

U. PORTO



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Efeito da dieta sem glúten nos níveis séricos de colesterol HDL em crianças
e adolescentes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 e Doença celíaca**

**Effect of gluten-free diet on serum HDL cholesterol levels in children and
adolescents with Type 1 Diabetes *Mellitus* and Celiac Disease**

Shámila Faruk Ismael

Orientada por:

Dra. Carla Alexandra da Costa e Vasconcelos

Centro Hospitalar de São João, E.P.E

Trabalho de investigação

1º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2017

Dedicatória

Dedico este trabalho às duas grandes mulheres da minha vida.

A minha doce avó paterna, que transbordava amor, por todo apoio e força. Ainda me lembro da nossa última conversa, que, como se soubesse que seria os últimos momentos comigo, deu-me força para seguir este meu sonho, mesmo sabendo que para tal, precisaria de estar à milhares de quilómetros de distância.

A minha carinhosa avó materna, que infelizmente partiu no final do meu estágio. Não tive a oportunidade de despedir-me, mas lembrar-me-ei para sempre do seu acolhedor sorriso, dos abraços e beijinhos que roubava, e do seu jeito especial de ser.

As saudades não diminuem, continua sempre uma tristeza marcada pelo vazio deixado pela ausência física, porém, permanece na memória todos os momentos que passei com elas e tudo que aprendi. Espero um dia ser, um pouco que seja, de tudo que elas eram.

RESUMO

As doenças autoimunes são um conjunto de patologias que resultam numa resposta imune contra antígenos específicos em indivíduos predispostos geneticamente, podendo ocorrer mais de uma doença deste grupo de patologias, num mesmo indivíduo. Os doentes com DM1 têm um risco acrescido de desenvolver a DC pela comum presença dos alelos HLA DQ2 e/ou HLA DQ8 e, segundo estudos mais recentes, pelo efeito causado pela ingestão de alimentos com glúten na microbiota humana, associado a um processo inflamatório com redução do c-HDL. Neste contexto, pretende-se verificar qual o efeito da DIG nos níveis séricos de c-HDL em crianças e adolescentes com ambas patologias, bem como de outras comorbilidades associadas. Para isso, foram recolhidos parâmetros bioquímicos de todas as crianças e adolescentes, seguidas em consulta no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de São João, com diagnóstico confirmado tanto de DM1 como de DC, antes e após o início da DIG. Os resultados demonstraram uma melhoria no perfil glicémico com a exclusão do glúten da dieta, porém, não foram encontradas, com significado estatístico, alterações associadas às comorbilidades de ambas patologias.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* tipo 1, Doença Celíaca, Dieta Isenta em Glúten, Colesterol-HDL

ABSTRACT

Autoimmune diseases are a set of pathologies that result in an immune response against specific antigens in genetically predisposed individuals, more than one disease from this group of pathologies may occur in the same individual. Patients with Type 1 Diabetes *Mellitus* have an increased risk of developing Celiac Disease due to the common presence of HLA DQ2 and / or HLA DQ8 alleles and according to more recent studies, by the effect of the ingestion of gluten-containing foods on the human microbiota, associated with an inflammatory process that results in the reduction of HDL cholesterol. In this context, we intend to verify the effect of gluten-free diet in serum levels of HDL cholesterol in children and adolescents with both pathologies as well as in the comorbidities associated. For this, we collected the biochemical parameters of all the children and adolescents followed in Pediatric Service of the Centro Hospitalar de São João with a confirmed diagnosis of Type 1 Diabetes *Mellitus* and Celiac Disease, before and after the start of the gluten-free diet. The results showed an improvement in the glycemic profile with the exclusion of gluten from the diet, however, it was not found, with statistical significance, changes associated with the comorbidities of both pathologies.

Key words: Type 1 Diabetes *Mellitus*, Celiac Disease, Gluten-Free Diet, HDL-cholesterol

ÍNDICE

Resumo.....	ii
Abstract.....	iii
Introdução.....	1
Objetivos.....	5
Metodologia.....	5
Análise estatística.....	6
Resultados.....	7
Discussão.....	10
Conclusão.....	14
Referências Bibliográficas.....	15
anexos.....	19

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Valores de referência de parâmetros bioquímicos para idade pediátrica	6
Tabela II. Teste <i>t-student</i> para amostras emparelhadas.....	8
Tabela III. Teste de <i>Wilcoxon</i>	9
Tabela IV. Coeficiente de correlação de <i>Pearson</i>	10
Tabela V. Coeficiente de correlação de <i>Spearman</i>	10

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico I. Relação ente iDM1 e HbA1C.....	9
---	---

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes são um conjunto de diferentes patologias caracterizadas por desencadear resposta imune contra antígenos específicos em indivíduos predispostos geneticamente, sendo normalmente diagnosticadas em idade pediátrica^(1, 2). Múltiplos genes estão associados a esta autoimunidade, sendo os mais comuns relacionados com os antígenos leucocitários humanos (HLA) como os alelos HLA DQ2 e/ou DQ8, que estão presentes em indivíduos com predisposição para a Diabetes *Mellitus* tipo 1 imunomediada^(1, 3, 4).

A Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) é caracterizada pela destruição progressiva das células β do pâncreas e, consoante a etiologia, pode ser de diferentes tipos: tipo 1A quando a destruição é imunomediada, o que leva à deficiência absoluta de insulina endógena ou tipo 1B ou idiopática, de causa desconhecida e menos frequente, apresentando graus diferentes de deficiência de insulina entre episódios esporádicos de cetoacidose^(2, 5, 6). Quanto à sintomatologia, normalmente os primeiros sintomas, como a cetoacidose, a poliúria, a polidipsia, a polifagia, a perda de peso e a hiperglicemia, surgem em idade pediátrica e o diagnóstico é confirmado quando a hemoglobina glicada (HbA1C) é igual ou superior a 6,5% ou a glicemia em jejum é superior a 7 mmol /L (126 mg / dL) ou a glicose plasmática de 2 horas durante a prova de tolerância oral à glicose (PTOG) é igual ou superior a 11, 1 mmol/L (200 mg / dL) ou a glicemia em qualquer altura do dia é igual ou superior a 11, 1 mmol /L (200 mg / dL), em indivíduos com sintomas ou crises de hiperglicemia^(2, 5, 7, 8).

