

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

STEPHANY LIDISNEY MOREIRA

DOENÇA CELÍACA: FISIOPATOLOGIA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

BAURU

2022

STEPHANY LIDISNEY MOREIRA

DOENÇA CELÍACA: FISIOPATOLOGIA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde do Centro Universitário Sagrado Coração, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia, sob orientação do Prof.^a M.a. Ana Lígia Pagnan.

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

M835d	<p>Moreira, Sthephany Lidisney</p> <p>Doença Celíaca: fisiopatologia e abordagens terapêuticas / Sthephany Lidisney Moreira. -- 2022. 42f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a M.^a Ana Lígia Pagnan</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. Doença celíaca. 2. Glúten. 3. Enteropatia Autoimune. 4. Gastroenterologia. 5. Celíaco. I. Pagnan, Ana Lígia. II. Título.</p>
-------	--

STEPHANY LIDISNEY MOREIRA

DOENÇA CELÍACA: FISIOPATOLOGIA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde do Centro Universitário Sagrado Coração, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia, sob orientação do Prof.^a M.a. Ana Lígia Pagnan.

Bauru, 28 de Novembro de 2022.

Banca Examinadora:

Prof.^a M.a. Ana Lígia Pagnan (Orientadora)
Centro Universitário Unisagrado

Prof.^a Dra. Ana Paula Favaro Trombone Garlet (Coordenadora do curso de Farmácia)
Centro Universitário Unisagrado

Dedico este trabalho aos meus pais, por sempre lutarem por mim, aos meus amigos, por se mostrarem presentes e compreensivos mesmo com o meu foco voltado aos estudos e ao meu namorado, por confortar meu coração nos momentos ruins e ser minha melhor companhia nos momentos bons.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço aos meus pais, Eleandro Marcio Moreira e Marcia Elena Barboza, por terem escolhido me gerar e me dar a oportunidade de viver, e pela criação tão carinhosa e cheia de valores que me foi dada, importante para enfrentar todos os desafios dessa trajetória.

Ao Centro Universitário Sagrado Coração, por disponibilizar o curso e ministrá-lo com excelência.

Agradeço, também, à minha orientadora Prof.^a M.a. Ana Lígia Pagnan, pela sua disponibilidade, dedicação e acompanhamento durante a realização deste trabalho.

Ao meu namorado, Pedro T. C. Ticianeli, pela parceria, amor e apoio em todos os momentos.

Aos meus amigos de sala, que fazem os dias serem mais leves e à aqueles que fazem parte da minha vida antes mesmo da faculdade, que nunca se afastaram e torcem pela minha vitória.

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.” (Marie Curie, *The Delineator*, vol. 99, p. 105).

RESUMO

A doença celíaca é uma enteropatia autoimune sensível ao glúten associada à mecanismos genéticos e ambientais, é desenvolvida a partir da ingestão de glúten que passa por uma digestão incompleta no estômago dos celíacos fazendo com que fragmentos imunógenos sejam reconhecidos pelos receptores de membrana no intestino desencadeando uma resposta imune capaz de atrofiar as vilosidades intestinais e causar manifestações extraintestinais. Além disso, é uma doença multifatorial que se apresenta de várias formas clínicas, podendo ser clássica, não clássica, latente, potencial ou subclínica, o que dificulta o diagnóstico, que ocorre por meio de testes sorológicos e biópsia do intestino. Entretanto, pode-se existir indivíduos que apresentam predisposição genética sem ter desenvolvido a doença. O glúten é uma proteína encontrada principalmente no trigo, mas também pode ser vista em grãos como centeio, na forma de secalina, cevada, na forma de hordeína e aveia, na forma de avenina. Dessa forma, o portador da doença deve seguir alguns cuidados como, a restrição alimentar, aderindo uma dieta totalmente isenta de glúten para toda a vida e a partir desta exclusão, os sintomas devem desaparecer e o epitélio intestinal voltar ao normal, salvo em condições clínicas de doença celíaca refratária. Por mais que atualmente novos alimentos isentos da proteína e os produtos industrializados tenham a rotulagem com a expressão “contém glúten” ou “não contém glúten”, essa terapia ainda não é completamente eficaz, já que muitos obstáculos são encontrados para o seguimento correto da dieta o que afeta significativamente a qualidade de vida do paciente em geral, tornando fortemente necessário a pesquisa de novas abordagens terapêuticas farmacológicas.

