

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**A Doença Celíaca revisada: uma abordagem atualizada sobre seus desafios e perspectivas**

**Bianca Alves Beppler**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:  
Prof. Dr. João Paulo Fabi

São Paulo

2021

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	03
RESUMO.....	04
1. INTRODUÇÃO.....	05
2. OBJETIVOS.....	08
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	08
4. RESULTADOS.....	08
4.1 Epidemiologia.....	08
4.2 Glúten.....	10
4.3 Fisiopatologia.....	11
4.4 Manifestações Clínicas da Doença Celíaca e associadas ao glúten..	14
4.5 Diagnóstico .....	16
4.6 Tratamento.....	22
4.7 Novas estratégias e terapias alternativas.....	24
5. CONCLUSÃO.....	28
6. BIBLIOGRAFIA.....	29

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AAT: alergia alimentar ao trigo

DC: Doença Celíaca

DH: Dermatite Herpetiforme

DSG: Dieta Sem Glúten

ESPGHAN: Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição  
Pediátrica

FAO: Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IgA ou IgG anti-tTG: Imunoglobulina A ou Imunoglobulina G anti-transglutaminase  
tecdular

IgA ou IgG anti-EMA: Imunoglobulina A ou Imunoglobulina G anti-endomísio

IgA ou IgG anti-DGP: Imunoglobulina A ou Imunoglobulina G anti-gliadina  
deaminada

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCDT: Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas

QdV: Qualidade de Vida

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SGNC: Sensibilidade ao Glúten Não-Celíaca

SII: Síndrome do Intestino Irritável

SUS: Sistema Único de Saúde

## RESUMO

Beppler, B.A. **A Doença Celíaca revisada: uma abordagem atualizada sobre seus desafios e perspectivas.** 2021. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021

**INTRODUÇÃO:** A doença celíaca (DC) é uma enteropatia crônica imunomediada impulsionada pela ingestão do glúten, presente em grãos como trigo, aveia, centeio e cevada. Com os avanços nos métodos diagnósticos houve aumento da identificação da doença e permitiu classificá-la como uma manifestação multiorgânica e autoimune, presente na infância e na idade adulta. **OBJETIVOS:** Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica, através de busca sistemática na literatura científica, sobre os principais aspectos da fisiopatologia e diagnóstico da doença celíaca de modo atualizado para a auxiliar a comunidade médica e científica no entendimento da doença celíaca. **MATERIAL E MÉTODOS:** Para a revisão bibliográfica foram utilizadas bases eletrônicas de dados como *PubMed, Google Scholar, Scielo e Portal de Periódicos Capes.* A pesquisa foi realizada através da busca por artigos dos últimos 17 anos, que estivessem relacionados à doença celíaca, ao glúten e outros temas relevantes e envolvidos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A doença celíaca possui um vasto espectro de apresentações clínicas em crianças e adultos, desde pacientes sintomáticos a assintomáticos. O glúten gera uma reação inflamatória no intestino delgado, sendo o sistema imunitário afetado pelos peptídeos de gliadina, responsáveis pela estimulação da imunidade inata e adaptativa. Para o diagnóstico há uma combinação de testes sorológicos e biópsia da mucosa intestinal para sua avaliação morfológica. Atualmente o único tratamento disponível é uma dieta sem glúten (DSG) permanente, o qual resulta em melhoras nos sintomas clínicos e na recuperação dos danos da mucosa do intestino delgado. O campo de pesquisa tem explorado novas estratégias e terapias alternativas, baseadas em mecanismos de ação e alvos moleculares envolvidos na patogênese da DC. O estabelecimento de um algoritmo atualizado para diagnóstico da doença celíaca no Brasil pode ser necessário. **CONCLUSÃO:** Encontrar opções que sejam seguras e complementares ou substitutas à DSG é um avanço importante que impacta diretamente na qualidade de vida e na inserção social dos indivíduos que não podem ingerir glúten.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia crônica imunomediada impulsionada pela ingestão do glúten, presente em grãos como trigo, aveia, centeio e cevada. Além do consumo do glúten, o seu desenvolvimento requer suscetibilidade genética e ocorre em portadores dos tipos DQ2 ou DQ8 da classe II do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), sendo sua presença necessária, mas não suficiente para a expressão fenotípica da doença celíaca. Desse modo, como apenas uma porção de indivíduos HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 positivos manifestam a DC, é provável que outros fatores ambientais e genéticos estejam envolvidos (LINDFORS et al., 2019).

Considerava-se que a doença celíaca era uma desordem incomum que afetava principalmente crianças. Todavia, com os avanços nos métodos diagnósticos e criação de testes sorológicos específicos para determinação da DC levaram ao aumento da identificação da doença, de modo a estimar a real prevalência da enteropatia na população mundial e classificá-la como uma manifestação multiorgânica e autoimune, presente na infância e na idade adulta (TACK et al., 2010).

O consumo de glúten em celíacos resulta em uma resposta autoimune que causa inflamação e mudanças estruturais danosas na mucosa do intestino delgado, caracterizada por atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas intestinais. Suas manifestações clínicas são muito variáveis, tendo os mais comuns sintomas gastrointestinais diarréias e desconforto abdominal. A má-absorção de micronutrientes devido à diminuição da superfície de contato, além de deformidades histológicas, resulta em problemas nutricionais como anemia, osteoporose, deficiência de vitaminas e desordens neurológicas. Existem também casos assintomáticos e de manifestações extraintestinais (LINDFORS et al., 2019). Essa heterogeneidade dificulta e atrasa o diagnóstico assertivo, que gera sérias complicações na saúde, aumentando a mortalidade e morbidade e diminuindo o tempo e qualidade de vida (QdV) dos pacientes não tratados (FUCHS et al., 2018).

Atualmente o único tratamento disponível é uma dieta sem glúten (DSG) permanente, o qual resulta em melhoras nos sintomas clínicos e na recuperação dos danos da mucosa do intestino delgado. Porém, a DSG é restrita e desafiadora,

devido a exposições não intencionais e inadvertidas por alimentos, medicamentos, suplementos e contaminações cruzadas (ALHASSAN et al., 2019). Estudos apontam que a doença celíaca não tratada predispõe complicações severas como infertilidade, distúrbios psicológicos, osteoporose e linfomas, além de pacientes sintomáticos não-diagnosticados apresentarem uso incremental medicamentoso e dos serviços de saúde. Sabe-se que o tratamento precoce e contínuo através de uma DSG é capaz de prevenir o desenvolvimento de complicações associadas à doença. Em contrapartida, existem casos de persistência de resultados clínicos indesejados devido aos danos associados ao longo prazo da exposição inconsciente ao glúten. Portanto é essencial que médicos e outros profissionais da saúde se atentem para pacientes que tiveram um diagnóstico tardio para a DC (VILPPULA et al., 2011).

A doença celíaca possui um vasto espectro de apresentações clínicas em crianças e adultos, desde pacientes sintomáticos a assintomáticos, sendo altamente subdiagnosticada. Existem ainda outras manifestações associadas ao consumo de glúten, como a Dermatite Herpetiforme (DH), neuropatia periférica, ataxia, infertilidade e a sensibilidade ao glúten não-celíaca (SGNC), termo utilizado para descrever indivíduos que não têm alergia ao trigo ou doença celíaca, mas manifestam sintomas intestinais e/ou extraintestinais relacionados à ingestão de glúten. Por apresentar uma alta variabilidade clínica e não ter biomarcadores específicos, torna difícil a definição da prevalência da SGNC e a identificação de seu diagnóstico. Devido às manifestações similares entre DC e SGNC, clínicos não podem se basear apenas em sintomas para um diagnóstico correto. Eles devem solicitar os exames adequados para identificar sua etiologia antes de se implementar uma dieta sem glúten, posto que, após a interrupção do consumo do glúten, os testes para doença celíaca não são mais precisos (LEONARD et al., 2017; HUSBY; MURRAY, 2014).

O diagnóstico para doença celíaca é uma combinação de testes sorológicos e biópsia da mucosa intestinal para sua avaliação morfológica. A Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) publicou em 2020 os protocolos atualizados para doença celíaca e contemplou a omissão da necessidade de avaliação histopatológica para casos selecionados. Ademais, foi

levantado que a biópsia intestinal pode ter variabilidade pela interferência do interobservador. Entretanto, se bem realizada, é uma evidência conclusiva e importante em casos que o teste de anti-transglutaminase tecidual (IgA anti-tTG) não apresenta concentrações  $\geq 10$  vezes superior que o limite normal e que o teste para anticorpos do tipo Imunoglobulina A anti-endomísio (IgA anti-EMA) é negativo. Os testes genéticos para HLA DQ2 e DQ8 não confirmam o diagnóstico caso os outros critérios não estejam preenchidos (HUSBY et al., 2020).

No documento do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença Celíaca ainda consta como imprescindível a realização da endoscopia alta com biópsia do intestino delgado para exame histopatológico para diagnóstico, definida como padrão-ouro (BRASIL, 2015). Esse fator é o mais discrepante comparado à recente publicação da ESPGHAN, já que novas alternativas de tratamento não foram aprovadas, mesmo com o conhecimento sobre essa enteropatia ter se aprofundado em detalhes anteriormente desconhecidos. É importante que os profissionais de saúde se atentem para atualizações sobre a doença celíaca e avaliem a necessidade de reformulação do PCDT para melhor benefício dos pacientes.

