

Prevalência de Auto-Imunidade Tireoidiana em Um Grupo de Pacientes Com Diabetes Mellitus Tipo 1 em Londrina, PR

Otton Luis Raffo Souza
Leandro Arthur Diehl
Lineu Domingos Carleto Jr.
Valdinei Garcia
Alexandre José F. Carrilho
Maria Leocádia de Oliveira
Henriqueta G.G. de Almeida

Disciplina de Endocrinologia,
Centro de Ciências da Saúde,
Universidade Estadual de
Londrina, PR.

Recebido em 29/04/04
Revisado em 05/08/04
Aceito em 22/10/04

RESUMO

A auto-imunidade tireoidiana é uma co-morbidade freqüente entre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Neste estudo, avaliamos a prevalência da positividade para auto-anticorpos anti-tireoidianos (anti-microsomal, anti-Tg e anti-TPO), bem como características clínicas (idade, sexo, duração do DM) e laboratoriais (função tireoidiana, HbA1) de 101 pacientes (idade média de $20 \pm 9,6$ anos; 62 do sexo feminino) com DM atendidos no HC/UEL. **Resultados:** A presença de auto-anticorpos foi detectada em 31 pacientes (30,7%). No grupo com idade <12 anos, a prevalência de anticorpos foi de 15%; entre 12-18 anos, 32%, e >18 anos, 35,7% ($p=0,22$). Entre os 31 pacientes com anticorpos positivos, 40% apresentava alguma disfunção tireoidiana, comparados a apenas 4,4% daqueles sem anticorpos ($p<0,001$). O TSH médio foi maior no grupo com anticorpos presentes (3,75 vs. 2,32 μ U/mL; $p=0,01$). **Conclusão:** A prevalência da positividade para anticorpos marcadores de tireoidite auto-imune foi de em 30,7%, compatível com a literatura. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:228-233)

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1; Tireoidite auto-imune; Auto-anticorpos; Prevalência

ABSTRACT

Prevalence of Thyroid Autoimmunity in a Group of Patients With Type 1 Diabetes Mellitus From Londrina, PR.

Thyroid autoimmunity is a frequent comorbid condition subjects with in type 1 diabetes mellitus (DM1). We evaluated the prevalence of antithyroid autoantibodies (antimicrosomal, antithyroglobulin and antithyroid peroxidase), in addition to clinical (gender, age, DM duration) and laboratory (TSH, HbA1) characteristics of 101 patients (mean age 20 ± 9.6 years; 62 female) followed at the HC/UEL. **Results:** Autoantibodies were found in 31 subjects (30.7%). In the age group <12 years, 15% had thyroid antibodies; from 12 to 18 years, 32%, and >18 years, 35.7% ($p=0.22$). Among the patients with positive antibodies, 40% had some thyroid dysfunction vs only 4.4% of those without antibodies ($p<0.001$). The average TSH was higher in the positive than in negative group (3.75 and 2.32 μ U/mL, respectively; $p=0.01$). **Conclusions:** The prevalence of thyroid antibodies was 30.7%, in accordance to the literature. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/2:228-233)

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; Autoimmune thyroiditis; Autoantibodies; Prevalence

PACIENTES COM DIABETES MELLITUS do tipo 1 (DM1) podem apresentar auto-anticorpos contra diversos antígenos da célula beta pancreática, bem como para antígenos da tireóide, adrenais e células parietais do estômago, dentre outros.

O avanço na compreensão e diagnóstico de outras doenças auto-imunes associadas ao DM1 tem possibilitado o diagnóstico mais precoce e a análise mais detalhada do significado clínico-epidemiológico dessas co-morbidades, especialmente da auto-imunidade tireoidiana.

Na literatura, não existe consenso sobre a prevalência e significado clínico da presença de auto-anticorpos anti-tireoidianos em pacientes portadores de DM1. Entretanto, a avaliação do estado imunológico tireoidiano e a possibilidade de evolução para disfunção hormonal são dados de vital significado para a elaboração da estratégia mais adequada de seguimento clínico-laboratorial desses pacientes (1).