Palavras-chave: Doença Celíaca, Enteropatia autoimune, Glúten, Celíaco.

ABSTRACT

Celiac disease is a gluten-sensitive autoimmune enteropathy associated with genetic and environmental controls, it is developed from the ingestion of gluten that undergoes incomplete metabolism in the stomach of celiacs causing immunogenic fragments to be recognized by membrane receptors in the intestine triggering immune response capable of atrophying intestinal villi and causing extraintestinal manifestations. Furthermore, it is a multifactorial disease that presents itself in several clinical forms, which can be classic, non-classical, latent, potential or subclinical, which makes diagnosis difficult, which occurs through serological tests and intestinal biopsy. However, there may be individuals who have a genetic predisposition without having developed the disease. Gluten is a protein found primarily in wheat, but can also be seen in grains such as rye, in the form of secalin, barley, in the form of hordein, and oats, in the form of avenin. Thus, the carrier of the disease must follow certain precautions, such as food restriction, adhering to a totally gluten-free diet for life and, based on this exclusion, the symptoms must disappear and the intestinal epithelium return to normal, except in clinical conditions of refractory celiac disease. As much as new protein-free foods and industrialized products are currently labeled with the expression “contains gluten” or “gluten free” this therapy is still not completely effective, since many obstacles are encountered for following the correct diet, which significantly affected the patient's quality of life in general, it became strongly necessary to research new pharmacological therapeutic approaches.

Keywords: Celiac Disease, Autoimmune enteropathy, Gluten, Celiac.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3	METODOLOGIA	13
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
4.1	HISTÓRIA DA DOENÇA CELÍACA	14
4.2	ETIOLOGIA	15
4.2.1	Fatores genéticos	15
4.2.2	Fatores ambientais	15
4.3	FISIOPATOLOGIA	16
4.3.1	Aspectos imunológicos	16
4.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	18
4.5	ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS	21
4.5.1	Redução da massa óssea	21
4.5.2	Infertilidade na mulher	21
4.5.3	Dermatite hepertiforme	22
4.5.4	Anemia	22
4.5.5	Distúrbios neurológicos	22
4.5.6	Distúrbios hepáticos	23
4.5.7	Diabetes Mellitus tipo 1	23
4.5.8	Doenças reumatológicas	24
4.6	DIAGNÓSTICO	24
4.7	ABORDAGENS TERAPÊUTICAS	26
4.7.1	Terapia não farmacológica	26
4.7.2	Terapia farmacológica	28
4.7.2.1	Terapia oral enzimática	28
4.7.2.1.1	NA-PEP	28
4.7.2.1.1	ALV003	29
4.7.2.2	Sequestradores de gliadina	30
4.7.2.2.1	Co-polímeros	30

4.7.2.2.2 Anticorpo anti-gliadina	30
4.7.2.3 Reguladores da permeabilidade intestinal	30
4.7.2.4 Reguladores de antígeno	31
4.7.2.4.1 Inibidores da enzima transglutaminase antit-TG	31
4.7.2.4.2 Bloqueadores dos receptores HLA	32
4.7.2.5 Imunoterapia por nanopartículas	32
4.7.2.6 Reguladores da resposta imune	33
4.7.2.6.1 AMG 714	33
4.7.2.6.2 Vacina Nexvax2	34
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca, também denominada de enteropatia autoimune sensível ao glúten ou “sprue celíaco”, é uma patologia crônica do sistema imunológico que acomete principalmente o intestino delgado, ocasionando inflamações que podem levar à atrofia das vilosidades e consequentemente, à má absorção de nutrientes (FENACELBRA, 2021). Essa doença é desencadeada a partir da ingestão de glúten em indivíduos com predisposição genética e pode desenvolver-se em qualquer idade, a alteração ocasionada na mucosa do intestino, na maioria dos casos, é reversível a partir de uma dieta livre da proteína (LUDVIGSSON *et al*, 2013).

Atualmente sabe-se que a doença celíaca é uma das mais comuns desordens alimentares do mundo, afetando aproximadamente 1% da população geral. (SAPONE *et. al*, 2012). O avanço das novas tecnologias junto com os estudos das várias apresentações clínicas da doença, aumentou o número de diagnósticos específicos. De acordo com a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica - ESPGHAN, (2020), o diagnóstico vem por meio da análise de uma série de etapas. Primeiro, as manifestações clínicas, depois a realização do teste sorológico, sem a retirada do glúten da dieta. Por último, para o fechamento do resultado, a biópsia do duodeno. Se o indivíduo apresentar concentrações de TGA-IgA (transglutaminase tecidual - anticorpos IgA) maior que dez vezes o valor limite, o diagnóstico é positivo e não é necessária a realização da biópsia.