Novas estratégias têm explorado terapias alternativas, baseadas em mecanismos de ação e alvos moleculares envolvidos na patogênese da DC, mas por enquanto, nenhuma solução foi encontrada além da adesão completa a uma dieta sem glúten. As terapias em estudo são segmentadas em diferentes abordagens. Existem estratégias de utilização de probióticos para regular negativamente a resposta imune pró-inflamatória em pacientes com DC. Antagonistas de zonulina para prevenir a absorção do glúten através das junções epiteliais do intestino delgado. Terapias imunotolerantes, como por exemplo a vacina Nexvax2, ou até nanopartículas carregadas de gliadina são utilizadas para indução de tolerância ao glúten. Algumas estratégias alcançaram fases II e III dos testes clínicos e muitas já foram interrompidas pela falta de evidências científicas suficientes. Embora essas terapias pareçam promissoras, na melhor das hipóteses elas seriam utilizadas como um complemento à DSG ao invés de uma substituição da abordagem dietética (YOOSUF; MAKHARIA, 2019).

## **2. OBJETIVOS**

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica, através de busca sistemática na literatura científica, sobre os principais aspectos da fisiopatologia e diagnóstico da doença celíaca de modo atualizado, atrelado às perspectivas futuras da busca por métodos que permitam a melhor qualidade de vida para os celíacos, de modo a auxiliar os profissionais de saúde no entendimento da doença celíaca.

## **3. MATERIAL E MÉTODOS**

Para a revisão bibliográfica foram utilizadas bases eletrônicas de dados como *PubMed*, *Google Scholar*, *Scielo* e *Portal de Periódicos Capes*. A pesquisa foi realizada através da busca por artigos dos últimos 17 anos (2004 - 2021) utilizando-se como palavras-chaves: “celiac disease”, “coeliac disease”, “enteropathies”, “gluten” em combinações lógicas e seus derivados, em termos em inglês e português.

Foram excluídos artigos duplicados e que não estavam relacionados à doença celíaca ou temas relacionados à pesquisa.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1. Epidemiologia**

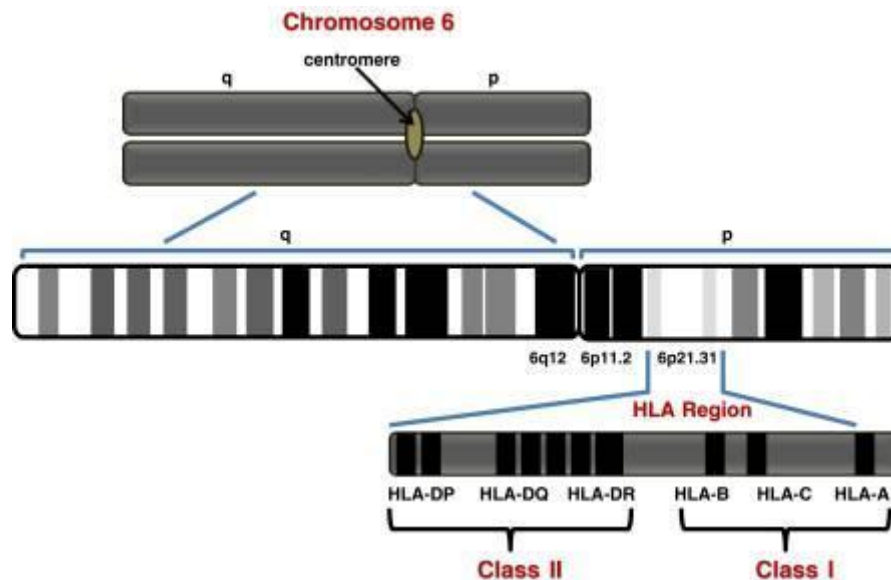
A doença celíaca, antes de 1990, era considerada uma desordem incomum, limitada à Europa ocidental e que afetava majoritariamente crianças. Com o desenvolvimento de diagnósticos mais específicos e acessíveis, através de testes sorológicos, foi possível aumentar o reconhecimento dessa enteropatia, de modo a estabelecer sua prevalência global (LINDFORS et al., 2019). Cerca de 1% da população mundial é celíaca, com um intervalo estatístico entre 0,5-1,26% (TACK et al., 2010), afetando crianças e adultos. Mesmo sendo considerada uma das doenças mais comuns entre os europeus, existe uma variação entre países na proporção de pacientes devidamente diagnosticados (MUSTALAHTI et al., 2010).

Em pesquisas realizadas em regiões da América do Norte e América do Sul, os resultados epidemiológicos foram similares aos da Europa (PARRA-MEDINA et al., 2015; RUBIO-TAPIA et al., 2012). Em um estudo conduzido no Brasil com 220 crianças, foi possível observar que a genotipagem positiva para alelos suscetíveis em HLA-DQ se compara aos padrões europeus e não europeus, o que pode ser reflexo ancestralidade da população brasileira proveniente da miscigenação dos povos colonizadores (SELLESKI et al., 2018).

O fator genético que gera maior risco encontra-se no cromossomo 6, na região 6p21.3, no *locus* do HLA (sistema antígeno leucocitário humano) da classe II, mais especificamente aos tipos DQ2, sendo 90% dos celíacos portadores, e DQ8 tendo aproximadamente entre 5% e 7%. Apesar da presença do HLA ser um fator predominante para o desenvolvimento da doença celíaca, não é o único. Esses genes isolados não são suficientes para desencadear a DC, sendo estimado que as moléculas associadas ao HLA contribuem apenas 40% para o risco hereditário (LIU et al., 2014). Ademais, genes relacionados à função epitelial, integridade da mucosa e metabolismo também estão associados ao seu desenvolvimento. Foram feitas tentativas para combinar regiões HLA e não-HLA para gerar uma pontuação de risco, além de estudos em epigenética e de interação no genoma humano estarem em andamento para futuramente fornecer mais informações sobre a relação dos fatores ambientais e a genética do hospedeiro determinantes (LUDVIGSSON et al., 2019).

Diversos estudos mostraram um risco elevado de doença celíaca em pacientes com Síndrome de Down e Síndrome de Turner. Por exemplo, a relação entre essas doenças genéticas pode ser devido ao fato de indivíduos com trissomia no cromossomo 21 apresentarem níveis elevados de interleucina-15 (IL-15). A expressão em demasia de IL-15 na mucosa intestinal tornou-se uma marca registrada da doença celíaca. Curiosamente, por ser muito expressa no epitélio intestinal e na lâmina própria, a IL-15 atua em diferentes tipos celulares e promove a desregulação de múltiplos mecanismos do intestino delgado que contribuem para a patogênese da DC, como a atrofia das vilosidades. Além disso, o sexo já foi considerado um fator de risco, pois em diversos estudos aproximadamente 60% dos pacientes celíacos eram mulheres. Todavia, outras pesquisas demonstraram que, na verdade, o que pode variar é o cuidado pela saúde, principalmente em homens

jovens que procuram menos profissionais da saúde em casos de suspeita de sintomas da doença celíaca e, portanto, menores as chances de serem diagnosticados (ABADIE; JABRI, 2014).



**Figura 1.** Constituição do cromossomo 6. Na região 6p21.3 é possível verificar a região HLA, com diferenciação da classe I e classe II. Os alelos específicos da DC, HLA-DQ, pertencem à classe II (MCCARTY, et al., 2010).

Mesmo o glúten sendo um desencadeador necessário da doença celíaca, na literatura disponível atualmente existem poucas evidências científicas que relacionem o início da introdução do glúten, tempo de amamentação ou outros padrões de alimentação infantil e gestacional que predisponham o desenvolvimento da DC. Dentre todos os estudos e histórico disponível, o fator em comum de análise para essa enteropatia está sempre relacionada à ingestão de glúten (LUDVIGSSON; MURRAY, 2019).

#### 4.2. Glúten

O glúten (do latim *gluten*, significando *cola*) é um conjunto de proteínas de reserva usadas por algumas plantas para nutrir suas sementes durante a germinação,

sendo encontrado no endosperma das sementes de cereais como trigo, centeio e cevada. A fração proteica do glúten solúvel em álcool é chamada de prolamina e a insolúvel de glutenina. Ambas são ricas em aminoácidos glutamina e prolina. No trigo, as prolaminas são chamadas de gliadinas, no centeio de secalinas e na cevada de hordeínas (BIESIEKIERSKI, 2017).

O trigo é uma das três colheitas mais importantes do mundo, juntamente com o milho e o arroz. Devido à sua adaptação a diversos climas e solos, o seu cultivo é encontrado em uma ampla área geográfica e em diversas altitudes, sendo que consequentemente o glúten está presente como uma das bases da alimentação global. O glúten é estável ao calor e tem a capacidade de agir como ligante e extensor, além de ser comumente usado como um aditivo em alimentos processados para melhorar a textura, o sabor e a retenção de umidade (BIESIEKIERSKI, 2017). Sendo assim, a matriz do glúten é essencial para determinar a qualidade da massa de pão e outros produtos como massas, bolos, doces e biscoitos, já que no processo de panificação, o glúten forma uma rede proteica ligada a grânulos de amido que retém dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), conferindo à massa a capacidade de absorção de água, viscosidade, elasticidade e coesividade (WIESER, 2007).

O glúten é um fator de atenção para os médicos, uma vez que tem um espectro de doenças associadas a ele, por exemplo, enteropatia sensível ao glúten ou doença celíaca (CD), sensibilidade ao glúten não celíaca (NCGS), alergia a trigo, ataxia ao glúten e dermatite herpetiforme (DH)(SAPONE et al., 2012).

