autoimunes ou aqueles que, do ponto de vista genético, possuem uma alta chance de desenvolvê-las é uma das formas de atuar na sua prevenção. Visto que tais condições podem coexistir de forma subclínicas por muitos anos, autores sugerem como estratégia a avaliação de recém-nascidos com altas chances de desenvolverem a doença celíaca, como filhos de

pais portadores da DC, recomendando estudos prospectivos que permitam o maior controle de variáveis para análise a longo prazo do desenvolvimento das patologias<sup>42,6</sup>.

Polimorfismos de vários genes da resposta imune se sobrepõem para gerar a suscetibilidade para a doença celíaca e doenças autoimunes glandulares, estando o hipotireoidismo aqui incluso. A DC deve ser rastreada em pacientes com doenças autoimunes da tireoide, da mesma forma que esses pacientes deveriam ser rastreados para a doença celíaca<sup>43</sup>.

### **Hipotireoidismo refratário em celíacos**

É necessário manter-se atento para o desenvolvimento de outras doenças autoimunes em pacientes que já foram diagnosticados com uma delas. Além da maior predisposição, é sabido que a terapêutica dessas doenças é altamente influenciada pela concomitância de patologias<sup>29,44</sup>. Essa é uma das principais consequências da coexistência das duas doenças para o hipotireoidismo. O intestino proximal, tipicamente danificado na doença celíaca, é o sítio de maior absorção da levotiroxina. Sabe-se que 62%-82% da levotiroxina administrada é absorvida. Possíveis razões para a incompleta absorção incluem os diferentes efeitos do hipotireoidismo, interações medicamentosas e alimentares, características individuais (idade e índice de massa corporal), bioequivalência entre formulações e doenças concomitantes. A DC é apontada como uma dessas razões, requerendo níveis mais elevados de levotiroxina<sup>45,46</sup>.

Os mecanismos pelos quais a DC afeta a absorção do T4 são decorrentes da redução progressiva da superfície intestinal, com encurtamento e apagamento das vilosidades intestinais, devido à apoptose de enterócitos e inadequada regeneração celular nas criptas; e infiltração linfocitária intensa. Os pacientes celíacos têm ainda um aumento da permeabilidade intestinal, alteração no tempo do trânsito gastrointestinal e mudanças no pH luminal. Esvaziamento gástrico retardado também foi descrito, bem como crescimento aumentado de bactérias no intestino delgado, todos fatores implicados na alteração absorptiva do T4<sup>14</sup>.

Além disso, ocorre perda de proteínas e enzimas na borda em escova, prejudicando a absorção de diversos nutrientes. Por isso, pode existir concomitância com a intolerância à lactose em celíacos. A intolerância à lactose é causada pela diminuição da atividade da lactase, enzima responsável pela hidrólise desse açúcar. A condição é dita secundária quando causada pela destruição da mucosa do intestino delgado, como ocorre na doença celíaca. Caso a hidrólise do carboidrato não ocorra de forma adequada, o composto se acumula e exerce efeito osmótico no lúmen intestinal, o que também pode diminuir a absorção do T4 e aumentar a motilidade intestinal, reduzindo ainda mais a exposição do hormônio à superfície absorptiva. A intolerância à lactose também se associa com supercrescimento bacteriano, o que influencia na reciclagem via circulação

enteropática do T4<sup>9,47</sup>.

Assim, pacientes com hipotireoidismo e DC precisam de maiores doses do hormônio do que aqueles com hipotireoidismo isoladamente. Pacientes com hipotireoidismo e doença celíaca em tratamento requerem vigilância e ajuste das doses mais constantes. A falha em acompanhar esses pacientes pode resultar até mesmo em hipertireoidismo por sobredosagem<sup>48</sup>.

A prevalência da doença celíaca em pacientes com hipotireoidismo e os benefícios da detecção precoce da enteropatia nesses indivíduos devem ser avaliados para a recomendação do rastreamento. Pacientes com hipotireoidismo que requerem maiores doses para manutenção do estado eutireoidiano podem representar uma população indicada para pesquisa. Na presença de inchaço abdominal e dor, diarreia crônica e/ou anemia ferropriva refratária, em pacientes com hipotireoidismo refratário, deve haver grande suspeição de DC<sup>49</sup>.

Detectar e tratar a doença celíaca em pacientes com hipotireoidismo é, possivelmente, chave para o tratamento com a levotiroxina, além de evitar os sintomas e complicações da enteropatia não tratada. Porém, embora o rastreamento para doença celíaca possa ser útil para ampliar a efetividade do tratamento com T4 nos pacientes com tireoidite, o custo-benefício do processo ainda requer estudos<sup>50,51</sup>.