Por ser uma doença multifatorial, a doença celíaca pode-se apresentar de diferentes formas. A primeira delas é a forma clássica, que ocorre geralmente na infância, pouco após o desmame, através da inserção do glúten na dieta, caracterizando-se pelo aparecimento de sintomas gastrointestinais como, perda de peso, diarreia crônica e distensão abdominal, podendo levar ao retardo no crescimento e até ao desenvolvimento de outras doenças correlacionadas. Isso ocorre em decorrência da deficiência da absorção de macro e micronutrientes no intestino (NASCIMENTO, 2012). Já a forma não clássica, está relacionada com manifestações sistêmicas, como, baixa estatura, anemia, osteoporose, e infertilidade, podendo ter um ou mais sintomas correlacionados, acompanhados ou não, de sintomas gastrointestinais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

A doença também pode ser diagnosticada positiva mesmo sem sintomas gastrointestinais e sistêmicos, caracterizando a forma assintomática. Além disso, o intestino pode começar a apresentar infiltrados inflamatórios, mesmo com a mucosa em seu estado

normal, evoluindo para a forma potencial ou latente, a qual possui alto risco de progressão (MURCH, 2016).

A etiologia da doença celíaca ainda não é totalmente compreendida. Sabe-se que fatores genéticos e ambientais influenciam em seu desenvolvimento. Há a predominância dos alelos HLA de classe II, DQ2 e DQ8 em celíacos, sendo um fator genético recorrente em parentes de primeiro e segundo grau e em gêmeos monozigóticos. Mesmo assim, a predisposição genética não afirma a presença da doença ou que ela possa desenvolver-se futuramente (CAIO et al, 2019). Além disso, pode aparecer associada à outras patologias, como dermatite hepertiforme, Síndrome de Down, doenças endócrinas, diabetes mellitus tipo I e doenças reumatológicas, por conta de disfunções imunológicas (PEREIRA *et al*, 2017).

Os fatores ambientais estão relacionados com a quantidade de glúten que é ingerida pelo indivíduo e a cultura alimentícia da região em que ele está inserido. Esta proteína é encontrada no trigo, na cevada, no centeio e na aveia e tornaram-se ingredientes mundialmente utilizados como base na produção de alguns alimentos como, bolos, massas, cerveja e pães. Além disso, produtos industrializados como maionese, massa de tomate e batata frita congelada, devem ser evitados, uma vez que podem sofrer contaminação cruzada em seu processamento (WERKE; NASCIMENTO, 2019).

Portanto, adquirir uma dieta isenta de glúten é mais complexa do que parece. O celíaco é obrigado a conviver com opções limitadas de alimentos, que geralmente, são de custo elevado, levando à exclusão social e, conseqüentemente, afetando a sua qualidade de vida. Dessa forma, torna-se importante e necessário a abordagem do tema na atualidade, a fim de que as novas tecnologias atuais possam ser usadas no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. (CIEZUNSKI; KOTZE; UTIYAMA, 2016).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever e esclarecer a etiologia, fisiopatologia, os métodos de diagnóstico e tratamento da Doença Celíaca.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender a fisiopatologia da doença celíaca;
- Mostrar as ideias em desenvolvimento de abordagens terapêuticas e não terapêuticas;
- Mostrar a importância da alimentação isenta de glúten por celíacos;
- Mostrar a importância e a necessidade da rotulagem de alimentos industrializados de acordo com a lei nº 10.674 de 16 de maio de 2003.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho é considerado uma revisão bibliográfica, nesta encontra-se dados de diversos autores dentro de um período amplo de 2010 a 2022, dando preferência aos estudos mais atuais. A estratégia utilizada para a pesquisa bibliográfica foi a de inclusão e exclusão de dados eletrônicos encontrados dentro dos meios US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Sci-Hub e Google Acadêmico, onde foram usadas as seguintes palavras-chaves em inglês: “Celiac disease”, “gluten”.