#### **4.3 Fisiopatologia da doença celíaca**

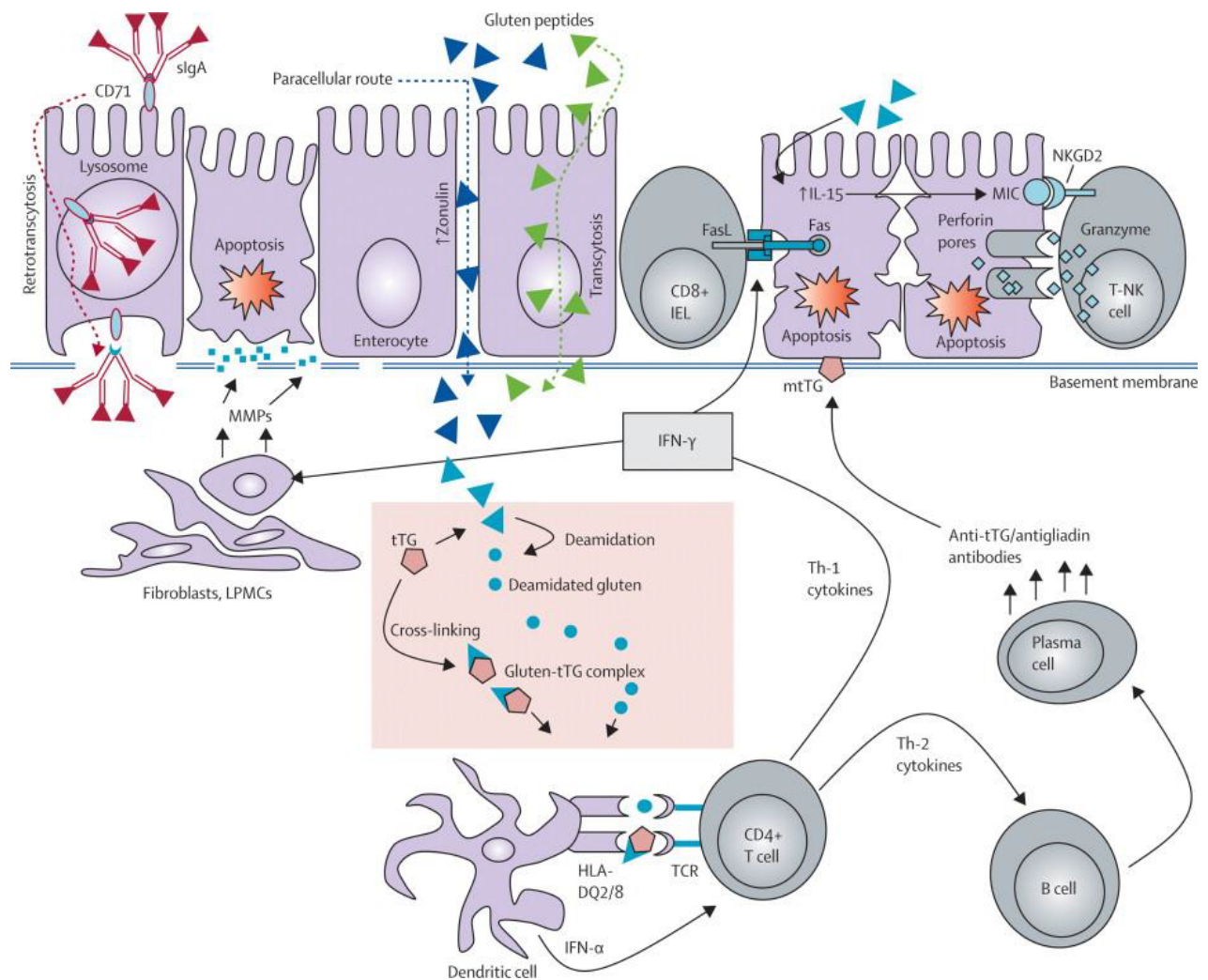
O glúten gera uma reação inflamatória no intestino delgado devido à sua resistência natural frente a digestão intraluminal, que ocorre pelo alto conteúdo em prolina no glúten, sendo este resistente à hidrólise pelas enzimas digestivas. O sistema imunitário é afetado pelos peptídeos de gliadina, que são responsáveis pela estimulação da imunidade inata e adaptativa, resultantes da digestão incompleta no lúmen intestinal e, posteriormente, atingem a lâmina própria através da barreira epitelial por transporte transcelular e paracelular. No que diz respeito ao mecanismo

de passagem por via paracelular, a gliadina interage com os receptores CXCR3 das células epiteliais das vilosidades intestinais. Esta interação propicia a produção de zonulina, uma proteína capaz de interferir nas junções intercelulares, aumentando a permeabilidade intestinal à passagem da gliadina (GUJRAL, 2012).

Em seguida ocorre a deaminação da gliadina pela enzima transglutaminase tecidual humana tipo 2 (tTG), transformando resíduos de glutamina em ácido glutâmico carregado negativamente. Tal mudança proporciona o aumento da afinidade para as moléculas de HLA DQ2 e/ou DQ8 das células apresentadoras de antígenos (APCs), potencializando sua imunogenicidade ao induzir resposta proliferativa de clones de linfócitos T CD4+ gliadina específicos, funcionando como intermediários da resposta imune adaptativa (UTIYAMA et al., 2004).

Os complexos de peptídeos derivados da gliadina que são exibidos por APCs através de moléculas HLA-DQ2 ou DQ8, resultam em uma ativação linfocitária que induz resposta tipo Th1 e Th2 (Figura 2). A resposta Th1 produz citocinas interferon gama (IFN-  $\gamma$ ) que estimulam os fibroblastos a liberar metaloproteinases (MMPs), enzimas responsáveis pela degradação do colágeno, das glicoproteínas e proteoglicanos da matriz extracelular dos enterócitos. Além disso, ocorre a produção das interleucinas (IL-15, IL-21, IL-23 e IL-17) que resultam em dano intestinal caracterizadas pelo recrutamento de linfócitos intraepiteliais (LIEs), atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas com uma superfície absorptiva intestinal reduzida (LINDFORS et. al, 2019).

Paralelamente a este processo ocorre a resposta do tipo Th2 que promove a maturação e expansão de plasmócitos, onde há a liberação de citocinas que estimulam os linfócitos B na produção de anticorpos IgA contra os peptídeos de gliadina (anti-gliadina). São também produzidos anticorpos contra a enzima tTG (anti-tTG) que se encontra nas mucosas do epitélio intestinal e pode estar associada a componentes da matriz extracelular (endomísio e fibras de reticulina), que irá contribuir para a degradação das vilosidades, além de anticorpos anti-endomísio (anti-EMA) contra elementos do tecido conjuntivo e tecido muscular liso, sendo este altamente específico da doença celíaca, atuando contra a enzima tTG (PÉREZ et al., 2012).



**Figura 2.** Mecanismo da patogênese da DC. Passagem da gliadina pelo epitélio através da via paracelular ou transcelular. Ao atravessar o epitélio, a gliadina é desaminada pela tTG, dando origem a peptídeos de gliadina desaminados. Estes peptídeos ligam-se ao HLA-DQ2/DQ8 presente nas APCs. Estas serão responsáveis por apresentar os antígenos (peptídeos de gliadina) aos linfócitos T, ativando-os e gerando respostas Th1 e a Th2. A primeira dá origem a citocinas pró-inflamatórias, IFN- $\gamma$  que irá estimular os fibroblastos a libertarem MMPs induzindo a apoptose. As citocinas da resposta Th1 estimulam ainda os IELs e as NKs, levando à destruição celular. Paralelamente a resposta do tipo Th2, em que há estimulação dos linfócitos B, leva à produção de anti-tTG e anticorpos anti-gliadina (AGA), além de induzir a produção de IL-15 que favorece a destruição das vilosidades (SABATINO; CORAZZA, 2009).

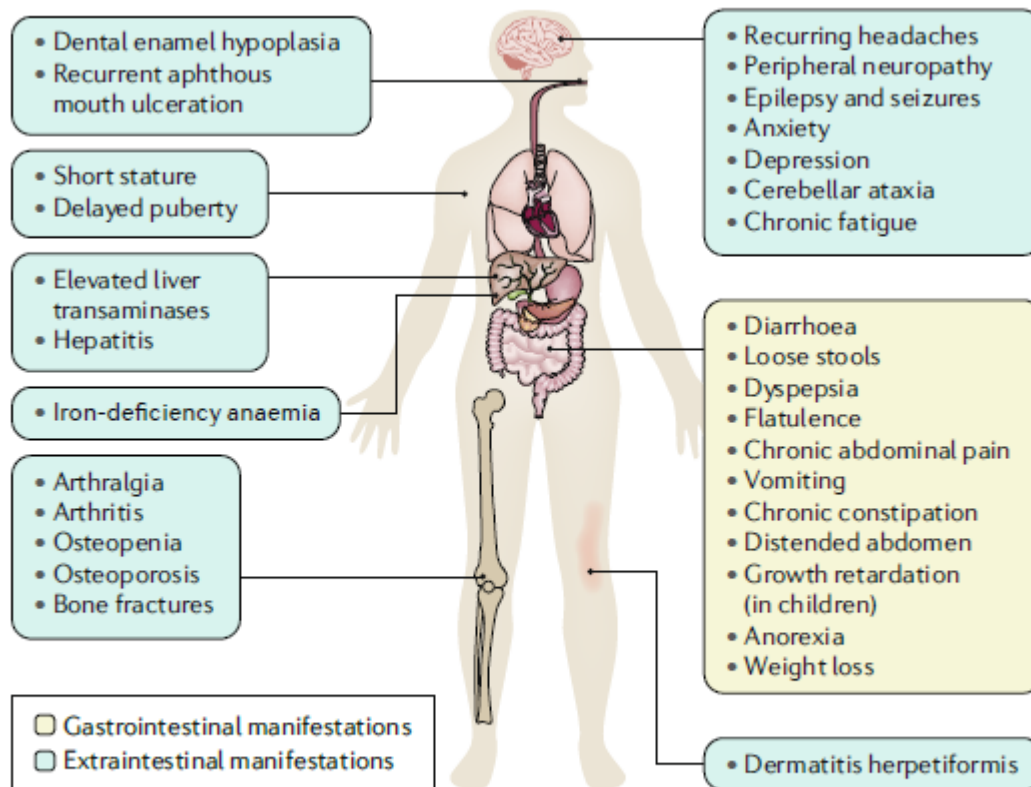
As proteínas do glúten geram uma resposta imune inata através da ação das APCs (monócitos, macrófagos e células dendríticas) que ativam os linfócitos intraepiteliais e levam à produção de IL-15 pelos enterócitos. Adicionalmente, a IL-15 aumenta a expressão de ligantes de superfície de células epiteliais, como a

molécula MICA, para a célula *natural killer* (NK), além da amplificação do seu receptor NKG2D nos linfócitos intraepiteliais. Como resultado, há uma resposta citotóxica mediada por linfócitos que leva ao aumento da apoptose dos enterócitos e da permeabilidade epitelial (SABATINO; CORAZZA, 2009). O mecanismo fisiopatológico da DC está resumido na Figura 2.