Há a chance de reduzir as doses do medicamento após o início da dieta isenta de glúten. Um estudo retrospectivo americano<sup>52</sup> avaliou indivíduos acometidos pela doença celíaca e hipotireoidismo, contrapondo-os ao grupo controle, com hipotireoidismo apenas. Os casos incluídos nesse trabalho requeriam doses de pelo menos 1,5µg/kg para manter o estado de eutireoidismo, postulando-se que aqueles pacientes com dosagens iguais ou maiores do que essa deveriam realizar a sorologia para doença celíaca. As doses de levotiroxina necessárias para manter a normalidade da função tireoidiana em pacientes com doença celíaca não tratada e hipotireoidismo são maiores do que aquelas necessárias para pacientes que não portam a DC. Ademais, ponto relevante é que a dose requerida do hormônio sintético diminui após o tratamento dietético nos pacientes celíacos, possivelmente pela reversão da má absorção do medicamento.

Por sua vez, Virili et al.<sup>53</sup> avaliaram 35 pacientes com hipotireoidismo e doença celíaca de manifestação atípica. Desses, 21 receberam a mesma dosagem de T4 e foram avaliados quanto à capacidade de atingir o alvo de TSH antes e durante a dieta isenta de glúten, e 14 celíacos não modificaram os hábitos alimentares. Eles foram contrapostos com um grupo de 68 pacientes com hipotireoidismo isolado, sem evidência de enteropatia celíaca. Os três grupos alcançaram o alvo de TSH. Contudo, os dois grupos de celíacos precisaram de mais tempo para tal, e aqueles que não adotaram a dieta isenta de glúten precisaram de dosagens elevadas em quase 50% de T4.

Assim, o estudo reforçou a maior necessidade de T4 em pacientes celíacos, especialmente na ausência da isenção do glúten da dieta.

### **Outras implicações da simultaneidade da doença celíaca e hipotireoidismo**

A alta prevalência da tireoidite autoimune em adultos pode tornar o reconhecimento da doença celíaca mais difícil. Isso porque a gravidade da diarreia ou da perda de peso, alguns dos sintomas clássicos previamente citados da enteropatia celíaca, é limitada pela redução da ação dos hormônios tireoidianos, o que causa, em contrapartida, aumento do tempo de trânsito intestinal, retenção de fluidos, mixedema e consequente ganho de peso<sup>31</sup>.

Pacientes com os clássicos achados de perda de peso, diarreia crônica e má absorção representam uma proporção decrescente na população total de celíacos, endossando o caráter heterogêneo e que requer constantes atualizações acerca da doença. O quadro das duas doenças aglutinadas mostra-se, como dito, ainda mais excêntrico. Considerando que quanto mais atípica a apresentação da doença celíaca, mais tardiamente o diagnóstico tende a ser dado<sup>54</sup>, é fundamental conhecer as diversas manifestações clínicas da associação entre doença celíaca e hipotireoidismo para a sua identificação precoce<sup>55</sup>.

Por volta de 60% dos pacientes celíacos não são diagnosticados, e não adotam uma dieta isenta de glúten. A dieta isenta de glúten tem efeitos órgão-específico na tireoide de pacientes celíacos, embora limitados. Além da dose do T4 exógeno poder ser reduzida, como dito, há recuperação clínica ou subclínica da função tireoidiana, em alguns casos, após a isenção do glúten<sup>44,56,57</sup>.

Um estudo multicêntrico italiano<sup>57</sup> avaliou 128 pacientes celíacos recém diagnosticados após 1 ano de dieta isenta de glúten. No momento do diagnóstico da DC, foram realizadas medidas de TSH, T3 livre, T4 livre e tireoperoxidase, que mostraram que 91 deles possuíam função tireoidiana normal e 37 cursavam com alguma alteração, clínica ou subclínica, da glândula. A biopsia intestinal foi repetida após 1 ano em 75 dos 128 pacientes (58,6%) e apontou recuperação da mucosa intestinal em 43 deles (57,3%), ou permanência parcial ou total da atrofia da mucosa em 32 (42,7%). O trabalho enfatiza a melhora da função tireoidiana em celíacos após a retirada do glúten. Na maioria dos pacientes que seguiram a dieta estritamente, o que fora comprovado pela biopsia intestinal com recuperação de mucosa, houve normalização das alterações tireoidianas. Entretanto, 25% dos pacientes com anticorpos presentes para doença em estado eutireoidiano evoluíram com hipertireoidismo subclínico ou hipotireoidismo subclínico. Nesses indivíduos, foi mostrado que a adoção da dieta foi pobre, mediante os achados da biopsia intestinal.