A ocorrência da DM1 em crianças aumenta o risco do desenvolvimento de outras doenças autoimunes, como tiroidite de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo e doença celíaca (DC), por estarem também associadas a autoanticorpos de órgãos

específicos^(9, 10). Na DC em particular, pela presença comum dos alelos HLA DQ2 e/ou HLA DQ8, a sua associação com a DM1 está bem documentada em indivíduos jovens, sendo estimada uma prevalência de 1,4% a 19,7%^(8, 11).

A DC, normalmente tem um diagnóstico posterior ao da DM1 e é caracterizada por ser uma enteropatia crónica imunomediada desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos predispostos geneticamente, o que produz uma resposta exacerbada do sistema imunitário e resulta na inflamação e atrofia das microvilosidades intestinais^(8, 12-15). Esta doença manifesta-se de forma distinta na população, podendo também apresentar-se de forma assintomática. Quando sintomática, pode manifestar-se com sintomas clássicos resultantes de mal absorção de nutrientes, como a perda de peso e a diarreia crónica, ou com sintomas não clássicos e mais frequentes, como síndrome do cólon irritável, dor abdominal, anemia e trânsito intestinal alterado⁽¹⁴⁾. Quanto ao diagnóstico, os indivíduos com a presença de anticorpos anti-endomísio específicos (anti-EmAs: Anti endomysial antibodies) e níveis de anticorpos IgG e IgA anti-transglutaminase tecidular (anti-tTG: Anti tissue transglutaminase) e/ou anticorpos anti-gliadina desamidados (anti-DGP: Anti deamidated gliadin peptide) acima do normal, apresentam um risco mais elevado, porém, apenas a biópsia duodenal confirma o diagnóstico e, se os doentes apresentarem serologia positiva para DC, mas o resultado da biópsia for normal, deverá ser feita uma nova biópsia na região jejunal do intestino. Atualmente, a ESPGHAN (Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica) propôs um novo guia de diagnóstico para as crianças sintomáticas com o objetivo de prevenir a realização de biópsias para confirmação do diagnóstico. Este novo guia aplicar-se-á quando o valor de anticorpos anti-tTG (Atc's anti-tTG) for em 10 vezes superior ao nível normal máximo, quando os anticorpos anti-EmAs

(Atc's anti-EmAs) forem positivos numa amostra de sangue diferente, e os haplótipos HLA DQ2 e/ou DQ8 forem também positivos^(16, 17).

Como já foi descrito, o desenvolvimento da DM1 e DC está relacionado com fatores genéticos, embora estes não são suficientes para desencadear estas patologias. Os fatores ambientais também intervêm neste processo, seja na resposta autoimune inicial, seja na modificação do desenvolvimento destas doenças em diferentes pontos, ao longo da sua história natural. Os fatores ambientais em causa ainda não estão bem esclarecidos, mas o que parece ter mais relevância é a alimentação⁽¹⁸⁾. No caso da DC, o fator alimentar em causa é o glúten, que é uma mistura de proteínas encontrada em cereais como o trigo, o centeio, a cevada e a aveia por contaminação, e inclui sequências de peptídeos que têm a capacidade de induzir resposta imunológica na presença dos alelos de HLA já referidos^(15, 19, 20). O único tratamento conhecido para esta patologia, como forma de reduzir os sintomas gastrointestinais e prevenir o aparecimento de complicações, é o cumprimento de uma dieta isenta em glúten (DIG). Além disso, foi também verificado que o glúten poderá ter um papel central na modulação do sistema imunitário, tendo um efeito direto nas células β pancreáticas e, por esse motivo, é um fator ambiental comum entre a DM1 e a DC^(8, 21, 22). Sabe-se também que o glúten afeta a microbiota intestinal, uma vez que uma dieta com a presença de glúten resulta no processo de disbiose, aumentando a abundância do género de bactérias *Bacteroides*, o que faz com que, durante a fermentação do lactato, ocorra a produção de ácidos gordos de cadeia curta que comprometem a síntese de mucina e aumentam a permeabilidade paracelular. Este aumento da permeabilidade intestinal é verificado tanto em indivíduos com DC como em

doentes com DM1 e é um fenómeno que resulta num processo inflamatório, na redução da sensibilidade à insulina e no aumento da autoimunidade^(3, 23, 24).

O processo inflamatório, por sua vez, reduz os níveis de colesterol HDL (c-HDL) e a sua capacidade de participar no transporte reverso de colesterol, bem como na proteção contra a oxidação do colesterol LDL (c-LDL)^(25, 26). A redução sérica do c-HDL tem sido verificada em indivíduos com DM1 e em doentes com DC antes do início da DIG^(27, 28). Quando os indivíduos apresentam ambas as patologias, os níveis de c-HDL são ainda menores, o que, acompanhado de uma elevada concentração sérica de colesterol total (c-total), é comprovadamente, um dos principais marcadores da doença cardiovascular, designada como a principal causa de morte em doentes com DM1 e importante causa de morbilidade em doentes com a DC^(27, 29-31). Deste modo, a exclusão do glúten da dieta aumenta o nível sérico de c-HDL em indivíduos com DM1 e DC e, além disso, melhora também o controlo glicémico, reduz a HbA1C e reduz a prevalência da retinopatia e nefropatia, que são importantes causas de morbilidade e mortalidade em indivíduos com DM1^(9, 27, 32-35).

Neste âmbito, realizou-se o presente estudo para avaliar se a DIG provoca o aumento dos níveis séricos de c-HDL em crianças e adolescentes com DM1 e DC, uma vez que estas patologias são diagnosticadas normalmente nesta fase de crescimento, e que, segundo a bibliografia, terá implicações na prevenção das diversas comorbilidades associadas a ambas patologias.

OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho foi descrever a relação patológica entre a DM1 e a DC e, desta forma, como objetivos específicos, avaliar o efeito da DIG na evolução da DM1 em crianças e adolescentes com diagnóstico de DC, analisar o efeito da DIG no perfil lipídico de crianças e adolescentes com DM1 e DC e identificar a possibilidade de influência precoce da DIG na prevenção das comorbilidades associadas à DM1.

METODOLOGIA

O presente estudo é um estudo observacional de coorte retrospectiva, tendo sido realizado no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de São João. Neste Centro Hospitalar foram identificados 14 doentes com DM1 e diagnóstico confirmado de DC, sendo esta a população em estudo. Todos os indivíduos com ambas patologias foram incluídos no estudo, tendo sido recolhidos, a partir do processo clínico digital, os dados pessoais necessários, nomeadamente, sexo, idade atual (iA), idade de diagnóstico da DM1 (iDM1) e idade de diagnóstico da DC (iDC). Além destes, foram também recolhidos parâmetros bioquímicos de interesse, como, Atc's anti-tTG, anticorpos anti-DGP (Atc's anti-DGP), HbA1C, c-total, c-HDL, c-LDL, triglicerídeos (Trig), microalbuminúria (Microalb) e ureia em dois períodos distintos: o primeiro com relação à data mais próxima do diagnóstico confirmado da DC e antes do início da DIG; e o segundo, com relação à data das análises mais recentes após o início da DIG. Os parâmetros bioquímicos foram comparados com os valores de referência para a idade pediátrica (Tabela nº 1), objetivando identificar se encontravam dentro do intervalo ideal.

Tabela I. Valores de referência de parâmetros bioquímicos para idade pediátrica

Parâmetros bioquímicos	Valores de referência
HbA1C	<6,5% ⁽⁷⁾
Atc´s anti-DGP	<7U/ml ⁽³⁶⁾
Atc´s anti-tTG	<7U/ml ⁽³⁶⁾
c-total	<170mg/dl ⁽³⁷⁾
c-HDL	>45mg/dl ⁽³⁷⁾
c-LDL	<110mg/dl ⁽³⁷⁾
Trig	0-9Anos: <75mg/dl ⁽³⁷⁾ 10-19Anos: <90mg/dl ⁽³⁷⁾
Microalb	<32mg/l ⁽³⁸⁾
Ureia	10-20mg/dl ⁽³⁹⁾

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A partir dos dados recolhidos, foi realizada uma análise dos mesmos recorrendo ao programa estatístico –SPSS®, versão 24. Inicialmente foi feita a análise descritiva das variáveis quantitativas (iA, iDM1, iDC, Atc´s anti-tTG, Atc´s anti-DGP, HbA1C, c-total, c-HDL, c-LDL, Trig, Microalb e ureia), obtendo os resultados para as medidas de tendência central (média e mediana), frequências absolutas e medidas de dispersão (desvio padrão, variância, valor máximo e mínimo). De seguida foi testada a normalidade de cada variável a partir do teste *Shapiro-Wilk* (utilizado para tamanho populacionais inferiores a 30), identificando assim as variáveis com distribuição normal e não normal. Para as variáveis com distribuição normal, foram usados testes paramétricos, mais especificamente o teste *T-Student* para testar as hipóteses e o coeficiente de correlação de *Pearson* para testar as correlações. Para as variáveis que apresentavam distribuição não normal, e para relacionar variáveis de distribuição normal com variáveis de distribuição não normal, foram usados testes não paramétricos: o teste de *Wilcoxon* para testar as hipóteses e o coeficiente de correlação de *Spearman* para testar as correlações.

RESULTADOS

Das 14 crianças/adolescentes avaliados, 8 são do sexo feminino (57,1%) e 6 do sexo masculino (42,9%), sendo que, a idade média atual do grupo populacional em estudo é de 12 anos, com idade mínima de 2 anos e máxima de 17 anos. De uma forma geral, com exceção de dois dos doentes avaliados, o diagnóstico da DM1 precede o da DC, e para quantificar o período de tempo entre os dois diagnósticos, foi criada uma nova variável (TDM1-DC) cuja média é de 2,71 anos.

Em todos os participantes do estudo, foi possível obter resultados dos Atc's anti-tTG próximo ao diagnóstico da DC (Atc's anti-tTG-1) e 13 participantes foram avaliados para Atc's anti-tTG em análises mais recentes (Atc's anti-tTG-2), sendo o valor máximo de 6827U/ml e 220U/ml, respetivamente. Para os valores Atc's anti-DGP, 8 foram avaliados próximo ao diagnóstico da DC (Atc's anti-DGP-1) com valor máximo de 256U/ml e 4 em avaliações recentes (Atc's anti-DGP-2) com um valor máximo de 8,5U/ml. Quanto ao valor de HbA1C próximo ao diagnóstico da DC (HbA1C-1), a mediana para os 12 doentes avaliados é superior a 6,5%, tendo um valor de 8,8%. Nas análises mais recentes (HbA1C-2), obteve-se resultados de 13 participantes com uma mediana ligeiramente inferior- 8,1%.

A média dos valores séricos referentes ao perfil lipídico dos doentes avaliados logo após o diagnóstico confirmado da DC (c-total-1, c-HDL-1, c-LDL-1, Trig-1) encontra-se dentro do intervalo de referência para crianças e adolescentes e nas análises mais recentes (c-total-2, c-HDL-2, c-LDL-2, Trig-2) os três primeiros parâmetros reduziram, mas o valor de Trig aumentou de 63,2 para 70,82mg/dl. No que concerne à função renal, as análises logo após o diagnóstico da DC (Microalb-1, Ureia-1) e as análises mais recentes (Microalb-2, Ureia-2) apresentam valores

dentro do intervalo de referência para a idade em questão, com um aumento dos valores da Microalb e uma diminuição dos valores da Ureia (Anexo 1).