#### **4.4 Manifestações Clínicas da Doença Celíaca e associadas ao glúten**

A doença celíaca possui um vasto espectro de apresentações clínicas em crianças e adultos, desde pacientes sintomáticos a assintomáticos, sendo altamente subdiagnosticada. Com o tempo, a apresentação clínica mais comum que era associada à má absorção apenas em crianças, transitou para manifestações multiorgânicas mais brandas que estão presentes na infância e na idade adulta, refletindo a natureza sistêmica da doença. O aprimoramento de métodos diagnósticos e maior conhecimento clínico da DC provavelmente explica a maioria das mudanças observadas na associação dessa doença autoimune (LINDFORS et al., 2019).

Os sintomas da doença celíaca podem ser divididos em gastrointestinais e extraintestinais e variam em sua severidade entre os pacientes. Os sintomas gastrointestinais incluem aqueles associados com má absorção, como diarreia crônica, fezes amolecidas, esteatorreia, distensão abdominal, flatulência, perda de peso e constipação crônica. Em crianças, essas complicações podem levar a retardo no desenvolvimento e baixa estatura. Sintomas extraintestinais podem ser secundários à má absorção, como anemia por deficiência de ferro ou osteoporose resultante da diminuição da absorção de cálcio, além das manifestações não relacionadas à nutrição, como artrite, Dermatite Herpetiforme (DH), neuropatia periférica, ataxia, infertilidade, hepatite, entre outros (HUSBY; MURRAY, 2014). Essa heterogeneidade dificulta e atrasa o diagnóstico assertivo, que gera sérias complicações na saúde, aumento na mortalidade e morbidade, além de diminuir o tempo e qualidade de vida (QdV) dos pacientes não tratados (FUCHS et al., 2018).



**Figura 3.** Manifestações clínicas da doença celíaca divididas entre gastrointestinais e extraintestinais. (LINDFORS et al., 2019).

A Dermatite Herpetiforme (DH) está presente em até 10% dos adultos celíacos, e é caracterizada por erupções cutâneas com coceira, principalmente nos cotovelos, joelhos, nádegas e couro cabeludo, resultado de depósitos de IgA na pele e reatividade entérica ao glúten. Há mais evidências de que a DH é uma forma da doença celíaca e não apenas uma doença relacionada ao glúten. Alguns indivíduos não apresentam atrofia das vilosidades, mas apresentam pequenas alterações na mucosa e anticorpos IgA circulantes tanto contra endomísio quanto para tTG. Além de se beneficiarem do tratamento da dieta sem glúten, para alguns casos de DH, é importante uma terapia supressiva, muitas vezes com dapsona ou sulfapiridina (COLLIN et al. 2016).

Além da doença celíaca, existem outras manifestações associadas à ingestão do glúten, como a sensibilidade ao glúten não-celíaca (SGNC), alergia alimentar ao

trigo (AAT), ataxia ao glúten, como também a já mencionada Dermatite Herpetiforme.

A alergia alimentar ao trigo é definida como uma reação imunológica adversa às proteínas do trigo que se inicia dentro de minutos ou horas após a exposição. A AAT afeta desde a pele, o trato gastrointestinal e trato respiratório e pode causar anafilaxia induzida dependente de trigo, asma ocupacional (asma de padeiro), rinite e urticária de contato. Os anticorpos IgE desempenham um papel central em sua patogênese pela liberação de mediadores químicos, como histamina de basófilos e mastócitos.

Já a ataxia ao glúten acontece normalmente entre 50 e 60 anos de idade e é definida como uma ataxia esporádica idiopática com marcadores sorológicos de sensibilidade ao glúten (como o IgA tTG), caracterizada por danos no cerebelo que resultam em ataxia de marcha e membros. Pode ocorrer com ou sem enteropatia e uma DSG não é suficiente para a melhora clínica devido aos danos irreversíveis, além de apresentar um diagnóstico difícil de estabelecer, uma vez que muitas outras causas de ataxia devem ser excluídas primeiro (SAPONE et al., 2012).

A etiologia da sensibilidade ao glúten não-celíaca permanece desconhecida e é um termo usado para descrever indivíduos que têm sinais ou sintomas intestinais e/ou extraintestinais relacionados à ingestão de glúten, com melhora sintomática em sua retirada. A SGNC é caracterizada por dor abdominal, irregularidade intestinal (diarréia, constipação ou ambos), junto de dor de cabeça, dores articulares e musculares, fadiga, depressão, anemia e dermatite. Por não ter biomarcadores específicos e os sintomas da DC e SGNC serem muito similares, os clínicos não podem se basear apenas em sintomas para um diagnóstico correto. Portanto, devem solicitar os exames adequados para identificar sua etiologia antes de se implementar uma DSG, posto que, após a interrupção do consumo do glúten, os testes para doença celíaca não são mais precisos (LEONARD et al., 2017).

#### **4.5. Diagnóstico**

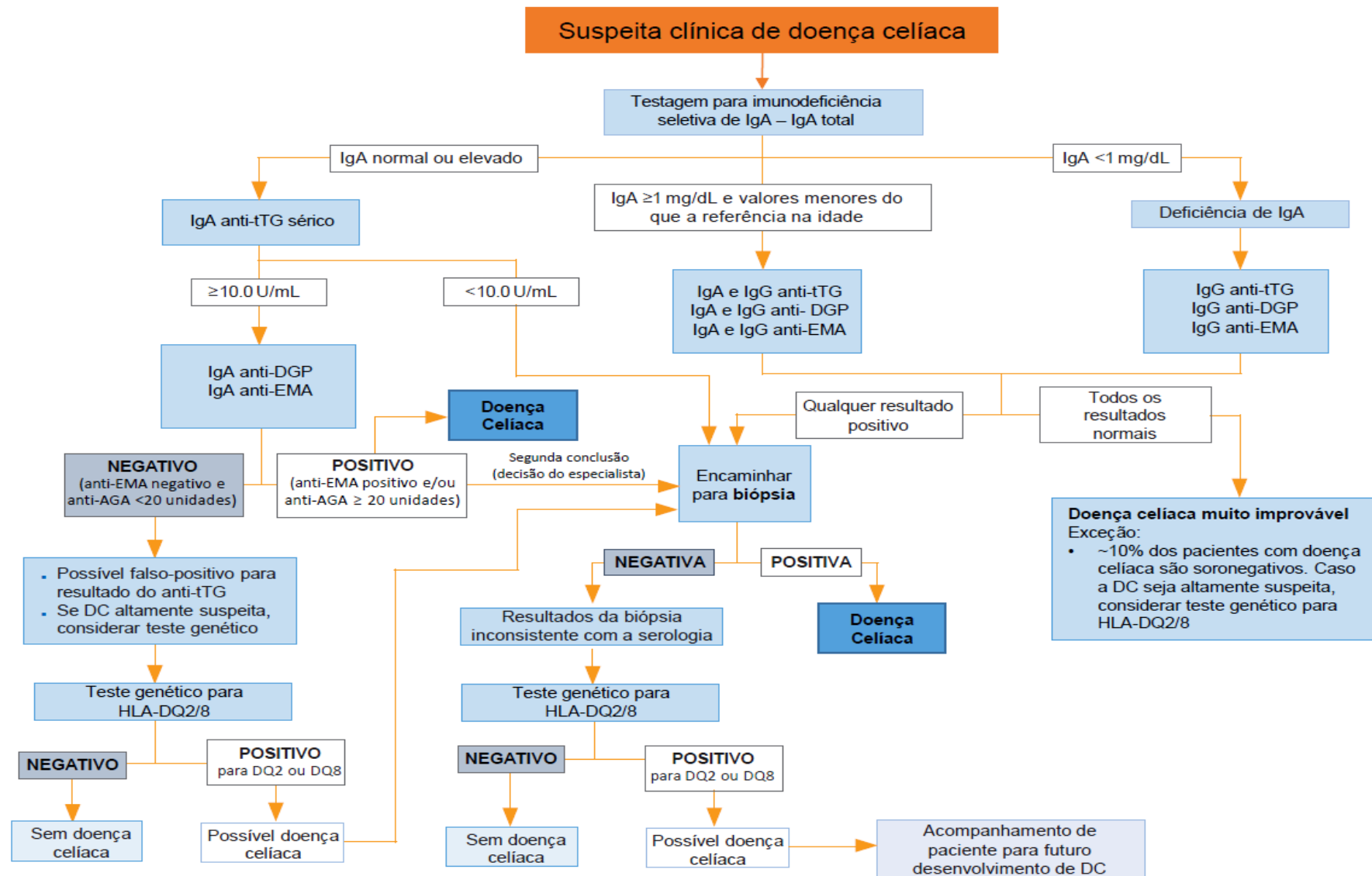
O diagnóstico para doença celíaca é uma combinação de testes sorológicos e biópsia da mucosa intestinal para sua avaliação morfológica, além do histórico,

avaliações clínicas e prognóstico após a adoção da dieta sem glúten. Muitas vezes não é fácil firmar o diagnóstico de DC, devido a resultados discordantes da clínica, sorologia e histologia. A Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) publicou em 2020 os protocolos atualizados para DC e recomendou um diagnóstico baseado em sorologia, omitindo a necessidade de avaliação histopatológica em casos de resultados específicos identificados (HUSBY et al., 2020).