Após a coleta de dados, foram selecionados 50 artigos para análise e os quais atendiam aos critérios de inclusão: (a) os artigos deveriam dissertar sobre um ou mais tópicos escolhidos para revisão; (b) publicação do período de 2010 a 2022, incluindo outros artigos de revisão, teses, dissertações e monografia.

Por fim, após leitura minuciosa dos artigos na íntegra, foram excluídos os que não atenderam à questão norteadora, sendo selecionados 47 artigos, os quais fizeram parte de toda a revisão deste trabalho.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 HISTÓRIA DA DOENÇA CELÍACA

No século II já se observava a existência de doenças causadas por problemas digestivos. Um estudioso grego, chamado de Areateus da Capadócia, foi o primeiro a registrar um tipo diferente de manifestação clínica, a qual parecia ter relação com o intestino, denominando-a pela palavra “koiliakos”, que significa “ventre abaulado”. Dentre as características observadas, os pacientes possuíam distensão abdominal, dificuldades para digerir alimentos e disfunções intestinais. (ATLAS DA SAÚDE, 2013).

Mais tarde, em 1888, Samuel Gree relatou a enfermidade em seus estudos, a qual chamou por um novo nome, de “afecção celíaca”, descrevendo como característica comum, a indigestão crônica que acomete principalmente, crianças de até 5 anos de idade. (SDEPANIAN; MORAIS; FAGUNDES-NETO, 2013). Gree ainda declarava que se houvesse uma cura, estaria na adoção de uma dieta isenta de farináceos. Logo, alguns médicos tentaram compreender a doença e começaram a introduzir medidas para controlá-la, mas foi só em 1920 que realmente houve uma queda nos casos mais graves, devido a uma dieta de bananas, proposta pelo médico alemão Sydnei Hass, a qual excluía carboidratos e cereais. (FAGUNDES-NETO, 2014).

Willen-Karel Dicke, nascido em 1905, na Holanda, foi o primeiro a provar os benefícios da dieta sem glúten para portadores da doença celíaca. Dicke, era um médico pediatra e através de suas experiências, constatou, em 1952, que a causa da doença não era o consumo de carboidratos, como se pensava anteriormente, mas sim, a ingestão da proteína do trigo. (ADAMS, 2010). A confirmação da teoria veio durante a Segunda Guerra Mundial, em 1944 a 1945, época denominada de “Hongerwinter” (o inverno da fome), devido à escassez de alimentos na Holanda, inclusive, de derivados do trigo. (DUARTE, 2016). Observou-se nesse período que o “sprue celíaco” diminuiu, isto é, as crianças que sofriam da patologia passaram a se desenvolver melhor. Quando esses alimentos voltaram a ser reintroduzidos na dieta holandesa, principalmente o pão, os agravos clínicos voltaram a aparecer. (ALMEIDA *et. al*, 2016).

4.2 ETIOLOGIA

4.2.1 Fatores genéticos

Sabe-se que a predisposição genética é um fator importante para o desenvolvimento de doenças autoimunes e está relacionada com o sistema de Antígenos de Histocompatibilidade Humana (HLA), que geralmente está presente no braço do cromossomo 6, na posição 6p21.3. Na doença Celíaca, são relevantes os genes pertencentes à classe II desse locus, a qual estão inseridos os alelos HLA-DQ2 e DQ8, especificamente. (RODRIGUES, 2013). Esses genes apresentam-se na forma de heterodímeros e são formados pela combinação dos alelos HLA-DQA1*0501 e HLA-DQB1*0201, no caso do DQ2, e HLA-DQA1*0301 e DQB1*0302, no DQ8, sendo o primeiro, encontrado em maior prevalência. (LIU *et. al*, 2014).

Os parentes de primeiro e segundo grau de doentes celíacos podem também apresentar predisposição genética para a doença, visto que, compartilham dos mesmos genes e vivem em mesmas condições ambientais que o paciente. Um estudo realizado em Recife (PE), determinou que a prevalência de doença celíaca em grupos de familiares de primeiro grau de celíacos é de pelo menos 1 diagnóstico prévio por família, predominando o sexo feminino. (CASTRO-ANTUNES, 2010). Outros fatores podem estar relacionados ao desenvolvimento da patologia, como associação à outras doenças autoimunes e mutações de locus não HLA. Um exemplo disto, é o locus IL-21, associado também à diabetes Mellitus tipo 1, lúpus eritomatoso sistêmico, doença de Graves, artrite reumatóide e psoriática, que codifica a interleucina 18, IL18RAP encontrada na mucosa intestinal de celíacos e, induz a produção de interferon gama (IFN γ), importante no mecanismo de ação da doença. (CORTESÃO, 2018).