O teste de normalidade identificou as variáveis iA, iDM1, iDC, TDM1-DC, Atc's anti-DGP-2, HbA1C-1, HbA1C-2, c-total-1, c-total-2, c-HDL-1, c-HDL-2, c-LDL-1, cLDL-2, Trig-1, Trig-2, Ureia-1 e Ureia-2 como tendo distribuição normal e as variáveis Atc's anti-tTG-1, Atc's anti-tTG-2, Atc's anti-DGP-1, Microalb-1 e Microalb-2 como tendo distribuição não normal.

Para as variáveis HbA1C-1 e 2, c-total-1 e 2, c-HDL-1 e 2, c-LDL-1 e 2 e Trig-1 e 2, foi aplicado o teste *t-student* para amostras emparelhadas, tendo revelado existência de diferenças estaticamente significativas entre a HbA1C-1 e HbA1C-2, com médias de 8,86% e 8,32%, respetivamente. Para as restantes variáveis não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (Tabela nº2).

Tabela II. Teste t-student para amostras emparelhadas (significado estatístico com $p < 0,05$)

Variáveis	Média	Varição da média	Desvio padrão	P
HbA1C-1 e HbA1C-2	0,809	8,9818-8,1727	1,148	0,042
c-total-1 e c-total-2	10,100	170,40-160,30	16,183	0,080
c-HDL-1 e c-HDL-2	-0,500	54,40-54,90	10,341	0,882
c-LDL-1 & c-LDL-2	9,333	104,00-94,67	14,036	0,081
Trig-1 e Trig-2	1,333	64,00-62,67	16,240	0,812
Ureia-1 e Ureia-2	1,000	28,67-27,67	6,120	0,583

Quanto às variáveis Atc's anti-tTG-1 e 2, Atc's anti-DGP-1 e 2 e Microalb-1 e 2, foi aplicado o teste de *Wilcoxon* que revelou diferenças estatisticamente significativas entre os Atc's anti-tTG-1 e os Atc's anti-tTG-2 ($p=0,009$), sendo possível observar, pelo quartil 50 destas variáveis, em que os Atc's anti-tTG passam de 60U/ml antes do diagnóstico de DC para 6,9U/ml (Tabela nº3).

Tabela III. Teste de Wilcoxon (significado estatístico com $p < 0,05$)

	Act's anti-tTG 1 e Act's anti-tTG2	Act's anti-DGP-1 e Act's anti-DGP-2	Microalb-1 e Microalb-2
Z (Score padronizado)	-2,621	-1,414	-0,420
p	0,009	0,157	0,674

Através da correlação de *pearson*, foi identificado que os doentes com iDM1 superior apresentam valores séricos HbA1c mais baixos (Gráfico nº1) e que os que apresentavam iDC superior tinham valores séricos de c-total e c-LDL superiores. Além disso, verificou-se também que os doentes com valores de HbA1C superiores apresentam valores de Trig mais altos (Tabela nº4).

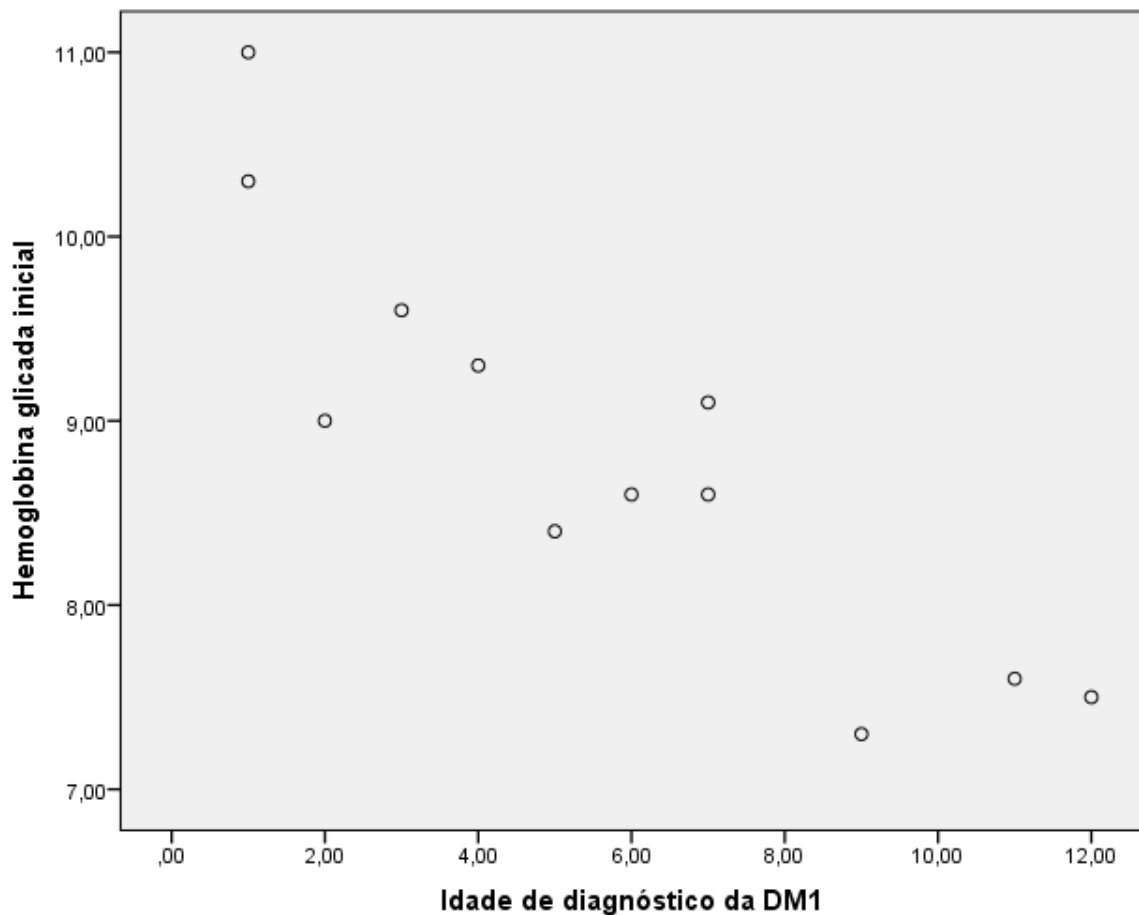


Gráfico 1. Relação ente iDM1 e HbA1C

Tabela IV. Coeficiente de correlação de Pearson (significado estatístico com $\rho < 0,05$)