O presente trabalho tem por objetivo analisar a prevalência de auto-anticorpos anti-tireoidianos em um grupo de pacientes com DM1 acompanhados em ambulatório multiprofissional de um hospital público brasileiro, comparando-a aos dados de literatura, considerando a faixa etária, sexo e o estado funcional tireoidiano desses pacientes.

METODOLOGIA

Foram avaliados os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de DM1 acompanhados durante os anos de 2002 e 2003 no ambulatório multiprofissional de Diabetes do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (HC/UEL).

Os dados avaliados consistiram de idade, sexo, idade de início e duração do DM, pesquisa de auto-anticorpos anti-tireoidianos (solicitada em qualquer momento entre o início da doença e a análise do prontuário para o presente estudo), dosagem mais recente de TSH ultra-sensível, dosagem mais recente de hemoglobina glicada, uso atual de medicações para tratamento de disfunção tireoidiana (levotiroxina ou tionamidas) e tratamentos efetuados previamente para disfunção da tireóide (cirurgia e radioiodoterapia).

A avaliação de auto-imunidade tireoidiana foi realizada através da determinação dos seguintes auto-anticorpos: anti-tireoglobulina (anti-Tg) e anti-microsomal, por aglutinação de partículas de gelatina (Sera-Tek®, Bayer SA., São Paulo), e anti-tireoperoxidase (anti-TPO), por quimioluminescência (Immulite Anti-TPO Ab®, Diagnostic Products Co, Los Angeles, EUA). O TSH foi mensurado por ensaio imunoenzimático de micropartículas - MEIA (AxSYM h TSH II Ultra-sensível®, Abbott do Brasil, São Paulo). A hemoglobina glicada (HbA1) foi avaliada pelo método de resina de troca iônica (Glico-Teck®, Katal Biotec-

nológica Ltda, Belo Horizonte); algumas medidas foram realizadas com metodologias diferentes.

Os dados foram tabulados no *software* Microsoft Excel 9.0® (Microsoft, 2000). Foi comparada a prevalência de anticorpos anti-tireoidianos conforme a faixa etária atual (<12, 12-18 e >18 anos), idade no início do DM (<6, 6-12, 12-18 e >18 anos) e duração do DM (<5, 5-10 e >10 anos), com análise estatística pelo teste do qui-quadrado. Também foram comparadas as características dos grupos positivo e negativo para anticorpos anti-tireoidianos, sendo as análises estatísticas efetuadas com o teste *t* de Student bicaudal para dados de distribuição normal (idade atual, idade de início e duração do DM, HbA1), teste de Mann-Whitney para dados de distribuição não normal (TSH) e teste de qui-quadrado para variáveis qualitativas (sexo). Todas as análises estatísticas foram efetuadas com nível de significância <0,05, utilizando o *software* SPSS 11.0® (Lead Technologies, Inc, 2001).

RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 121 pacientes com DM1, dos quais 20 foram excluídos desta análise por não apresentarem nenhuma dosagem de auto-anticorpos anti-tireoidianos (anti-TPO, anti-Tg ou anti-microsomal). Quinze dos 20 pacientes que não tiveram nenhuma dosagem de anticorpos tinham idade superior a 18 anos no momento da pesquisa. Portanto, 101 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 39 do sexo masculino e 62 do feminino. O anticorpo mais solicitado foi o anti-Tg. Este anticorpo foi dosado em 93 pacientes, seguido pelo anti-microsomal, dosado em 82, e pelo anti-TPO, em 49. Em 5 pacientes, foi dosado apenas um anticorpo (em todos os casos, o anti-TPO); em 66 pacientes foram dosados 2 anticorpos (anti-microsomal + anti-Tg em 48, anti-TPO + anti-Tg em 15, e anti-microsomal + anti-TPO em 3), e em 30 pacientes foram dosados os 3 anticorpos.