Na Figura 4 é apresentado o algoritmo atualizado de diagnóstico da doença celíaca baseado na indicação da ESPGHAN, sendo que apresenta diferenças do que hoje é recomendado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) brasileiro da Doença Celíaca. No documento publicado em 2015, ainda consta como imprescindível a realização da endoscopia alta com biópsia do intestino delgado para exame histopatológico para o diagnóstico, definida como padrão-ouro (BRASIL, 2015). Esse fator é o mais discrepante comparado à recente publicação da ESPGHAN e ressalta a importância de sua revisão, de modo a recomendar estratégias mais acessíveis e menos invasivas para os indivíduos que buscam conclusões diagnósticas.

Mundialmente é evidente a desigualdade nos sistemas de saúde e o quanto os gastos para a realização da endoscopia refletem diretamente para o paciente ou para as organizações públicas, tendo variação entre países. No Brasil não é diferente, sendo que é ainda mais evidente a discrepância de acesso a exames imediatos e de qualidade, posto que uma grande maioria da população, aproximadamente 71,5% dos brasileiros de acordo com os dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), são dependentes do SUS (Sistema Único de Saúde) e enfrentam filas para a realização de consultas e exames (IBGE, 2020). Além disso, existe uma forte influência do sistema que envolve as operadoras de saúde, hospitais e laboratórios de análises clínicas que visam o lucro a partir dos custos substanciais dos procedimentos.

Evidências científicas já previamente comprovadas demonstram que os exames sorológicos são suficientes para o diagnóstico em determinados casos, graças aos avanços na identificação de marcadores altamente específicos e sensíveis. Em



**Figura 4.** Algoritmo de diagnóstico da Doença Celíaca (Adaptado de European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020) (HUSBY et. al, 2020).

adição, podem ocorrer complicações para a saúde após a biópsia endoscópica, além das possíveis interferências do interobservador em sua análise, que pode implicar em diferenças na avaliação diagnóstica. Sendo assim, é necessário discutir sua adoção ou não como exame obrigatório (HUSBY; MURRAY, 2014).

#### **4.5.1. Marcadores sorológicos**

Diversos marcadores sorológicos vêm sendo utilizados como base do diagnóstico da DC e são ainda mais importantes para casos assintomáticos. Com o passar das décadas houve uma variação dos testes usados devido ao descobrimento de marcadores mais específicos para o diagnóstico conclusivo.

O anticorpo anti-gliadina (AGA) IgG e IgA foi um dos primeiros anticorpos descritos, que se liga à gliadina nativa (componente da proteína do glúten presente no trigo). No entanto, sua especificidade e sensibilidade são muito baixas e, com o tempo, esse método tornou-se obsoleto. Por outro lado, testes de segunda geração para anticorpos anti-gliadina deaminada (anti-DGP) IgA e IgG têm se mostrado promissores, graças a alta sensibilidade de 88% e especificidade de 94%, o que evidencia a importância da deaminação da gliadina no desenvolvimento da doença celíaca.

Já o anticorpo anti-endomísio (anti-EMA), tem como alvo a tTG associada ao endomísio, uma bainha de miofibrilas reticulares que envolvem a musculatura lisa. É um ótimo marcador do dano da mucosa intestinal em pacientes não tratados, pois possui sensibilidade entre 85% e 95% e altíssima especificidade acima de 95%. No entanto, é um método relativamente caro e demorado, realizado por imunofluorescência indireta e exige a participação de um operador. Em pacientes em dieta de exclusão do glúten, seus níveis diminuem, portanto se torna um bom marcador para avaliar a adesão ao tratamento. O anti-EMA apresenta um alto valor preditivo para desenvolvimento futuro de doença celíaca, mesmo na ausência de atrofia histológica duodenal (HUSBY; MURRAY, 2014; HARRIS et al., 2012).

O anticorpo anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG) é o atual teste de escolha inicial da DC. Através do método ELISA é possível quantificar o anti-tTG IgA que

possui uma sensibilidade de 92,5% e especificidade de 98%, sendo mais reprodutível e barato que o anti-EMA. Isoladamente, o anti-tTG IgA é o mais eficiente marcador sorológico para detecção de DC e pode ser usado também para acompanhar a adesão à dieta.

Antes de se proceder à análise destes marcadores sorológicos é fundamental determinar os níveis séricos de IgA total, uma vez que muitos doentes celíacos apresentam níveis de IgA reduzidos, o que pode levar a falsos negativos. No caso de haver uma deficiência, é possível realizar os testes alternativos através dos níveis de Imunoglobulina G (IgG), tanto de anti-EMA como dos anti-tTG e anti-DGP. (RUBIN; CROWE, 2020; TACK et al., 2010; HUSBY et al., 2020).

#### **4.5.2. Biópsia endoscópica**

Para alguns casos, a confirmação da existência de DC exige, além de testes sorológicos, uma avaliação histológica da porção do intestino realizada em 4 fragmentos. A biópsia é fundamental em casos que, apesar de não haver serologia positiva, existem fortes suspeitas devido aos sintomas que o indivíduo apresenta. Contudo, de acordo com a ESPGHAN, a biópsia pode ser dispensada caso os níveis de IgA anti-tTG sejam  $\geq 10$  vezes comparado ao valor de referência, associado à positividade do anti-EMA (HUSBY et al., 2020).

Na DC ocorre atrofia das vilosidades intestinais associada a infiltração de linfócitos na mucosa, causando danos ao processo digestório e nutricional (Figura 5). Durante a endoscopia podem ser visualizados os seguintes achados sugestivos para doença celíaca: pregas mucosas serrilhadas, padrão em mosaico, pregas achatadas, menor tamanho e desaparecimento das pregas com máxima insuflação (SILVA; FURLANETTO, 2010).

Para a padronização da avaliação histológica, foi criado a *Classificação de Marsh-Oberhuber* que classifica as lesões intestinais em 4 estágios e subcategorias, explicada na Tabela 1. Se a histologia for tipo 0 ou I, deve-se realizar mais exames antes de se estabelecer o diagnóstico. Caso a histologia seja classificada entre tipo II ou III é possível confirmar a presença de DC. Após a instituição da dieta sem

glúten, em média, é necessário de 6 a 24 meses para a recuperação total da mucosa intestinal (HARRIS et al., 2012).

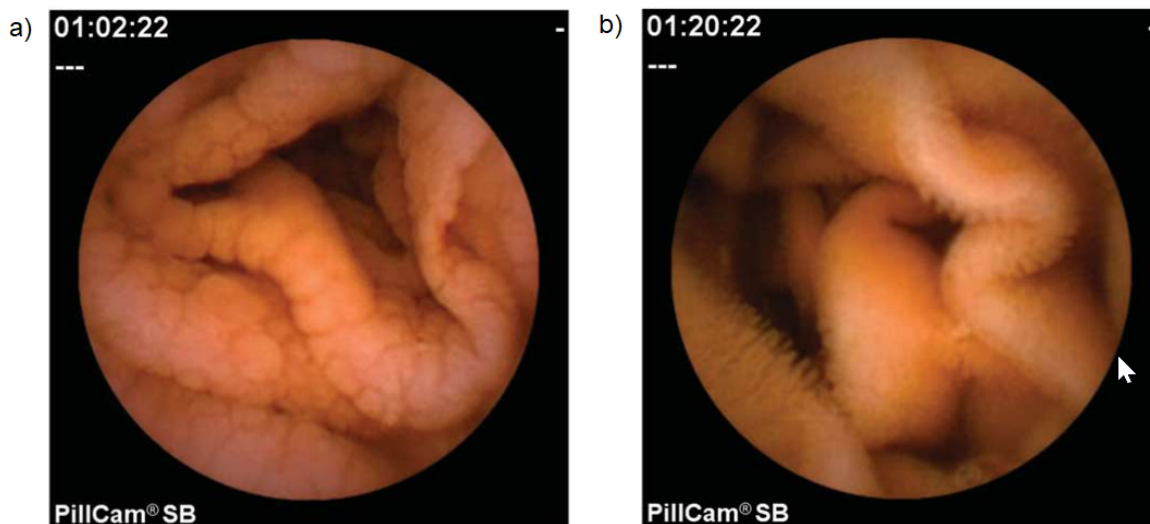
**Tabela 1.** Classificação de Marsh-Oberhuber, em que se pode denotar a presença de subcategorias, especificamente no Tipo III. [Adaptado de: (HARRIS et al., 2012).]