Os alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 estão presentes em 40% da população, tornando-se necessários, mas não suficientes para o desenvolvimento da doença. Estes haplótipos são expressos nas células apresentadoras de antígenos, como linfócitos B, células dendríticas e macrófagos. (TEIXEIRA, 2012).

4.2.2 Fatores ambientais

A doença celíaca tem uma prevalência de 0,5-1% da população em geral e curiosamente, os países com o menor predomínio são os que possuem baixo consumo de glúten. Também há maior probabilidade de desenvolver-se quando associada à comorbidades como síndrome de Down, Diabetes Mellitus tipo 1 e deficiência de IgA (CAIO, 2019).

O trigo é um dos grãos mais cultivados, comercializados e consumidos no mundo. Sabe-se que 85-90% do grão é formado por glúten. Este, é uma proteína composta por uma mistura complexa de prolaminas, a gliadina e a glutenina, que são responsáveis por melhorar a textura, o sabor e a retenção de líquido dos alimentos como pães, bolos e massas em geral. Além disso, componentes semelhantes à gliadina são encontrados no centeio, como secalina, na cevada, como hordeína e na aveia, como avenina (BIESIEKIERSKI, 2017). Dessa forma, o trigo passa a ser um dos principais desencadeadores da doença celíaca, a qual a prevalência vem aumentando na atualidade. O aumento pode ser explicado por algumas teorias, uma delas é que, com a globalização e devido aos avanços tecnológicos, muitos alimentos e matérias-primas começaram a ser comercializados, em especial, as variantes desses grãos. Essa comercialização acarretou na ingestão de grandes quantidades de alimentos contendo glúten (mais que 20g por dia), podendo ser de qualidade duvidosa (CAIO, 2019).

Outra suspeita é a ingestão do glúten em um momento de maior instabilidade imunológica, devido à uma infecção por vírus, bactéria ou parasita, o qual poderia causar inflamação intestinal estimulando a produção de interferon gama (IFN- γ), o que aumentaria a expressão dos alelos HLA-DQ2/8 (CORTESÃO, 2018). O momento da introdução da proteína também pode ser significativo, antes dos 3 meses ou após os 7 meses de idade, pode aumentar o risco de desenvolvimento de anticorpos para a doença. Como também, se for introduzida de forma gradativa desde a amamentação e esta for prolongada, pode ter efeito preventivo e diminuir o risco na infância (TEIXEIRA, 2012).

4.3 FISIOPATOLOGIA

4.3.1 Aspectos imunológicos

As enzimas digestivas no organismo de um indivíduo celíaco são incapazes de degradar a molécula do glúten por completo, formando fragmentos não digeridos de gliadina e glutamina, que se tornam imunógenos e desencadeiam mecanismos de defesa da imunidade inata e adaptativa (FRITSCH, 2016). Esses peptídeos atravessam a camada epitelial do intestino delgado e entram em contato com as células apresentadoras de antígenos (APCs) – “*Antigen Presenting Cells*”, as quais estão interligadas aos receptores HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 (DUARTE, 2016). Com a ativação das APCs, o agente invasor é apresentado para os linfócitos T, associados ao Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) – “*Major Histocompatibility Complex*” que, no caso da doença celíaca, referem-se à classe II, a qual tem

maior afinidade pelas células T CD4+, responsáveis por reconhecer agentes exógenos (SANTOS, 2010).

A imunidade inata é composta pelas células dendríticas, pelos enterócitos e pelos macrófagos do epitélio intestinal. A interação dessas células com as frações de peptídeos de glúten, denominadas de p31-43, desencadeia uma série de eventos responsáveis por produzir citocinas pró-inflamatórias, mais especificamente, a interleucina IL-8, a IL-15, a IL-21 e o IFN- γ , este último produzido pelas células “*Natural Killers*” – (NK) (CORTESÃO, 2018). Em conjunto, a enzima transglutaminase tecidual 2 (TG2 ou TTG) é um fator necessário para o desenvolvimento do processo, sendo causadora de uma reação de desaminação na glutamina, transformando-a em ácido glutâmico, que é carregado negativamente, e assim, aumentando a afinidade com o complexo HLA. (DUARTE, 2016).