Variáveis	Coeficiente de correlação de Pearson	P
iA e iDC	0,740	0,002
iDM e HbA1C	-0,887	0,000
iDC e tempo_DC_DM1	0,653	0,011
iDC e c-total	0,714	0,014
iDCe c-LDL	0,649	0,042
HbA1C e Trig	0,721	0,028
c-total e c-LDL	0,891	0,001

Para as variáveis com distribuição não normal, o teste de coeficiente de correlação de *Spearman* indicou, com significado estatístico, que os doentes com iDM1 superior apresentam valores de Atc's anti-tTG mais baixos ($\rho=0,024$). Foi também verificado que, para valores mais altos de Atc's anti-tTG, a HbA1C e os Trig são mais elevados ($\rho=0,019$ e $\rho=0,032$, respetivamente) (Tabela nº5).

Tabela V. Coeficiente de correlação de Spearman (significado estatístico com $\rho < 0,05$)

Variáveis	Coeficiente de correlação de Spearman	P
iDM- Atc's anti-tTG	-0,597	0,024
HbA1C- Atc's anti-tTG	0,663	0,019
Trig- Atc's anti-tTG	0,675	0,032
Trig- Atc's anti-DGP	0,829	0,042

DISCUSSÃO

Neste estudo, a maioria dos doentes foram diagnosticados, primeiramente, com DM1 e só depois com DC, com distância entre diagnósticos muito próxima, o que corrobora muitas das referências bibliográficas^(8, 12, 17, 23, 40). Contudo, 2 dos 14 doentes avaliados tiveram primeiro diagnóstico de DC, o que, segundo Elfström et al., se verifica em 1 por cada 6 doentes avaliados com ambas as patologias, e que, segundo Troncone e Discepolo pode ser explicado pela introdução precoce e tempo de exposição ao glúten, aumentando assim o risco de DM1. Ainda referente a estes

doentes, Valerio et al. referem que estes apresentam sintomatologia clínica de DM1 mais severa e maior prevalência de outras doenças autoimunes^(12, 41, 42).

Quanto ao sexo, foi verificado uma maior prevalência do sexo feminino, o que poderá ser justificado por se tratar de uma doença autoimune, que habitualmente, apresenta uma maior frequência em mulheres. Apesar da DM1 também ser uma doença autoimune, vários estudos apontam para uma inversão desta tendência, inclusive quando associado à DC, o que não é verificado nos resultados^(21, 43, 44).

Para avaliar a adesão à DIG, foram analisados, essencialmente, os Atc's anti-tTG. Segundo os resultados de um estudo de coorte prospetivo efetuado por Dipper et al., a análise dos Atc's anti-tTG é suficiente para monitorizar a adesão da DIG em indivíduos recentemente diagnosticados com DC e para seguimento dos mesmos. Porém, segundo Volta et al., a análise dos Atc's anti-tTG apresenta elevada sensibilidade mas baixa especificidade, tendo assim, um elevado número de falsos positivos. Por outro lado, a análise dos Atc's anti-DGP apresenta maior especificidade, e por isso, parece ser eficaz para confirmação dos resultados da avaliação dos Atc's anti-tTG^(45, 46).

Independentemente dos anticorpos avaliados, ocorreu uma redução entre o valor próximo ao diagnóstico da DC e os resultados mais recentes, sendo a diferença estatisticamente significativa apenas para os Atc's anti-tTG. Isto pode indicar que os doentes aderiram de forma efetiva à DIG, levando à diminuição dos seus valores. Contudo, Akirov e Pinhas-Hamiel afirmam que a adesão à DIG entre os doentes com ambas patologias é menor que em doentes com diagnóstico único de DC, sendo a adesão inferior a 60% e segundo Gidrewicz et al., é necessário mais de 1 ano após o diagnóstico e início da DIG para que ocorra normalização da mucosa

intestinal em doentes com a DC em estadios avançados, o que pode resultar em diferenças menos evidentes entre os anticorpos das duas avaliações em alguns doentes^(47, 48).

Com a adesão à DIG, os valores séricos de HbA1C sofreram uma redução estatisticamente significativa entre os dois períodos avaliados, o que corrobora com os achados dos autores Valerio et al., Scaramuzza et al., Antvorskov et al., Hogg-Kollars et al. e Svensson et al.^(9, 22, 23, 34, 41). Contudo, os autores Saadah et al., Bakker et al., Akirov e Pinhas-Hamiel e Salardi et al. não encontraram efeito do cumprimento de DIG no controlo glicémico de doentes com ambas as patologias, sendo que, Akirov e Pinhas-Hamiel indicam que a DIG poderá até piorar o controlo glicémico pois a maioria dos alimentos processados sem glúten apresenta elevado índice glicémico^(28, 47, 49, 50). Os valores séricos de HbA1C e de Atc's anti-tTG são estatisticamente inferiores em doentes com iDM1 superior, indicando que os adolescentes apresentam uma maior adesão à DIG e melhor controlo metabólico, o que não seria de esperar por ser uma fase em que é mais difícil aceitar mudanças de comportamentos^(45, 51-53). Contudo, a iDM1 máxima é de 12 anos, ainda numa fase inicial da adolescência, o que, segundo Webb et al., parece melhorar a adesão ao tratamento. Para além disso, Haller et al., referem que o fato de se tratar de adolescentes, aumenta a frequência da auto-monitorização glicémica, o que permitirá um melhor controlo glicémico^(54, 55).