A média de idade dos pacientes foi de 20,0±9,61 anos, variando de 5 a 56 anos. A duração média do DM foi de 9,48±5,78 anos (0,1 a 24 anos). A média de idade por ocasião do diagnóstico do DM foi de 10,53±7,57 anos (1 a 37 anos).

A positividade para algum dos anticorpos anti-tireoidianos foi encontrada em 31 dos 101 pacientes (30,7%), sendo observada em 32,2% dos indivíduos do sexo feminino e em 28,2% dos indivíduos do sexo masculino. Dentro do grupo com pelo menos um anticorpo positivo, a pesquisa de anti-Tg foi efetuada em 30 pacientes, com positividade em 9 (30%); anti-

microssomal em 25, com 19 positivos (76%), e anti-TPO em 19 pacientes, com 17 positivos (89,5%).

Quando comparado o grupo positivo com o grupo negativo para anticorpos anti-tireoidianos, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos seguintes aspectos: TSH médio, HbA1 média e idade média no momento do diagnóstico do DM1. Não houve diferenças quanto à idade atual, duração do DM e proporção de indivíduos do sexo feminino (tabela 1).

A prevalência da positividade sorológica para anticorpos anti-tireoidianos, quando comparadas as 3 faixas etárias diferentes, apresentou uma tendência não-significante a ser maior na faixa etária mais avançada, com a seguinte distribuição: no grupo <12 anos foi detectada em 15%; no grupo entre 12 e 18 anos, em 32%, e no grupo >18 anos, em 35,7% ($p=0,223$). Na discriminação dos pacientes por sexo e faixa etária, as maiores prevalências de auto-imunidade tireoidiana foram observadas em adolescentes (12 a 18 anos) do sexo masculino (positividade em 37,5% dessa população) e em adultos (>18 anos) do sexo feminino (anticorpos detectáveis em 40,6% desse grupo), embora sem significância estatística, conforme pode ser visualizado na figura 1.

Não foi encontrada diferença estatística na comparação das prevalências de anticorpos anti-tireoidianos quando os pacientes foram estratificados por idade de início do DM (<6 anos: 18,7%, 6 a 12 anos: 28,6%, 12 a 18 anos: 34,5%, e >18 anos: 58,3%; $p=0,082$) e por duração do DM (<5 anos: 33,3%, 5 a 10 anos: 34,8%, e >10 anos: 24,3%; $p=0,569$).

Em relação à função tireoidiana dos 31 pacientes com auto-anticorpos presentes, 18 (58%) eram eutiroidianos; 7 (22,5%) apresentavam hipotireoidismo franco, em tratamento com levotiroxina, e 3 (9,7%) desenvolveram hipertireoidismo (1 tratado com radioiodoterapia e 1 submetido à tiroidectomia, ambos atualmente em reposição de levotiroxina, e 1 em tratamento com metimazol 10mg/dia). Dois (6,5%) apresentavam uma

elevação discreta do TSH (7,7 e 5,3 μ U/mL), e, apesar de não haver dosagem de T4 livre no prontuário dos mesmos, foram considerados como tendo hipotireoidismo subclínico, devido à alteração limítrofe de TSH, sem sintomas, e à ausência de tratamento específico (levotiroxina). Um dos pacientes não apresentava nenhuma dosagem de TSH, portanto seu *status* funcional é desconhecido.

No grupo com anticorpos negativos, 65/70 (92,9%) eram eutiroidianos, 1 (1,4%) apresentava hipertireoidismo (em tratamento com metimazol 10mg/dia) e 2 (2,8%) apresentavam hipotireoidismo subclínico (ambos com TSH de 5,3 μ U/mL, sem tratamento). Dois pacientes não tinham dosagem de TSH. Um dos pacientes com anticorpos negativos recebeu o diagnóstico de doença celíaca, com anticorpo anti-gliadina positivo.

Excluindo-se os pacientes com *status* funcional tireoidiano desconhecido (1 no grupo positivo e 2 no negativo), a frequência de disfunção tireoidiana (hipotireoidismo subclínico + hipotireoidismo clínico + hipertireoidismo) foi maior no grupo anticorpo-positivo em comparação ao negativo: 40% vs 4,4% ($p=0,00002$).