Em contrapartida, um estudo finlandês<sup>58</sup> separou 27 celíacos recém diagnosticados com DC (7 com

hipotireoidismo manifesto e 3 com hipotireoidismo subclínico) submetidos a 1 ano de dieta isenta de glúten, contrapondo-os a 27 indivíduos não celíacos (3 deles com hipotireoidismo). Após avaliação de volume e ecogenicidade de tireoide via ultrassonografia; anticorpos antiTPO e antitransglutaminase; bem como testes de função tireoidiana foram realizados. O volume tireoidiano diminuiu nos pacientes controle independentemente da isenção de glúten, indicando a evolução da atrofia da glândula de forma independente da dieta. Assim, o estudo não mostrou influência da adoção da dieta em mudanças clínicas – ou mesmo radiológicas – no curso da tireoidite de Hashimoto após a ausência do glúten na dieta por 1 ano.

Um bócio simétrico e indolor é o achado clínico mais frequente dos hipotireoideos. Porém, o volume da tireoide é menor em pacientes celíacos do que em grupos controle. Como a glândula tende a ser mais atrófica do que em forma de bócio nos pacientes com a junção das doenças, há aqui uma possível barreira diagnóstica do hipotireoidismo, com exame físico da tireoide inocente ou pouco alterado à palpação<sup>59</sup>.

Por fim, uma consequência pouco citada da simultaneidade das doenças, mas de extrema importância, diz respeito à qualidade de vida e percepção saúde-doença dos pacientes. Um estudo transversal<sup>60</sup> investigou celíacos sobre, dentre outras variáveis, adoção da dieta sem glúten, presença ou ausência de doenças concomitantes e solicitou que os entrevistados expusessem, numa escala de 0 a 10, sua percepção de si mesmos como “saudáveis ou doentes”. Aproximadamente 87% dos celíacos entrevistados sentiam-se saudáveis. Esse número foi influenciado pela pouca prevalência de condições associadas e pelo maior tempo de exclusão do glúten da dieta. Quanto mais condições associadas e quanto menor o tempo de tratamento da DC, menos saudáveis os indivíduos declaravam-se. Vale destacar que os pacientes com hipotireoidismo como única condição atrelada não obtiveram piores índices de bem-estar, entretanto. Contudo, quando o hipotireoidismo se somava ao diabetes, artrose, osteoporose, vitiligo, anemia, asma, osteopenia ou hipercolesterolemia, o índice caiu.

Poucos estudos científicos descreveram as implicações da doença celíaca nos sistemas de saúde, e menos ainda avaliaram esses aspectos advindos da associação entre a doença celíaca e o hipotireoidismo, sendo um tópico que ainda deve ser avaliado<sup>6</sup>.

**Participação dos autores:** *Ruana Farias Novaes* – pesquisou, elencou e revisou os artigos que compuseram a revisão. Elaborou a versão inicial e redigiu a versão final do artigo. *Lauro José Ribeiro Viana* – professor orientador do trabalho. Participou da escolha do tema, seleção de artigos e divisão dos tópicos. Revisou e contribuiu a redação final do artigo

## REFERÊNCIAS

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30703-1)
2. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessi M, Benedetto

## CONCLUSÃO

Acredita-se que aspectos genéticos e ambientais, muitos dos quais ainda desconhecidos, tornam indivíduos hipotireoideos mais propensos a desenvolverem DC, e o contrário também é verdadeiro. As doenças autoimunes podem comumente se associar e representar fatores de risco umas para as outras. Porém, o rastreamento indiscriminado dessas doenças ainda é inviável e pouco benéfico. Por isso, saber quando suspeitar clinicamente e como investigar o hipotireoidismo autoimune e/ou a DC é de extrema importância.

Nos pacientes com hipotireoidismo, a doença celíaca é, comprovadamente, uma causa de má absorção de levotiroxina. Porém, frente a um paciente que requer doses maiores de T4 para alcançar os níveis ideais de TSH, o médico deve cogitar desde má adesão ao tratamento até gestação antes de iniciar investigação específica para a DC. Saber quais pacientes com hipotireoidismo devem ser rastreados para a enteropatia é essencial.

Por sua vez, nos pacientes com doença celíaca, o hipotireoidismo deve ser suspeitado, especialmente na predominância de sintomas atípicos. A alteração na apresentação da DC, quando associada ao hipotireoidismo, já é confirmada pelos estudos. Por isso, encarar a doença celíaca não mais como causa exclusiva de sintomas do trato gastrointestinal e suscitá-la como hipótese diagnóstica, quando cabível, é basilar para o diagnóstico precoce de patologias.