Quanto ao perfil lipídico, constataram-se alterações mas sem significado estatístico. Relativamente aos valores séricos de c-total, estes reduziram, o que difere dos estudos realizados pelos autores Zanini et al., Forchielli et al. e Salardi et al. onde o c-total, que é um potente mediador pró-aterogénico, aumentou^(28, 35, 56). Quanto ao c-LDL, os valores séricos reduziram, o que parece contrariar os

estudos de Salardi et al., onde nenhuma relação foi encontrada entre o c-LDL e a DIG⁽²⁸⁾. Com a iDC superior, existe um aumento significativo do c-total e do c-LDL, o que pode relacionar-se com um maior tempo antes do diagnóstico e início da DIG, aumentando o risco bem estabelecido da doença cardiovascular associada à DC. Esta relação é indicada por um perfil lipídico alterado, e pelos hábitos alimentares dos adolescentes e refeições feitas fora de casa, com um aumento do consumo de alimentos ricos em gordura⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. No que concerne ao c-HDL, os valores diminuíram, o que vai contra o esperado, e verificado nos estudos feitos pelos autores Zanini et al., Forchielli et al. e Salardi et al.. Porém o valor médio ainda se encontra dentro dos valores de referência para este parâmetro em idade pediátrica, e o valor mínimo e máximo aumentaram^(27, 28, 35, 56). O valor sérico de Trig aumentou, apesar de ainda se encontrar dentro dos valores recomendados para idade pediátrica, o que não é compatível com os resultados encontrados por Zanini et al., Forchielli et al., Bakker et al. e Salardi et al., e que pode ser justificado pelo facto de alguns doentes terem uma menor adesão à DIG, o que vai de encontro aos resultados encontrados em que se verifica uma relação direta e com significado estatístico entre os Trig e os Atc's anti-tTG. Outra razão que poderá justificar a elevação da concentração dos Trig é a ingestão de maior teor de açúcares e gorduras nos produtos processados sem glúten, o que também foi verificado neste estudo pela relação direta e com significado estatístico entre a HbA1C e Trig, também corroborado pelo estudo de Babio et al.. ^(28, 35, 49, 52, 56-58).

Quanto à função renal, o aumento do valor sérico de Microalb e a diminuição da Ureia não têm significado estatístico, pelo que não é suficiente para concluir se existe ou não um aumento do risco de nefropatia como indicam os autores Leeds et al., Mollazadegan et al. e Rohrer et al..^(33, 60, 61).

Apesar de terem sido analisados diversos parâmetros bioquímicos, este estudo tem como limitações o baixo tamanho populacional e o facto de os doentes não terem sido avaliados no mesmo período após o diagnóstico da DC e com o mesmo intervalo de tempo até a avaliação mais recente. Outra limitação importante é a natureza retrospectiva das análises, o que fez com que nem todos os doentes fossem avaliados em relação a todos os parâmetros. Além disso, os casos de DC em doentes com DM1 poderão estar subdiagnosticados.

CONCLUSÃO

Foram estudados todos os doentes com DC e DM1 seguidos em consulta no serviço de pediatria do CHSJ, analisando uma série abrangente de variáveis em dois períodos distintos, onde verificou-se a importância da DIG no perfil glicémico destes doentes. Ao contrário do que se esperava, não foram encontradas, com significado estatístico, alterações no perfil lipídico e no início da propagação do risco das comorbilidades associadas às patologias em estudo, particularmente relacionadas com a função renal, o que poderá estar associado às limitações do estudo.

Como forma de contornar estas limitações, seria importante realizar um estudo com um tamanho populacional maior, podendo ser utilizado os doentes com DM1 com confirmação de ausência da DC, onde a amostra seria dividida em dois grupos, um de casos, com conhecimento do estudo em causa e que seguiriam uma DIG, e um grupo de controlos, sem o conhecimento do estudo em causa para evitar fatores confundidores. Estes dois grupos seriam seguidos por um mesmo período, tendo que ser realizada a recolha dos parâmetros bioquímicos em períodos comparáveis de tempo para ambos grupos. Desta forma, seria possível observar se o glúten

realmente tem um efeito na DM1 e se as diferenças encontradas sem significado estatístico neste presente estudo são reprodutíveis e representativas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker JM. Autoimmune Endocrine Disorders. In: Radovick S, MacGillivray MH, editores. *Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide, Second Edition*. Totowa, NJ: Humana Press; 2013. p. 569-78.
2. Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13(4–5):403-07.
3. Mejia-Leon ME, Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients*. 2015; 7(11):9171-84.
4. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*. 2016; 387(10035):2331-39.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014; 383(9911):69-82.
6. Kawasaki E. Type 1 Diabetes and Autoimmunity. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2014; 23(4):99-105.
7. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014; 37(7):2034-54.
8. Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2015; 7(9):7143-62.
9. Scaramuzza AE, Mantegazza C, Bosetti A, Zuccotti GV. Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control. *World Journal of Diabetes*. 2013; 4(4):130-4.
10. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15(7):644-48.
11. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015; 136(1):170-76.
12. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 40(10):1123-32.
13. Leonard MM, Cureton PA, Fasano A. Managing coeliac disease in patients with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015; 17(1):3-8.
14. Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Coeliac disease. *British Medical journal*. 2014; 348(6):1561-61.
15. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 3(2):150-62.
16. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014
17. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease [Practice Guidelines]. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(5):656-76.

18. Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, Xavier R, Insel R, Danska J, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014; 177(1):30-37.
19. Denham JM, Hill ID. Celiac Disease and Autoimmunity: Review and Controversies [journal article]. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013; 13(4):347-53.
20. Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, Eusebi LH, Iughetti L, Ravaioli F, et al. Gut Microbiota and Celiac Disease [journal article]. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016; 61(6):1461-72.
21. Ciacci C, Zingone F. Dietary gluten and the development of celiac disease and type 1 diabetes. *Nutrition And Dietary Supplements*. 2016; 8:51-56.
22. Hogg-Kollars S, Al Dulaimi D, Tait K, Rostami K. Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*. 2014; 7(4):189-97.
23. Antvorskov JC, Josefsen K, Engkilde K, Funda DP, Buschard K. Dietary gluten and the development of type 1 diabetes [journal article]. *Diabetologia*. 2014; 57(9):1770-80.
24. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus [Review]. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12(3):154-67.
25. Feingold KR, Grunfeld C. Effect of inflammation on HDL structure and function. *Current Opinion in Lipidology*. 2016; 27(5):521-30.
26. Zhang W-Y, Franco DA, Schwartz E, D'Souza K, Karnick S, Reaven PD. HDL inhibits saturated fatty acid mediated augmentation of innate immune responses in endothelial cells by a novel pathway. *Atherosclerosis*. 2017; 259:83-96.
27. Salardi S, Maltoni G, Zucchini S, Iafusco D, Confetto S, Zanfardino A, et al. Celiac Disease Negatively Influences Lipid Profiles in Young Children With Type 1 Diabetes: Effect of the Gluten-Free Diet. *Diabetes care*. 2016; 39(8):e119-20.
28. Salardi S, Maltoni G, Zucchini S, Iafusco D, Zanfardino A, Confetto S, et al. Whole lipid profile and not only HDL cholesterol is impaired in children with coexisting type 1 diabetes and untreated celiac disease [journal article]. *Acta Diabetologica*. 2017
29. Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JE, Haffner SM, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2005; 111(25):3489-93.
30. Malhotra A, Redberg RF, Meier P. Saturated fat does not clog the arteries: coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions. *British Journal of Sports Medicine*. 2017
31. Tetzlaff WF, Meroño T, Menafra M, Martin M, Botta E, Matoso MD, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease in recently diagnosed celiac disease patients. *World Journal of Cardiology*. 2017; 9(5):448-56.
32. Assor E, Marcon MA, Hamilton N, Fry M, Cooper T, Mahmud FH. Design of a dietary intervention to assess the impact of a gluten-free diet in a population with type 1 Diabetes and Celiac Disease [journal article]. *BMC Gastroenterology*. 2015; 15(1):181.
33. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High Prevalence of Microvascular Complications in Adults With Type 1 Diabetes and Newly Diagnosed Celiac Disease. *Diabetes care*. 2011; 34(10):2158-63.

34. Svensson J, Sildorf SM, Pippert CB, Kyvsgaard JN, Bøjstrup J, Pociot FM, et al. Potential beneficial effects of a gluten-free diet in newly diagnosed children with type 1 diabetes: a pilot study [journal article]. *SpringerPlus*. 2016; 5(1):994.
35. Forchielli ML, Fernicola P, Diani L, Scrivo B, Salfi NC, Pessina AC, et al. Gluten-Free Diet and Lipid Profile in Children With Celiac Disease: Comparison With General Population Standards. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015; 61(2):224-29.
36. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Patients With Primary Immunodeficiency. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013; 11(9):1050-63.
37. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011; 128(5):213-56.
38. Seeman T, Pohl M, Palyzova D, John U. Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension [journal article]. *Pediatric Nephrology*. 2012; 27(3):461-67.
39. Gordon S, Sethna C, Frank R, Vento S, Goilav B, Tau M, et al. BUN:creatinine ratio - definition of the normal range in children. *Nephrology Reviews*. 2014; 2(1):49-52.
40. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Garnett S, Craig ME. Quality of Life in Type 1 Diabetes and Celiac Disease: Role of the Gluten-Free Diet. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 179:131-38.
41. Valerio G, Maiuri L, Troncone R, Buono P, Lombardi F, Palmieri R, et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus [journal article]. *Diabetologia*. 2002; 45(12):1719-22.
42. Troncone R, Discepolo V. Celiac Disease and Autoimmunity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 59:9-11.
43. Brunelleschi S. Immune response and auto-immune diseases: gender does matter and makes the difference. *Italian Journal of Gender-Specific Medicine*. 2016; 2(1):5-14.
44. Kylökäs A, Kaukinen K, Huhtala H, Collin P, Mäki M, Kurppa K. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation [journal article]. *BMC Gastroenterology*. 2016; 16(1):76.
45. Dipper C, Maitra S, Thomas R, Lamb C, Mclean-Tooke A, Ward R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009; 30(3):236-44.
46. Volta U, Granito A, Fiorini E, Parisi C, Piscaglia M, Pappas G, et al. Usefulness of Antibodies to Deamidated Gliadin Peptides in Celiac Disease Diagnosis and Follow-up [journal article]. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008; 53(6):1582-88.
47. Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World Journal of Diabetes*. 2015; 6(5):707.
48. Gidrewicz D, Trevenen CL, Lyon M, Butzner JD. Normalization Time of Celiac Serology in Children on a Gluten-free Diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017; 64(3):362-67.
49. Bakker SF, Tushuizen ME, von Blomberg BME, Bontkes HJ, Mulder CJ, Simsek S. Screening for coeliac disease in adult patients with type 1 diabetes