DISCUSSÃO

O rastreamento da tireopatia auto-imune, através da busca laboratorial de anticorpos anti-tireoidianos, foi realizado em 83,47% dos pacientes com DM1 em acompanhamento no HC/UEL, um índice acima do descrito por vários autores. Em um estudo multicêntrico realizado na Alemanha, Kordonouri e cols. (2) relataram que 39,9% dos pacientes com DM foi rastreado para anticorpos anti-tireoidianos.

A prevalência de auto-imunidade tireoidiana em pacientes com DM1 é muito variável na literatura. Diferentes estudos em populações diversas descrevem prevalência entre 3 a 50%, sendo geralmente maior que a encontrada entre indivíduos sem DM (3).

Tabela 1. Comparação entre os grupos de pacientes com DM1 com anticorpos anti-tireoidianos (AATs) ausentes e presentes.

	AATs ausentes	AATs presentes	p
n	70	31	
Sexo feminino	42	20	0,83 *
Idade (anos)	18,98 \pm 8,77	22,35 \pm 11,08	0,10 §
Duração do DM (anos)	9,57 \pm 5,61	9,29 \pm 6,24	0,81 §
Idade no diagnóstico do DM (anos)	9,40 \pm 6,78	13,06 \pm 8,71	0,024 §
HbA1 (%)	9,31 \pm 2,14	8,26 \pm 1,92	0,022 §
TSH (μ U/mL)	2,32 (0,7 – 5,3)	3,76 (0,028 – 24,6)	0,016 #

* = Teste do qui-quadrado; § = Teste t de Student; # = Teste de Mann-Whitney.

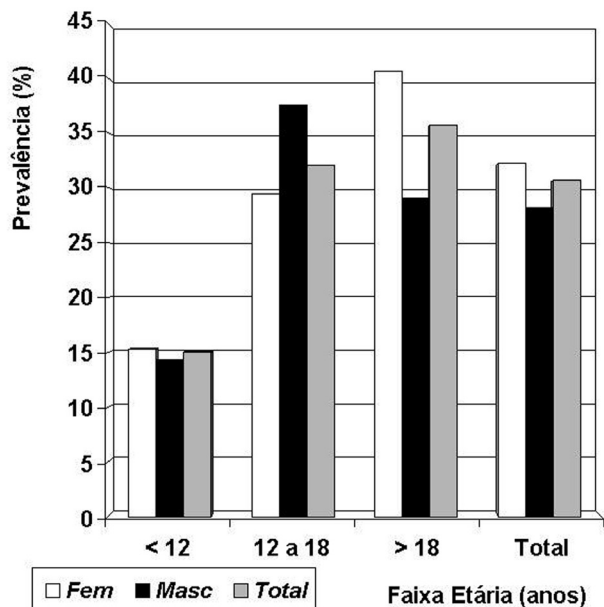


Figura 1. Prevalência de auto-anticorpos anti-tireoidianos em 101 pacientes com DM1, distribuídos por sexo e faixa etária.

Estudos conduzidos na Itália relataram prevalências de 3,9% (4), 9% (5) e 14,1% (6); próximas às encontradas na Dinamarca, 16,2% (3), na Alemanha, 18,4% (7) e 21,8% (8), e na Alemanha e Áustria, 21,6% (2), enquanto na Suécia a prevalência chegou a 44% (9) e nos Estados Unidos (em uma população caucasiana), 50% (10). No Brasil, um estudo conduzido na região Nordeste mostrou uma frequência de 20,6% (11); outros autores brasileiros descreveram prevalências de 10% (12), 20% (13) e 33% (14). No presente estudo, foi encontrada positividade para anticorpos anti-tireoidianos em 30,7% dos DM1 submetidos a rastreamento. Essa diversidade de resultados pode ser decorrente de variações étnicas, diferenças na ingestão de iodo ou por características da metodologia laboratorial utilizada. Nota-se, por exemplo, diferenças em relação à faixa etária estudada. Os trabalhos europeus são baseados em populações compostas de crianças e adolescentes, bem como o americano e a maioria dos brasileiros. O estudo de Ramos e cols. (11), que incluiu pacientes maiores de 18 anos de idade, relatou uma frequência de 20,6%, mais próxima a aqui encontrada, bem como o de McCanlies e cols. (7), que chegou à taxa de 26,6% entre pacientes adultos.