Tipo	Características	
Tipo 0	Mucosa Normal	
Tipo I	Aumento do número de IELs e lesão infiltrativa	
Tipo II	Hiperplasia das criptas e aumento no número de IELs com lesão hiperplásica	
Tipo III	Atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas com lesão destrutiva	III a - Parcial
		III b - Subtotal
		III c - Total

#### 4.5.3. Genotipagem HLA

Os testes genéticos para HLA DQ2 e DQ8 não são necessários para pacientes com níveis  $\geq 10$  superiores aos valores de referência de IgA tTG e positivos para IgA anti-EMA ou para indivíduos qualificados para doença celíaca através da biópsia endoscópica. A genotipagem não confirma o diagnóstico caso os outros critérios não estejam preenchidos e resultados negativos para HLA DQ2 e DQ8 indicam baixíssimo risco para DC.

Na eventualidade de ser acessível, a genotipagem HLA pode ser utilizada como teste de primeira linha em indivíduos assintomáticos que pertençam a populações de alto-risco (por exemplo, familiares de primeiro grau) ou como preditivo para acompanhamento de um futuro desenvolvimento de DC, sendo que sua positividade não é determinante (HUSBY et al., 2020).



**Figura 5.** Imagens endoscópicas do epitélio intestinal. **a)** epitélio intestinal de um doente celíaco recém-diagnosticado com atrofia das vilosidades, demonstrando recortes e nodularidade no jejuno proximal; **b)** epitélio intestinal saudável, após 12 meses em uma dieta sem glúten, o jejuno proximal voltou ao normal conforme demonstrado pelas vilosidades normais [Adaptado de: (LINDUMS et al. 2011).]

#### 4.6. Tratamento

Atualmente o único tratamento disponível é uma dieta sem glúten (DSG) permanente, o qual resulta em melhoras nos sintomas clínicos e na recuperação dos danos da mucosa do intestino delgado. Porém, a DSG é restrita e desafiadora, devido a exposições não intencionais e inadvertidas por alimentos, medicamentos, suplementos e contaminações cruzadas (ALHASSAN et al., 2019). Entende-se por contaminação cruzada uma transferência de traços ou partículas de glúten de um alimento para outro alimento, diretamente ou indiretamente que pode ocorrer durante o plantio, colheita, armazenamento, industrialização ou comercialização.

É indicado um acompanhamento com nutricionistas e gastroenterologistas especialistas para a educação e adequação a uma DSG, ressaltando as distintas fontes de glúten que devem ser evitadas e quais grãos e outros componentes podem ser substitutos. A dieta isenta de glúten pode incluir alimentos provenientes do arroz, batata, mandioca, soja, milho, quinoa, farinha de banana verde, entre outros. Alguns ingredientes como goma xantana, *psyllium* e ágar têm sido testados

para melhorar a estrutura e palatabilidade, ao serem adicionados nas receitas para aumentar a retenção de gás, o volume e a retenção de água dos alimentos isentos de glúten (ZANDONADI et al., 2012).

Níveis reduzidos de ferro, folato, vitamina B12, vitamina D, zinco, cálcio e magnésio são comuns em pacientes não tratados, sendo importante uma avaliação da condição de saúde e nutricional para identificar se há necessidade de suplementação. Na maioria dos pacientes, o intestino se regenera com a retirada do glúten da dieta, promovendo a normalização das alterações bioquímicas e melhora dos sintomas. Todavia, em alguns casos as deficiências nutricionais ainda podem persistir e contribuir para manifestações extraintestinais (CARUSO et. al, 2013).

Estudos apontam que a doença celíaca não tratada predispõe complicações severas como infertilidade, distúrbios psicológicos, osteoporose e linfomas, além de pacientes sintomáticos não-diagnosticados apresentarem uso incremental medicamentoso e dos serviços de saúde. Sabe-se que o tratamento precoce e contínuo através de uma DSG é capaz de prevenir o desenvolvimento de complicações associadas à doença. Em contrapartida, existem casos de persistência de resultados clínicos indesejados devido aos danos associados ao longo prazo da exposição inconsciente ao glúten, sendo essencial que médicos e outros profissionais da saúde atentem-se para pacientes que tiveram um diagnóstico tardio para a DC (VILPPULA et al., 2011).

Atualmente, o *Codex Alimentarius*, uma coletânea de padrões reconhecidos internacionalmente relacionadas a alimentos, estabelecida pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), define os alimentos sem glúten como aqueles contendo menos de 20 ppm. Esse foi o padrão adotado na União Europeia e pelo FDA (Food and Drug Administration), por exemplo (DIAZ-AMIGO; POPPING, 2012).

No Brasil, desde 2003 a Lei 10.674/03 obriga que os fabricantes de produtos alimentícios insiram no rótulo dos produtos se “contém glúten” ou “não contém glúten” (BRASIL, 2003). Essa lei pode ser considerada uma vitória para todos aqueles em uma DSG, contudo, ainda não há estabelecido um limite máximo de glúten presente em alimentos comercializados como isentos de glúten, como proposto pelo *Codex*. Esse fato representa um risco para os celíacos e revela uma

necessidade de revisão e delimitação mais apropriada da lei em vigência pelos órgãos públicos, além da criação de estratégias que permitam a regulamentação segura de alimentos isentos de glúten para possibilitar que portadores de DC frequentem restaurantes e outros serviços de alimentação, sem que haja riscos para sua saúde. Medidas nesse sentido poderiam favorecer a adesão ao tratamento, maior liberdade para celíacos em relação às escolhas alimentares e promoveriam a inclusão social desses indivíduos.

Muitos especialistas levantam a hipótese de que as dietas sem glúten podem ser úteis também em outras doenças e, apesar do esforço para defender esta dieta apenas para celíacos, podemos esperar que se torne gradualmente mais popular não só entre pacientes com diferentes diagnósticos, mas também em indivíduos saudáveis (MAKOVICKY et al., 2020). As tendências tecnológicas incluem inovações para tornar os produtos sem glúten mais palatáveis e avanços no processos de fabricação com o objetivo de reduzir os preços dos produtos, que, historicamente, têm um custo mais elevado. Ademais, o mercado da indústria farmacêutica busca novas terapias para tratamento da doença celíaca e movimenta o mercado global na tentativa de fornecer uma opção terapêutica que beneficie cerca de 1% da população mundial.

Devido às dificuldades substanciais associadas à adesão da DSG a longo prazo e contaminações inadvertidas e prejudiciais à saúde, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de novas terapias eficazes para controle de sintomas ou que permitam o consumo de glúten para os celíacos (ALHASSAN et al., 2019).

#### **4.7. Novas estratégias e terapias alternativas**

De encontro com uma necessidade não atendida pela falta de opções terapêuticas não dietéticas para os celíacos, o campo de pesquisa tem explorado novas estratégias e terapias alternativas, baseadas em mecanismos de ação e alvos moleculares envolvidos na patogênese da DC. Por enquanto, nenhuma solução foi encontrada além da adesão completa a uma dieta sem glúten. Algumas opções alcançaram fases II e III dos testes clínicos e muitas já foram interrompidas pela falta de evidências científicas suficientes, sendo que as terapias em estudo são

segmentadas em diferentes abordagens, desde uso de probióticos, terapias imunitolerantes em vacinas, antagonistas de zonulina para prevenir a absorção do glúten através das junções epiteliais do intestino delgado, ou nanopartículas carregadas de gliadina para indução de tolerância ao glúten, entre outras, sendo algumas abordadas a seguir (ALHASSAN et al., 2019).

Embora algumas terapias pareçam promissoras, na melhor das hipóteses elas seriam usadas como adjuvantes para completar a dieta sem glúten ao invés de substituí-la. Atualmente, o objetivo dessas terapias é melhorar os sintomas não controlados pela DSG que eventualmente podem ocorrer em contaminações não propositalis ou para casos refratários, além de fornecer melhor segurança, qualidade de vida e inclusão social dos celíacos (YOOSUF; MAKHARIA, 2019).

#### **4.7.1. Probióticos**

A microbiota intestinal tem sido avaliada na patogênese de várias doenças inflamatórias e autoimunes, como a DC, por desempenhar um papel fundamental no equilíbrio do estado de saúde. Alguns estudos demonstraram que os doentes com DC apresentam redução da concentração de *Bifidobacterium* nas amostras fecais e nas biópsias duodenais, além de não haver reposição da microbiota nos celíacos que seguiram uma DSG. Além disso, foi verificado que *Bifidobacterium infantis* e *Bifidobacterium lantis* podem reduzir a permeabilidade epitelial induzida pela gliadina e regular negativamente a resposta imune pró-inflamatória em pacientes com DC, o que pode tornar interessante a inclusão de agentes probióticos na abordagem terapêutica da doença. No único estudo já realizado que analisou os efeitos dos probióticos em celíacos, os resultados sugerem que são capazes de aliviar alguns sintomas gastrointestinais, mas não houve diferença na permeabilidade epitelial. No entanto, o papel dos probióticos no tratamento da DC permanece sem comprovação (VEERARAGHAVAN et. al, 2015).

#### **4.7.2. Vacinação**

Como a doença celíaca tem ação nos mecanismos de regulação da resposta imunológica, a Nexvax2 foi uma vacina peptídica desenvolvida para tratamento da DC e correspondia a uma mistura de  $\alpha$ - e  $\omega$ -gliadinas imunitóxicas. O objetivo desta vacina é o uso da imunoterapia para alterar a resposta pró-inflamatória dos linfócitos

T para uma resposta reguladora, de modo a restabelecer a tolerância imunológica dos celíacos, que apresentem o haplótipo HLA-DQ2.5, ao glúten (TRUITT et. al, 2019). No ensaio de fase 1, após pelo menos uma dose de vacina, foram detectados linfócitos T específicos e uma resposta positiva, o que reflete a ativação imune intestinal semelhante ao que ocorre na ingestão de glúten. Porém, a ImmusanT anunciou em 2019 a descontinuação do seu estudo global de fase 2 da Nexvax2, devido aos resultados de uma análise provisória revelarem que a vacina não fornecia proteção estatisticamente significativa da exposição ao glúten para pacientes com doença celíaca quando comparado com o placebo.