A glutamina é apresentada para as células T e a gliadina dispersa, acaba passando pelo epitélio e chegando à sua lâmina própria, por mecanismos não totalmente conhecidos. Uma das hipóteses é a ligação da gliadina com uma proteína chamada de zonulina, a qual permitiria passagem por via paracelular (RODRIGUES, 2013). Com isso, há ativação das células TCD4+, as quais geram a produção de um conjunto de citocinas do tipo “*T Helper 1*” – (Th1) e “*T Helper 2*” – (Th2), com a liberação de interleucinas IL-15, IL-17, IL-21 e IL-23 (TEIXEIRA, 2012).

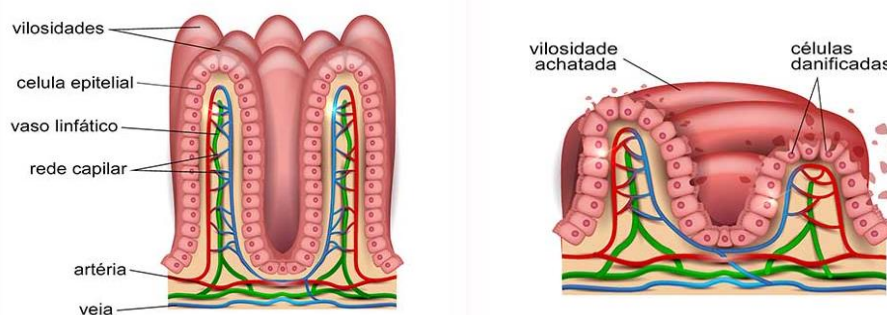
A imunidade adaptativa forma-se pela liberação de citocinas do tipo Th1, que também produzem IFN- γ , o qual induz os fibroblastos a liberarem as enzimas de degradação metaloproteinases (MMPs), responsáveis por causar a atrofia das vilosidades. Além disso, potencializam os efeitos citotóxicos dos linfócitos intraepiteliais (IELs) e estimulam as células “*Natural Killers*” – (NK) à exercer a sua função de apoptose, causando a morte dos enterócitos e, conseqüentemente, a destruição das vilosidades intestinais. (RODRIGUES, 2013). Ademais, as citocinas liberadas pelo Th2 contribuem para a expansão clonal, diferenciando os linfócitos B em plasmócitos, que são responsáveis por produzir anticorpos IgA, anti-gliadina, antitransglutaminase tecidual (anti-tTG) e anti-endomísio (EMA) (CORTESÃO, 2018). Esses anticorpos têm função importante na conclusão do diagnóstico por sorologia e no controle da evolução da doença, visto que, a concentração sérica de anti-tTG é dependente da exposição ao glúten. Portanto, com a restrição alimentar, pode-se verificar o desaparecimento do anticorpo (DUARTE, 2016).

4.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A mucosa do intestino é revestida por vilosidades as quais tem capacidade de aumentar a superfície de contato intestinal. Quando ocorre a interação do glúten com os receptores de membrana e há a ativação de mecanismos inflamatórios pelo sistema imunológico, esse epitélio sofre agressões acarretando a perda ou atrofia de suas vilosidades, configurando um aspecto liso e com isso, limitando a área de absorção de nutrientes e contribuindo para o desencadeamento da patologia (PEREIRA, 2020). A partir do desenvolvimento da doença, diferentes sintomas podem aparecer, os quais podem caracterizar várias formas de apresentação clínica. Por isso, a doença celíaca é reconhecida atualmente como uma desordem autoimune multifatorial, a qual o intestino é o único órgão envolvido (MURCH, 2016).

Na figura a seguir pode-se observar a diferença da mucosa intestinal de um indivíduo saudável e de um celíaco, onde as vilosidades aparecem achatadas, diminuindo assim, a área de absorção de nutrientes.

Figura 1 – Comparação entre a mucosa de um intestino saudável com a de um paciente celíaco.



Fonte: ACELBRA-MG (2017).

A forma clássica da doença celíaca comumente acomete bebês de 6 a 24 meses de idade e é caracterizada pela atrofia das vilosidades intestinais seguida de má absorção de nutrientes, o que causa diarreia crônica e retardo no desenvolvimento. O portador dessa forma da patologia apresenta baixa estatura e distensão abdominal (TEIXEIRA, 2012). Ainda, a doença pode perdurar até os dois anos de idade e além dos sintomas clássicos, a criança pode demonstrar sinais e sintomas como hipotonia, apatia, irritabilidade, baixa quantidade de massa muscular e constipação (RODRIGUES, 2013).