- mellitus: myths, facts and controversy [journal article]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016; 8(1):51.
50. Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A, Oliver MR, Catto-Smith AG. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Archives of disease in childhood*. 2004; 89(9):871-6.
51. Wessels MMS, te Lintelo M, Vriezinga SL, Putter H, Hopman EG, Mearin ML. Assessment of dietary compliance in celiac children using a standardized dietary interview. *Clinical Nutrition*. 2017
52. Helgeson VS, Siminerio L, Escobar O, Becker D. Predictors of metabolic control among adolescents with diabetes: a 4-year longitudinal study. *Journal of pediatric psychology*. 2009; 34(3):254-70.
53. Urbach SL, LaFranchi S, Lambert L, Lapidus JA, Daneman D, Becker TM. Predictors of glucose control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6(2):69-74.
54. Webb C, Myléus A, Norström F, Hammarroth S, Högberg L, Lagerqvist C, et al. High Adherence to a Gluten-Free Diet in Adolescents With Screening-Detected Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015; 60(1):54-59.
55. Haller MJ, Stalvey MS, Silverstein JH. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr*. 2004; 144(5):660-1.
56. Zanini B, Mazzoncini E, Lanzarotto F, Ricci C, Cesana BM, Villanacci V, et al. Impact of gluten-free diet on cardiovascular risk factors. A retrospective analysis in a large cohort of coeliac patients. *Digestive and Liver Disease*. 2013; 45(10):810-15.
57. Babio N, Alcázar M, Castillejo G, Recasens M, Martínez-Cerezo F, Gutiérrez-Pensado V, et al. Patients With Celiac Disease Reported Higher Consumption of Added Sugar and Total Fat Than Healthy Individuals. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017; 64(1):63-69.
58. Larson N, Story M, Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D. Secular Trends in Meal and Snack Patterns among Adolescents from 1999 to 2010. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016; 116(2):240-50.e2.
59. De Marchi S, Chiarioni G, Prior M, Arosio E. Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 38(2):162-69.
60. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A Population-Based Study of the Risk of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *Diabetes care*. 2013; 36(2):316-21.
61. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, Zimmer K-P, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N, et al. Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Celiac Disease: A Multicenter Longitudinal Analysis of 56,514 Patients From the German-Austrian DPV Database. *Diabetes care*. 2015; 38(5):801-07.

ANEXOS

ÍNDICE

Anexo 1 – Características da população utilizada para análise estatística.....A1

Anexo 2 – Comprovativo da autorização da Comissão de ética do Centro
Hospitalar de São João para realização do projecto de investigação.....A2

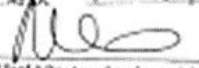
Anexo 1 - Características da população utilizada para análise estatística
(significado estatístico com $\rho < 0,05$)

Variáveis	N	%	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	ρ	Quartis		
								25	50	75
iA(anos)	14	100	12,00	4,59	2,00	17,00	0,071	7,75	13,5	15,25
iDM1(anos)	14	100	5,21	3,60	1,00	12,00	0,231	2,00	4,50	7,50
iDC(anos)	14	100	7,93	4,12	2,00	15,00	0,527	4,00	8,00	11,00
TDM1-DC(anos)	14	100	2,71	4,48	-7,00	10,00	0,538	1,00	2,00	6,25
ACs anti-tTG-1(U/ml)	14	100	1044,90	1957,94	0,20	6827,00	0,000	0,55	60,00	1435,00
ACs anti-tTG-2(U/ml)	13	92,9	23,45	59,46	0,40	220,00	0,000	0,65	6,90	13,00
ACs anti-DGP-1(U/ml)	8	57,1	56,99	90,78	0,20	256,00	0,003	1,25	5,95	103,25
ACs anti-DGP-2(U/ml)	4	28,6	5,63	3,24	1,10	8,50	0,502	2,23	6,45	8,20
HbA1C-1(%)	12	85,7	8,86	1,12	7,30	11,00	0,799	7,80	8,80	9,53
HbA1C-2(%)	13	92,9	8,32	1,12	7,10	11,10	0,120	7,30	8,10	8,90
c-total-1(mg/dl)	11	78,6	165,55	24,04	117,00	198,00	0,788	148,00	168,00	183,00
c-total-2(mg/dl)	11	78,6	160,55	27,51	115,00	208,00	0,972	138,00	163,00	187,00
c-HDL-1(mg/dl)	11	78,6	54,82	11,98	27,00	69,00	0,083	51,00	59,00	60,00
c-HDL-2(mg/dl)	11	78,6	53,64	10,84	41,00	76,00	0,306	47,00	52,00	60,00
c-LDL-1(mg/dl)	10	71,4	98,30	24,35	47,00	126,00	0,212	78,00	105,50	114,75
c-LDL-2(mg/dl)	11	78,6	92,73	20,65	57,00	116,00	0,197	75,00	99,00	112,00
Trig-1(mg/dl)	10	71,4	63,20	18,30	36,00	88,00	0,353	50,75	57,00	82,50
Trig-2(mg/dl)	11	78,6	70,82	27,78	36,00	116,00	0,416	48,00	66,00	99,00
Microalb-1(mg/dl)	10	71,4	7,84	9,25	1,60	31,80	0,000	2,60	4,45	9,63
Microalb-2(mg/dl)	7	50	8,97	9,89	2,10	27,30	0,011	2,30	4,30	18,40
Ureia-1(mg/dl)	12	85,7	28,67	5,21	19,00	36,00	0,731	25,25	29,00	33,00
Ureia-2(mg/dl)	13	92,9	27,15	3,80	21,00	35,00	0,948	24,50	27,00	30,00

Anexo 2 – Comprovativo da autorização da Comissão de ética do Centro Hospitalar de São João para realização do projecto de investigação

Unidade de Investigação
 Tomei conhecimento. Nada a opor.
 22 de Maio de 2017
 A Coordenadora da Unidade de Investigação

 (Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

DIREÇÃO CLÍNICA
 24517
 Aprovado. Ana A.

 (Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

Exmo. Senhor
 Presidente do Conselho de Administração do
 Centro Hospitalar de S. João – EPE

Assunto: Pedido de autorização para realização de projeto de investigação

Nome do Investigador Principal: Shâmila Faruk Ismael

AUTORIZADO
 COMISSÃO DE ADMINISTRAÇÃO DE UNIDADES
 Presidente do Conselho de Administração
 25 MAI 2017

 Diretor-Geral: [Signature] | Presidente do Conselho: [Signature] | Diretor Clínico: [Signature] | Diretor de Saúde: [Signature]

Título do projeto de investigação: Efeito da dieta sem glúten nos níveis séricos de colesterol HDL em crianças e adolescentes com Diabetes mellitus tipo 1 e Doença celíaca

Pretendendo realizar no Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de S. João – EPE o projeto de investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador, autorização para a sua efetivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 1 / Março / 2017

O INVESTIGADOR

Shâmila Faruk Ismael