A distribuição da auto-imunidade tireoidiana em relação ao gênero não apresentou diferença significativa: entre os homens, 28,2% (11/39) apresentou positividade para algum dos anticorpos pesquisados, enquanto entre as mulheres 32,25% (20/62) tinha

anticorpos positivos. Vários outros estudos encontraram um predomínio do sexo feminino (1,2,8,12). Lorini e cols. (15), avaliando um grupo de crianças e adolescentes com DM, relataram a presença de anticorpos anti-tireoidianos em 23,7% das meninas e 10,9% dos meninos. McCanlies e cols. (7), ao estudar uma população adulta com DM1, observaram haver significativamente mais mulheres no grupo portador de tireoidite de Hashimoto (75%) em comparação com o grupo sem tireopatia (41,6%). Os resultados aqui descritos concordam com os de Ramos e cols. (11), que não encontraram diferença significativa na distribuição por sexo da auto-imunidade tireoidiana entre pacientes com DM1 de uma população do interior do Brasil. A maior ocorrência de tireopatia auto-imune em mulheres seria esperada, considerando que a doença de Hashimoto é bem mais comum entre indivíduos do sexo feminino na população geral (prevalência de 10 a 13% em mulheres e 3% em homens) (16). No entanto, em uma população já acometida por uma doença auto-imune (DM1), a diferença de prevalência de auto-imunidade tireoidiana segundo o gênero pode não ser tão evidente.

O achado de uma tendência à prevalência maior de auto-imunidade tireoidiana na faixa etária adulta (>18 anos), embora não tenha sido significativa, concorda com os resultados da literatura (7). Lorini e cols. (15) encontraram anticorpos apenas em crianças maiores de 10 anos. Kordonouri e cols. (2), em um grande estudo multicêntrico, analisando diferentes faixas etárias até 20 anos, observaram aumento da frequência de anticorpos anti-tireoidianos conforme o avanço da idade. Holl e cols. (8), por sua vez, também descreveram esse aumento de prevalência com o incremento da faixa etária até o grupo de 15-20 anos, mas com redução após os 20 anos de idade. Radetti e cols. (4), ao estudar uma população de crianças e adolescentes, demonstraram que a positividade dos anticorpos foi mais evidente quanto maior a duração do DM, o que não aconteceu no presente estudo.

Um fator de potencial interferência nos resultados aqui descritos foi a variação dos métodos laboratoriais utilizados no *screening* de auto-imunidade tireoidiana. Os pacientes mais antigos realizaram apenas dosagem de anticorpos anti-Tg e/ou anti-microsomal, e os pacientes de acompanhamento mais recente foram submetidos à dosagem preferencialmente de anti-TPO, refletindo a melhora da metodologia laboratorial.

No presente estudo, a prevalência de disfunção tireoidiana nos pacientes com anticorpos positivos foi de 40% (predominando o hipotireoidismo clínico),

bem maior que entre pacientes sem anticorpos detectáveis. Radetti e cols. (4), avaliando 55 pacientes com DM com anticorpos presentes, encontraram 20 (36,6%) com disfunção, sendo a grande maioria com hipotireoidismo subclínico (18 pacientes), enquanto apenas um paciente apresentava hipotireoidismo clínico e um outro, hipertireoidismo. McCanlies e cols. (7) encontraram uma baixa proporção de eutireoidismo entre diabéticos de mais idade com anticorpos anti-tireoidianos positivos, 42%. Em um artigo de revisão sobre síndrome poliglandular auto-imune recentemente publicado, os autores relatam que cerca de 50% dos pacientes com DM1 que são positivos para anti-TPO evolui para hipotireoidismo dentro de 10 anos de acompanhamento (17). A frequência de hipertireoidismo relatada na literatura é geralmente baixa, entre 0,5% e 9,3% (7,15), incidindo predominantemente em pacientes adultos, o que está de acordo com os resultados aqui encontrados (9,6%).