#### **4.7.3. Prevenção de absorção de gliadina - antagonista da zonulina**

A proteína zonulina, envolvida no transporte paracelular de peptídeos do glúten, foi identificada como uma reguladora da permeabilidade epitelial e altamente expressa na mucosa e sangue de pacientes com doença celíaca, sendo um possível alvo terapêutico para tratamento. O acetato de larazotide, um fármaco formalmente referido como AT-1001, é um octapeptídeo antagonista da zonulina e foi desenvolvido pela Alba Therapeutics, uma empresa biofarmacêutica dos Estados Unidos (YOOSUF; MAKHARIA, 2019).

Em estudos *in vitro* o larazotide mostrou a melhora da integridade da mucosa intestinal reduzindo a permeabilidade e a produção de substâncias inflamatórias, assim como bloqueou a passagem do glúten pela mucosa intestinal. Quando testado em humanos, o medicamento se mostrou seguro e bem tolerado, sendo mais eficiente quando usado em doses baixas, o que diminui a incidência de efeitos colaterais. Além disso, os resultados até o momento mostram diminuição de sintomas como diarreia, dor abdominal e diminuição dos níveis de anticorpos tTG, porém ainda é preciso que se avalie melhor as alterações microscópicas da mucosa, como a presença de células inflamatórias e atrofia intestinais, após o uso do larazotide (VEERARAGHAVAN et. al, 2015).

Por enquanto, o larazotide também demonstrou resultados importantes para pacientes refratários e que não responderam bem à dieta sem glúten. Os dados atuais indicam que o larazotide pode ter um efeito benéfico na tolerância de mínimas quantidades de glúten provenientes da ingestão inadvertida como a

contaminação cruzada, melhorando a qualidade de vida dos celíacos. No futuro, os testes de fase 3 pretendem ser realizados em pacientes que seguem uma DSG, além de ser analisado em outras condições de permeabilidade intestinal aumentada, como na Síndrome do Intestino Irritável e sensibilidade ao glúten não-celíaca (YOOSUF; MAKHARIA, 2019).

#### **4.7.4. Nanopartículas para indução de tolerância ao glúten**

O desenvolvimento de uma nanopartícula biodegradável focada na modificação da resposta imune, conhecida como TAK-101, agora licenciada para comercialização em nome da Takeda Pharmaceutical Company Limited ("Takeda"), obteve ótimos resultados na fase 2 de testes clínicos, ao mostrarem que é possível induzir a tolerância imunológica específica a um antígeno estranho em doenças autoimunes, como a doença celíaca. Nos testes para DC, a nanopartícula foi carregada com gliadina e os pacientes tratados com o TAK-101 tiveram uma resposta imune inflamatória 90% menor do que os não tratados.

Quando a nanopartícula carregada com proteínas de gliadina é injetada na corrente sanguínea, o sistema imunológico não reconhece a partícula como prejudicial, pois a nanopartícula protege o antígeno. Em seguida, por meio da inibição de ativação de células T, a nanopartícula e sua carga oculta são fagocitadas por um macrófago, de modo a diminuir a resposta imune e permitir que os celíacos consumam glúten com redução substancial da inflamação. Essa tecnologia é a mais promissora atualmente e novos testes clínicos serão realizados para comparar o número de IFN- $\gamma$  após um desafio oral de glúten de 6 dias entre os participantes tratados com TAK-101 versus placebo (KELLY et al., 2021).

A prevalência da doença celíaca está aumentando no mundo todo e muitos pacientes com DC permanecem sem diagnóstico, destacando a necessidade de melhores estratégias no futuro para a detecção ideal de pacientes da população em geral. Como apresentado, muitos indivíduos não têm conhecimento sobre a DC e sofrem com diferentes sintomas com o passar do tempo, além de ter um incremento no uso medicamentoso, queda da qualidade de vida e no aumento de complicações associadas à doença, sejam gastrointestinais ou extraintestinais (VILPPULA et al.,

2011). O estabelecimento de um algoritmo atualizado para diagnóstico da doença celíaca já foi estabelecido pela ESPGHAN, permitindo uma conclusão baseada apenas em testes sorológicos em determinados casos, o que demonstra um avanço significativo no conhecimento da DC e assertividade dos testes disponíveis (HUSBY et al., 2020). Todavia, muitos países, incluindo o Brasil, não tiveram atualizações recentes no protocolo de diagnóstico, o que poderia ser revisado para incluir testes sorológicos mais específicos e sensíveis como exame padrão, além de analisar a necessidade obrigatória da biópsia endoscópica que pode gerar desconforto e complicações em sua realização, ser menos acessível para alguns indivíduos, além de depender da interferência da análise do interobservador. Somado a isso, a Lei 10.674/03 vigente no Brasil que obriga que os fabricantes de produtos alimentícios a inserirem no rótulo dos produtos se contém ou não contém glúten não determina uma quantidade máxima permitida de glúten que indique como categorizar o produto da devida maneira, o que pode ser prejudicial à saúde dos consumidores.

A maior divulgação e conhecimento sobre a doença celíaca é positiva para aumentar a demanda por produtos sem glúten e conscientizar a população, desde que esteja evidente as diferenças entre a necessidade verídica daqueles que não podem consumir glúten por razões de saúde e aqueles que optam por dietas sem glúten por outros motivos pessoais. O aumento do mercado sem glúten é importante para permitir uma inclusão social dos celíacos e a segurança em sua alimentação.

A busca por novas tecnologias para o tratamento da DC vem acontecendo há anos em diversas abordagens e, por enquanto, a grande maioria das que apresentam perspectivas futuras, atenderão apenas como terapias adicionais a uma dieta sem glúten, de modo a diminuir complicações pelo consumo inadvertido, como em casos de contaminação cruzada. Atualmente, nenhuma outra opção terapêutica está disponível além de uma adesão completa a uma DSG.

## **5. CONCLUSÃO**

A doença celíaca tem ganhado maior notoriedade nos últimos anos devido ao desenvolvimento de diagnósticos mais específicos e acessíveis que permitiram o reconhecimento dessa enteropatia de forma mais branda. O que anteriormente era associado apenas à má absorção em crianças, agora é identificada como uma

doença autoimune com manifestações multiorgânicas presentes em diferentes fases da vida, tendo uma prevalência mundial de aproximadamente 1% e ainda subdiagnosticada. Além da DC, outras manifestações clínicas associadas ao consumo de glúten são cada vez mais comuns, o que evidencia a importância do entendimento das suas diferenças e semelhanças entre os profissionais de saúde. Assim, podem direcionar o manejo e acompanhamento adequado dos pacientes que atualmente têm apenas a dieta sem glúten como possibilidade de tratamento.

A conscientização sobre a doença celíaca e a busca por alternativas que beneficiem todos aqueles que precisam seguir uma dieta sem glúten ininterrupta, tem movimentado o mercado da indústria farmacêutica e alimentícia. Encontrar opções que sejam seguras e complementares ou substitutas à DSG é um avanço importante que impacta diretamente na qualidade de vida e na inserção social dos indivíduos que não podem ingerir esse conjunto de proteínas. Caso novas terapias sejam desenvolvidas e aprovadas, é necessário garantir um plano de acesso para todos os pacientes elegíveis e o apoio da comunidade médica e científica é de extrema valia para demonstrar as consequências positivas atreladas a essas inovações.

## 6. BIBLIOGRAFIA

ABADIE, Valérie; JABRI, Bana. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. **Immunological Reviews**, v. 260, n. 1, p. 221-234, 19 jun. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12191>

ABADIE, Valérie; SOLLID, Ludvig M.; BARREIRO, Luis B.; JABRI, Bana. Integration of Genetic and Immunological Insights into a Model of Celiac Disease Pathogenesis. **Annual Review Of Immunology**, v. 29, n. 1, p. 493-525, 23 abr. 2011. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-040210-092915>.

ALHASSAN, Eaman; YADAV, Abhijeet; KELLY, Ciaran P.; MUKHERJEE, Rupa. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. **Cellular And Molecular Gastroenterology And Hepatology**, v. 8, n. 3, p. 335-345, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.04.017>

BIESIEKERSKI, Jessica R. What is gluten? **Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, v. 32, p. 78-81, 28 fev. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13703>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 10.674 de 16 de maio de 2003. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 19 de maio 2003.

BRASIL. Portaria nº 1149, de 11 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 216, 12 nov. 2015. Seção 1, p. 65.

CARUSO, Roberta; PALLONE, Francesco; STASI, Elisa; ROMEO, Samanta; MONTELEONE, Giovanni. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. **Annals Of Medicine**, v. 45, n. 8, p. 522-531, 7 nov. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2013.849383>.

COLLIN, Pekka; SALMI, Teea T.; HERVONEN, Kaisa; KAUKINEN, Katri; REUNALA, Timo. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. **Annals Of Medicine**, v. 49, n. 1, p. 23-31, 14 dez. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2016.1222450>.

DIAZ-AMIGO, C.; POPPING, B. Gluten and gluten-free: issues and considerations of labeling regulations, detection methods, and assay validation. **Journal of AOAC International**. v.95, n.2, p.337-348, 2012.