A forma não clássica também é sintomática, geralmente os pacientes apresentam serologia positiva e atrofia das vilosidades intestinais, podendo desenvolver um ou mais sintomas, correlacionados ou não. Sendo dividida em duas vertentes, monossintomática e

oligossintomática (PEREIRA, 2020). No entanto, de acordo com o Protocolo Clínico aprovado pelo Ministério da Saúde (2015), geralmente não são desenvolvidas desordens gastrointestinais ou quando existentes, apresentam-se em segundo plano. Dentre os sintomas, incluem, anemia por deficiência de folato e vitamina B12, osteoporose, hipoplasia do esmalte dentário, baixa estatura, artralguas ou artrites, atraso puberal, neuropatia periférica, irregularidade do ciclo menstrual, esterilidade, abortos de repetição, ataxia, epilepsia, que pode ser associada ou não à calcificação, neuropatia periférica, úlcera aftosa recorrente, elevação das enzimas hepáticas, fraqueza e edema de surgimento abrupto após infecção ou cirurgia, miopatia, e dispepsia não ulcerosa. Manifestações psiquiátricas também podem desenvolver-se como, depressão, autismo e esquizofrenia.

A forma silenciosa ocorre de forma assintomática, a qual a serologia e os marcadores HLA encontram-se positivos, podendo aparecer também, alterações na mucosa intestinal. No entanto, essa classificação entra em contradição quando o paciente, através de uma dieta isenta de glúten, sente-se melhor, uma vez que pode ser entendido que o mesmo apresentava sintomas, mesmo que de forma sucinta, caracterizando a forma subclínica. (TEIXEIRA, 2012). Nesta, os pacientes não apresentam sintomas característicos detectáveis, mas podem demonstrar tanto a melhora de seu estado em geral quanto patogenias que são associadas à doença celíaca, como por exemplo a anemia ferropriva, a dermatite herpetiforme e a osteoporose. (BAPTISTA, 2017).

Outra forma que pode expressar um indicativo da doença é a forma potencial e a latente. Enquanto na primeira, a serologia possui variação de resultados, podendo ser positiva ou negativa com a presença de infiltrados linfocitários na mucosa intestinal, a segunda, é identificada por um epitélio intestinal normal, mas com presença de anticorpos no sangue. Se nesses dois casos, o glúten não for retirado da dieta, a enteropatia pode vir a desenvolver-se acompanhada de sintomas e possível evolução do quadro (LIU *et. al*, 2014).

Também há a doença celíaca refratária, esta é uma condição que pode surgir quando o diagnóstico é tardio ou quando mesmo diagnosticado, o paciente recusa-se a seguir uma dieta isenta de glúten. Nesses casos, há maior probabilidade de desenvolvimento de câncer intestinal. Além disso, ela é caracterizada pela recorrência ou persistência de sintomas como, diarreia, perda de peso e/ou dor abdominal, em conjunto com alterações na mucosa intestinal de forma refratária à dieta sem glúten (PEREIRA *et. al*, 2017).

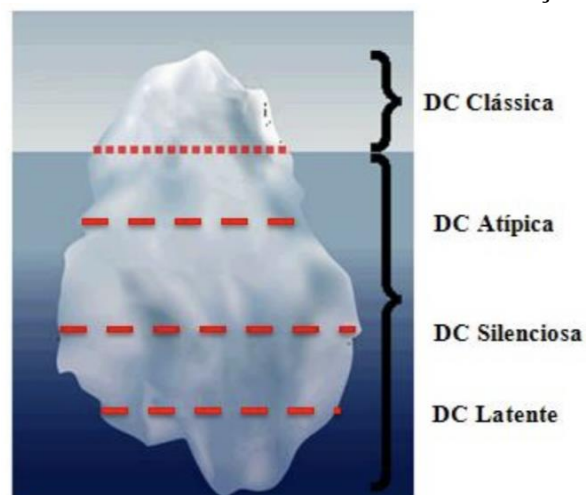
Os tipos de apresentações clínicas da doença celíaca podem ser vistos de forma simplificada no quadro abaixo, com seus respectivos sintomas, histologia e positividade para a presença do locus HLA e de anticorpos.