Pensar na associação das duas doenças aqui descritas traz benefícios como: (1) a possível redução da dose de levotiroxina administrada em hipotireoideos, quando descoberta e tratada a doença celíaca; (2) o diagnóstico precoce de hipotireoidismo, especialmente nas clínicas não clássicas de DC; e (3) o aumento da qualidade de vida dos seus portadores e cuidadores por razões físicas, mentais, psicossociais e econômicas, diante da redução da necessidade de assistência frequente ou das complicações das doenças mediante tratamento adequado. Mais trabalhos ainda precisam ser delineados para apontar com precisão os fatores que determinam o surgimento isolado e da associação das doenças, bem como os impactos individuais, familiares e para os sistemas de saúde advindos dessa junção, especialmente em brasileiros.

- RD, Vincenzi MD. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol*. 2007;8(7):1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230x-7-8>
3. Mehrdad M, Mansour-Ghanaei F, Mohammadi F, Joukar F, Dodangeh S, Mansour-Ghanaei R. Frequency of celiac disease in patients with hypothyroidism. *Thyroid Res*.

- 2012;2012:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/201538>
4. Nijhawan S, Katiyar P, Nagaich N, Saradava V, Nijhawan M, Gupta G, Mathur A, Sharma R, Nepalia S. Prevalence of associated disorders in indian patientes with celiac disease. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32(5):330-4. doi: <https://doi.org/10.1007/s12664-013-0345-y>
  5. Kahaly GJ, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity. *Dig Dis.* 2015; 33(2):155-61. doi: <https://doi.org/10.1159/000369535>
  6. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(9):507-15. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.136>
  7. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
  8. Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, Leese GP, Dayan CM. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(4):421-33. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563216642255>
  9. Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, Virili C, Duca SCD, Brusca N, Capriello S, Gargano L, Centanni M. Systematic appraisal of lactose intolerance as a cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):1454-8. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1217>
  10. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. American association of clinical endocrinologists and american thyroid association taskforce on hypothyroidism in adults: clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract.* 2012;18(6). doi: <https://doi.org/10.4158/ep12280.gl>
  11. Lips DJ, Reisen MTV, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsortion. *Neth J Med.* 2004;62(4):114-8. PMID: 15255080
  12. Deiana L, Marini S, Mariotti S. Ingest of large amounts of papaya fruit and impaired effectiveness of levothyroxine therapy. *Endoc Pract.* 2012;18(1):98-100. doi: <https://doi.org/10.4158/ep11233.co>
  13. Centanni M, Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1787-95. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa043903>
  14. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal malabsortion of thyroxine. *Endocr Rev.* 2018;40(1):118-36.
  15. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004;351(3):241-9. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa040079>
  16. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Recent advances in thyroid hormone regulation: toward a new paradigm for optimal diagnosis and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8(364):1-8. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00364>
  17. Venneman K, Huybrechts I, Gunter MJ, Vandendaele L, Herrero R, Herck KV. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle in its natural evolution toward stomach cancer after infection: a systematic review. *Helicobacter.* 2018;23(3):1-16. doi: <https://doi.org/10.1111/hel.12483>
  18. Neumann WL, Cross E, Ruge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):529-41. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>
  19. Lobasso A, Nappi L, Barbieri L, Peirce C, Ippolito S, Arpaia D, Rossi FW, de Paulis A, Biondi B. Severe hypothyroidism due to the loss of therapeutic efficacy of L-thyroxine in a patient with esophageal complication associated with systemic sclerosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;20(8):1-4. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00241>
  20. Zubarik R, Ganguly E, Nathan M, Vecchio J. Celiac disease detection in hypothyroid patients requiring elevated thyroid supplementation: a prospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):825-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.09.011>
  21. Emilsson L, Wijmenga C, Murray JA, Ludvigsson JF. Autoimmune disease in first-degree relatives and spouses of individuals with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1271-77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.01.026>
  22. Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):294-302. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3407>
  23. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and imunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2011;29(1):493-525. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-040210-092915>
  24. Lionetti E, Catassi C. The role of enviromental factors in the development of celiac disease: what is new. *Diseases.* 2015;3(4):282-93. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases3040282>
  25. Passos MCF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(3):255-262. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201700000-31>
  26. Liu SM, Resende PVG, Bahia M, Penna FJ, Ferreira AR, Liu PMF, Neto ASA, Santos LRA, Eliazar GC, Júnior MAFA. Doença celíaca. *Rev Med Minas Gerais.* 2014;24(2):38-45. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20140037>
  27. Silva PC, Almeida PDV, Azevedo LR, Grégio AMT, Machado, MAN, Lima, AAS. Doença celíaca: revisão. *Rev Clin Pesq Odontol.* 2006;2(5):401-406. doi: <http://dx.doi.org/10.7213/aor.v2i5/6.23032>

28. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colleti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001>
29. Freeman H. Adult celiac disease and its malignant complications. *Gut Liver.* 2009;3(4):237-46. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl.2009.3.4.237>
30. Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes-Neto U. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. *J Pediatr.* 2001;77(2):131-8. doi: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572001000200014>
31. Freeman H. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(38):8472-79. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i38.8472>
32. Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion.* 2001;64(1):61-5. doi: <https://doi.org/10.1159/000048840>
33. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PHR, Hadjivassiliou M, Holdaway A, Heel DAV, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KEA, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210-28. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306578>
34. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.149 de 11 de novembro de 2015. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença celíaca. *Diário Oficial da União.* 11 nov 2015;Seção 3:2.
35. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-60. doi: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31821a23d0>
36. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PHR, Guandalini S, Hill ID, Pietzak MP, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286-92. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.3.286>
37. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. Crohn's disease and celiac disease: association or epiphenomenon? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(6):120-30. PMID: 16875046
38. Nejad MR, Rostami K, Zali MR. Hepatitis B vaccination reliability in celiac disease. *Hepat Mon.* 2011;11(8):597-8. doi: <https://doi.org/10.5812/kowsar.1735143x.761>
39. Lohdi MU, Stamman T, Kuzel AR, Syed IA, Ishtiaq R, Rahim M. Celiac disease and concomitant conditions: a case-based review. *Cureus.* 2018;10(2):1-12. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.2143>
40. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, Flodman P, Zone JJ. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun.* 2008;31(2):160-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2008.06.001>
41. Zhao Z, Zou J, Zhao L, Cheng Y, Hanqing C, Li M, Liu E, Yu L, Liu Y. Celiac disease autoimmunity in patients with autoimmune diabetes and thyroid disease among chinese population. *Plos one.* 2016;11(7):1-8. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157510>
42. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endoc Rev.* 2002;23(4):464-83. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2001-0035>
43. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and autoimmunity – the genetic link. *Autoimmun Rev.* 2018;17(12):1169-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.013>
44. Harpreet S, Deepak J, Kiran B. Multiple autoimmune syndrome with celiac disease. *Reumatologia.* 2016;54(6):326-9. doi: <https://doi.org/10.5114/reum.2016.64911>
45. Jiskra J, Limanova Z, Vanickova Z, Kocna P. IgA and IgG anti-gliadin, IgA anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res.* 2003;52(1):79-88. Available from: [http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/52/52\\_79.pdf](http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/52/52_79.pdf)
46. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):781-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.006>
47. Bayless TM, Brown E, Paige DM. Lactase non-persistence and lactose intolerance. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(5):1-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0558-9>
48. Ward LS. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. *Arch Endocrin Metab.* 2010;54(5):435-42. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000500002>
49. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31796-8)
50. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184-92. doi: <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.738>
51. Hadith M, Boer HD, Meijer JWR, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, Peña AS, Stehouwer CDA, Mulder CJJ. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.*

- 2007;13(11):1715-22. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i11.1715>
52. Collins D, Wilcox R, Nathan M, Zubarik R. Celiac disease and hypothyroidism. *Am J Med.* 2012;125:278-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.003>
53. Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Duca SCD, Mercuri V, Picarelli A, Gargiulo P, Gargano L, Centanni M. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):419-22. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1851>
54. Williamson D, Marsh MN. Celiac disease. *Mol Biotechnol.* 2002;22(3):293-9. doi: <https://doi.org/10.1385/mb:22:3:293>
55. Goddard CJR, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *J Postgrad Med.* 2006;82(973):705-12. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.048876>
56. Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, Lucantoni F, Mennini M, Luparia RPL, Panimolle F, Mastrogiorgio G, Pietropaoli N, Magliocca FM, Bonamico M. The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(4):416-21. doi: <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31827b7f64>
57. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P. Prevalence of thyroid disorder in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):751-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03617.x>
58. Metso S, Hyytia-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, Taurio J, Collin P. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(1):43-8. doi: <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.639084>
59. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2001;46(12):2631-5. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1012754824553>
60. Rua EC, Villar MTG, Wright RA, Gomez CL. Associated or concomitant diseases influence significantly the health-sickness concept in celiacs. *Open J Epidemiol.* 2017;7(2):139-58. doi: <https://doi.org/10.4236/ojepi.2017.72013>

Recebido: 09.10.2020

Aceito: 19.05.2022