Em relação à dosagem de TSH, Kordonouri e cols. (2) encontraram níveis significativamente mais altos de TSH no DM com tireopatia auto-imune (3,34 μ U/mL vs. 1,84 μ U/mL), principalmente naqueles com mais de um anticorpo positivo. Holl e cols. (8) observaram não haver diferença nos níveis de TSH quando comparados os pacientes com e sem anticorpos; no entanto, no subgrupo de pacientes maiores de 10 anos, esses níveis foram significativamente maiores no grupo portador de tireopatia auto-imune. Nos pacientes aqui estudados, foi encontrada uma média de TSH significativamente mais alta no grupo com anticorpos positivos. O nível médio de TSH encontrado no grupo com anticorpos, de 3,76 μ U/mL, já seria considerado por muitos autores como anormal, indicando possivelmente uma disfunção tireoidiana precoce. De fato, a progressão para hipotireoidismo clínico parece ser mais frequente entre pacientes com TSH acima de 2,5 μ U/mL quando comparados àqueles com TSH entre 0,5 e 2,5 μ U/mL (18). No entanto, uma recente reunião de consenso decidiu que não há evidência de consequências adversas associadas a níveis de TSH entre 2,5 e 4,5 μ U/mL; portanto, a faixa de normalidade para o TSH continua sendo de 0,45 a 4,5 μ U/mL (19).

Foi encontrada uma diferença significativa na média de HbA1c, quando se compara o grupo portador de anticorpos com o grupo não portador, sendo os níveis mais baixos observados no grupo com anticorpos positivos. Não foram encontrados resultados semelhantes na literatura; um grande estudo multicêntrico não demonstrou diferenças de controle glicêmico ou de dosagem de insulina entre pacientes com ou sem anticorpos anti-tireoidianos (2). No entanto, este estu-

do não foi desenhado com o intuito de detectar diferenças de controle glicêmico, e essas diferenças deveriam ser avaliadas através de estudos maiores com desenho específico para esclarecer essa questão.

Silva e cols. (20) analisaram a relação cronológica entre o aparecimento do DM e da tireopatia auto-imune em pacientes portadores de ambas as condições, e chegaram à conclusão de que a doença de Graves geralmente precede o aparecimento do DM, enquanto a tireoidite de Hashimoto comumente surge após a instalação do DM1. No presente estudo, todos os diagnósticos de tireopatia foram efetuados após o reconhecimento do DM, com exceção de um caso em que o hipertireoidismo (doença de Graves) precedeu o DM.

O papel da presença dos anticorpos anti-tireoidianos como preditores da evolução para doença clínica da tireóide ainda não foi completamente elucidado. Porém, estudos mais recentes demonstram a utilidade desses marcadores para diagnóstico da tireoidite de Hashimoto. Kordonouri e cols. (1) seguiram longitudinalmente 16 pacientes com DM1 com positividade para anticorpos anti-tireoperoxidase, sendo que 50% destes evoluíram para tireopatia clinicamente manifesta, com hipoecogenicidade ultra-sonográfica e bócio, num prazo médio de 3,5 anos. Kasagi e cols. (21) avaliaram a presença de anticorpos (anti-TPO e anti-Tg) em pacientes com tireoidite de Hashimoto comprovada por estudo histopatológico, e observaram que 96,4% deles possuía anti-Tg positivo, e 73,5% possuía anti-TPO elevado, comparado com apenas 3,8% e 3,7% dos controles sem tireopatia, respectivamente. Esses mesmos autores sugerem como rotina no seguimento do DM1 a dosagem anual de anticorpos, com o objetivo de detectar o desenvolvimento inicial de tireoidite auto-imune. No caso de positividade, haveria indicação de avaliar a função tireoidiana e realizar ultra-sonografia de tireóide, com o objetivo de reduzir o risco de hipotireoidismo não diagnosticado em pacientes com DM1, visto que a disfunção tireoidiana não tratada pode influir negativamente no crescimento das crianças, dificultar o controle glicêmico e aumentar o risco de complicações macroangiopáticas do DM (21).