FUCHS, Valma; KURPPA, Kalle; HUHTALA, Heini; MÄKI, Markku; KEKKONEN, Leila; KAUKINEN, Katri. Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: a prospective nationwide study. **United European Gastroenterology Journal**, v. 6, n. 4, p. 567-575, maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1177/2050640617751253>.

GUJRAL, Naiyana. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. **World Journal Of Gastroenterology**, v. 18, n. 42, p. 6036, 2012. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6036>.

HARRIS, Lucinda A.; PARK, Jason Y.; VOLTAGGIO, Lysandra; LAM-HIMLIN, Dora. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 76, n. 3, p. 625-640, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.04.473>.

HUSBY, Steffen; KOLETZKO, Sibylle; KORPONAY-SZABÓ, Ilma; KURPPA, Kalle; MEARIN, Maria Luisa; RIBES-KONINCKX, Carmen; SHAMIR, Raanan; TRONCONE, Riccardo; AURICCHIO, Renata; CASTILLEJO, Gemma. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. **Journal Of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 70, n. 1, p. 141-156, jan. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000002497>.

HUSBY, Steffen; MURRAY, Joseph A.. Diagnosing coeliac disease and the potential for serological markers. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 11, p. 655-663, 30 set. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.162>

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa Nacional de Saúde 2019. Informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.

KAUKINEN, Katri; LINDFORS, Katri; MÄKI, Markku. Advances in the treatment of coeliac disease: an immunopathogenic perspective. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 1, p. 36-44, 6 ago. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.141>

KELLY, Ciarán P.; BAI, Julio C.; LIU, Edwin; LEFFLER, Daniel A.. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. **Gastroenterology**, v. 148, n. 6, p. 1175-1186, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044>.

KELLY, Ciarán P.; MURRAY, Joseph A.; LEFFLER, Daniel A.; GETTS, Daniel R.; BLEDSOE, Adam C.; SMITHSON, Glenda; FIRST, M. Roy; MORRIS, Amy; BOYNE, Michael; ELHOFY, Adam. TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Gastroenterology**, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.03.014>

LEONARD, Maureen M.; SAPONE, Anna; CATASSI, Carlo; FASANO, Alessio. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. **Jama**, v. 318, n. 7, p. 647-656, 15 ago. 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.9730>.

LIDUMS, Ilmars; TEO, Edward; FIELD, John; CUMMINS, Adrian G. Capsule Endoscopy: a valuable tool in the follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet. **Clinical And Translational Gastroenterology**, v. 2, n. 8, p. 2, ago. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2011.3>

LINDFORS, Katri; CIACCI, Carolina; KURPPA, Kalle; LUNDIN, Knut E. A.; MAKHARIA, Govind K.; MEARIN, M. Luisa; MURRAY, Joseph A.; VERDU, Elena F.; KAUKINEN, Katri. Coeliac disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 1-5, 10 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>.

LIU, Edwin; LEE, Hye-Seung; ARONSSON, Carin A.; HAGOPIAN, William A.; KOLETZKO, Sibylle; REWERS, Marian J.; EISENBARTH, George S.; BINGLEY, Polly J.; BONIFACIO, Ezio; SIMELL, Ville. Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country. **New England Journal Of Medicine**, v.

371, n. 1, p. 42-49, 3 jul. 2014. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1313977>.

LUDVIGSSON, Jonas F.; MURRAY, Joseph A.. Epidemiology of Celiac Disease. **Gastroenterology Clinics Of North America**, v. 48, n. 1, p. 1-18, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.004>.

LUDVIGSSON, Jonas F; A LEFFLER, Daniel; BAI, Julio C; BIAGI, Federico; FASANO, Alessio; GREEN, Peter H R; HADJIVASSILIOU, Marios; KAUKINEN, Katri; KELLY, Ciaran P; LEONARD, Jonathan N. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. **Gut**, v. 62, n. 1, p. 43-52, 16 fev. 2012. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>.

MCCARTY, Sara; SYED, Farhatullah; BAYAT, Ardeshir. Role of the HLA System in the Pathogenesis of Dupuytren's Disease. **Hand**, v. 5, n. 3, p. 241-250, 9 fev. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1007/s11552-009-9255-y>

MAKOVICKY, Peter; MAKOVICKY, Pavol; CAJA, Fabian; RIMAROVA, Kvetoslava; SAMASCA, Gabriel; VANNUCCI, Lucca.. Celiac disease and gluten-free diet: past, present, and future. **Gastroenterol Hepatol Bed Bench**, v. 13(1), p. 1-7, 2020.

MUSTALAHTI, Kirsi; CATASSI, Carlo; REUNANEN, Antti; FABIANI, Elisabetta; HEIER, Margit; MCMILLAN, Stan; MURRAY, Liam; METZGER, Marie-Helene; GASPARIN, Maurizio; BRAVI, Enzo. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. **Annals Of Medicine**, v. 42, n. 8, p. 587-595, 11 nov. 2010. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2010.505931>.

PARRA-MEDINA, Rafael; MOLANO-GONZALEZ, Nicolás; ROJAS-VILLARRAGA, Adriana; AGMON-LEVIN, Nancy; ARANGO, Maria-Teresa; SHOENFELD, Yehuda; ANAYA, Juan-Manuel. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: a systematic review and meta-regression. **Plos One**, v. 10, n. 5, p. 0124040, 5 maio 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124040>.

PÉREZ, Laura Crespo; VILLASANTE, Gemma Castillejo de; RUIZ, Ana Cano; LEÓN, Francisco. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. **European Journal Of Internal Medicine**, v. 23, n. 1, p. 9-14, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2011.08.030>

RUBIN, Joshua Elliott; CROWE, Sheila E.. Celiac Disease. **Annals Of Internal Medicine**, v. 172, n. 1, p. 1-16, 7 jan. 2020. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/aitc202001070>.

RUBIO-TAPIA, Alberto; HILL, Ivor D; KELLY, Ciarán P; CALDERWOOD, Audrey H; A MURRAY, Joseph. ACG Clinical Guidelines: diagnosis and management of celiac

disease. **American Journal Of Gastroenterology**, v. 108, n. 5, p. 656-676, maio 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.79>

RUBIO-TAPIA, Alberto; LUDVIGSSON, Jonas F; BRANTNER, Tricia L; A MURRAY, Joseph; EVERHART, James e. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. **American Journal Of Gastroenterology**, v. 107, n. 10, p. 1538-1544, out. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.219>.

SABATINO, Antonio di; CORAZZA, Gino Roberto. Coeliac disease. **The Lancet**, v. 373, n. 9673, p. 1480-1493, abr. 2009. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60254-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60254-3).

SAPONE, Anna; BAI, Julio C; CIACCI, Carolina; DOLINSEK, Jernej; GREEN, Peter Hr; HADJIVASSILIOU, Marios; KAUKINEN, Katri; ROSTAMI, Kamran; SANDERS, David s; SCHUMANN, Michael. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. **Bmc Medicine**, v. 10, n. 1, p. 10-13, 7 fev. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>.

SELLESKI, Nicole; ALMEIDA, Lucas Malta; ALMEIDA, Fernanda Coutinho de; PRATESI, Claudia Beatriz; NÓBREGA, Yanna Karla de Medeiros; GANDOLFI, Lenora. Prevalence Of Celiac Disease Predisposing Genotypes, Including Hla-dq2.2 Variant, In Brazilian Children. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, n. 1, p. 82-85, mar. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-16>

SILVA, Tatiana Sudbrack da Gama e; FURLANETTO, Tania Weber. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 1, p. 122-126, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302010000100027>.

TACK, Greetje J.; VERBEEK, Wieke H. M.; SCHREURS, Marco W. J.; MULDER, Chris J. J.. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 7, n. 4, p. 204-213, 9 mar. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2010.23>.

TRUITT, Kenneth E.; DAVESON, A. James M.; EE, Hooi C.; GOEL, Gautam; MACDOUGALL, James; NEFF, Kristin; ANDERSON, Robert P.. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal nexvax2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 50, n. 5, p. 547-555, 13 ago. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15435>

UTIYAMA, Shirley Ramos da Rosa; REASON, Iara José Taborda de Messias; KOTZE, Lorete Maria da Silva. Aspectos genéticos e imunopatogênicos da doença celíaca: visão atual. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 41, n. 2, p. 121-128, jun. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032004000200010>.

VEERARAGHAVAN, Gopal; A LEFFLER, Daniel; KASWALA, Dharmesh H; MUKHERJEE, Rupa. Celiac disease 2015 update: new therapies. **Expert Review Of Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. 7, p. 913-927, 12 abr. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2015.1033399>

VILPPULA, Anitta; KAUKINEN, Katri; LUOSTARINEN, Liisa; KREKELÄ, Ilkka; PATRIKAINEN, Heikki; VALVE, Raisa; LUOSTARINEN, Markku; LAURILA, Kaija; MÄKI, Markku; COLLIN, Pekka. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. **Bmc Gastroenterology**, Norway, v. 11, n. 1, p. 1-8, dez. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-11-136> .

WIESER, Herbert. Chemistry of gluten proteins. **Food Microbiology**, v. 24, n. 2, p. 115-119, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fm.2006.07.004>


YOOSUF, Shakira; MAKHARIA, Govind K.. Evolving Therapy for Celiac Disease. **Frontiers In Pediatrics**, v. 7, p. 1-18, 14 maio 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00193>.

ZANDONADI, R.P.; et al. Green banana pasta: an alternative for gluten-free diets. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**. v.112, n.7, p.1068-1072, 2012.



Data e assinatura do aluno(a)

14/06/2021



Data e assinatura do Orientador(a)

14/06/2021