A revisão da literatura permitiu concluir que são grandes as diferenças mundiais na prevalência de auto-imunidade tireoidiana entre portadores de DM1. Na série de pacientes aqui estudada, a prevalência encontrada foi de 30,7%, situando-se na faixa intermediária entre as descritas na literatura brasileira e mundial.

Além do desconhecimento de muitos aspectos que permeiam a inter-relação entre as duas patologias, não existe consenso na literatura sobre os métodos de

identificação e as formas de acompanhamento desses pacientes com DM. Por outro lado, considera-se importante o cuidado no *follow-up* desses pacientes, no sentido da vigilância para o desenvolvimento de quadros de disfunção tireoidiana e suas conseqüências.

REFERÊNCIAS

1. Kordonouri O, Deiss D, Danner T, Dorow D, Bassir C, Grüters-Kielich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:518-21.
2. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002;25:1346-50.
3. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Jacobsen BB, Hegedüs L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999;140:512-8.
4. Radetti G, Paganini C, Gentili L, Bernasconi S, Betterle C, Borkenstein M, et al. Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995;32:121-4.
5. Presotto F, Betterle C. Insulin-dependent diabetes mellitus: a constellation of autoimmune diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:455-69.
6. Lorini R, Larizza D, Livieri C, Cammareri V, Martini A, Plebani P, et al. Autoimmunity in children with diabetes mellitus and in their relatives. *Eur J Pediatr* 1986;145:182-4.
7. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer K, Burke JP, Libman A, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1548-51.
8. Holl RW, Böhm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 1999;52:113-8.
9. Lindberg B, Ericsson UB, Ljung R, Ivarsson SA. High prevalence of thyroid autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children. *J Lab Clin Med* 1997;130:585-9.
10. Burek CL, Rose NR, Guire KE, Hoffmann WH. Thyroid autoantibodies in black and white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first-degree relatives. *Autoimmunity* 1990;7:157-67.
11. Ramos AJS, Costa ADM, Benicio AVL, Ramos ALC, Silva CRA, Carvalho CR, et al. Prevalência de doença tireoidiana em pacientes com diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47:177-82.
12. Bosignoli R, Guimarães AA, Oliveira BC, Henriques JLM, Gazolla HM, Dimetz T, et al. Estudo da função tireóidea em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente (tipo 1). *JBM* 1994;67:19-29.
13. Soares T, Araújo J, Souza R, Ferreira A, Quaresma A. Doença tireoidiana auto-imune em população pediátrica com diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44(supl. 1):262.
14. Vieira FWB. Avaliação tireoidiana da população de diabéticos tipo 1 atendida no HUAC de Campina Grande, PB, no período de janeiro de 1998 a janeiro de 1999. Monografia de Especialização em Análises Clínicas. Universidade Estadual da Paraíba, 1999.
15. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9(supl. 1): 89-94.
16. Jaeger C, Petzoldt R, Hatzigelaki E, Bretzel RG. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care* 2001;24:27-32.
17. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79.
18. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
19. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291(2):228-38.
20. Silva RC, Monteagudo PT, Dib SA. Relação cronológica entre o aparecimento do diabetes mellitus tipo 1 e das tireoidopatias nas síndromes poliglandulares auto-imunes (SPAs). *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996;40:180-6.
21. Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K, Iida Y, Misaki T, Alam MS, et al. Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings. *Thyroid* 1996;6:445-50.

Endereço para correspondência:

Otton Luis Raffo Souza
R. Pará 1869
86020-400 Londrina, PR
E-mail: ottonraffo@hotmail.com