Quadro 1 – Formas de apresentação clínica da Doença Celíaca.

APRESENTAÇÕES CLÍNICAS	SINTOMAS	SOROLOGIA	HLA	HISTOLOGIA
TÍPICA	Diarréia Crônica, Distensão Abdominal, Retardo no Crescimento	Positiva	Presente	Atrofia das vilosidades intestinais
ATÍPICA	Anemia Ferropénica, Osteoporose, Infertilidade, Neuropatia Periférica, Elevação das Transaminases	Positiva	Presente	Grau de atrofia das vilosidades variável com alterações sutis no epitélio intestinal
SILENCIOSA	Assintomática ou com sintomas insuficientes que justifiquem suspeita clínica	Positiva	Presente	Atrofia das vilosidades intestinais
LATENTE	Varia de assintomática a sintomas atípicos	Positiva ou negativa	Presente	Ausência da atrofia das vilosidades, presença de infiltração linfocitária
POTENCIAL	Varia de assintomática a sintomas atípicos	Positiva	Presente	Mucosa normal com sorologia positiva

Fonte: Modificado a partir de TEIXEIRA (2012); LUDVIGSSON *et. al* (2013).

Com o tempo, as manifestações clínicas da doença celíaca sofrem mutações e mais apresentações de forma silenciosa e atípica vem aparecendo. Por isso, propôs-se um esquema nomeado de “iceberg celíaco”, o qual simplifica as classificações dessa enteropatia autoimune. A parte visível é composta pela forma clássica, de fácil diagnóstico. Já a região demonstrada pela forma atípica, silenciosa e latente são as formas com sintomas não totalmente conhecidos, tendo um nível maior de dificuldade para ser diagnosticado, sendo do menor para o maior, respectivamente (RODRIGUES, 2013).

Figura 2 – Iceberg celíaco dividido em classificações de acordo com o conhecimento total das manifestações às desconhecidas e a facilidade ou dificuldade de obtenção de diagnóstico.

Fonte: RODRIGUES (2013).

4.5 ASSOCIAÇÕES CLÍNICAS

4.5.1 Redução da massa óssea

A redução da massa óssea é mais prevalente na forma sintomática do que na forma silenciosa. Isso ocorre pela falta de absorção intestinal de vitamina D e cálcio, além disso, a produção de anticorpos e citocinas inflamatórias sobre os ossos, também podem ser fatores etiológicos (TEIXEIRA, 2012). A alteração do metabolismo desses minerais acarreta o desenvolvimento de enfermidades ósseas, como a osteoporose, caracterizada pelo deterioramento da microestrutura óssea, causando fragilidade e consequentemente, aumentando o risco de fraturas, e, também pela osteomalácia, a qual é comumente chamada de raquitismo do adulto (NASCIMENTO; BARBOSA; TAKEITI, 2012).

Alguns estudos sobre a patogenia da osteopenia em crianças mostram que a adesão de uma dieta isenta de glúten tem a capacidade de promover o aumento da massa mineral óssea, porém, a sua restituição completa, pode ser que nunca aconteça (NASCIMENTO; BARBOSA; TAKEITI, 2012). Além disso, o acompanhamento do crescimento dos pacientes pediátricos com frequente avaliação da densidade óssea é recomendado, entretanto, seus níveis dependem da altura da criança. A suplementação com vitamina D e cálcio podem ajudar na reconstituição da matriz óssea (TEIXEIRA, 2012).

4.5.2 Infertilidade na mulher

Mulheres portadoras de doença celíaca possuem altos riscos de desenvolverem infertilidade e complicações obstétricas. Inicia-se com o atraso da primeira menstruação, a qual a explicação pode estar relacionado às mudanças hormonais causadas pela deficiência de minerais que não são absorvidos no intestino. A falta de zinco e selênio afetam a secreção hormonal do folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) e consequentemente, todo eixo hipotálamo-hipófise-ovário (KOTZE *et. al.*, 2021). A alteração desses hormônios pode estimular abortos espontâneos e causar amenorreia secundária, uma vez que a má absorção de nutrientes como, além dos já mencionados, ferro, vitamina B12 e ácido fólico, são necessários na formação da placenta e na proliferação endometrial. Outro agente responsável pode ser os anticorpos autoimunes que ficam subexpressos no epitélio endometrial, sendo o antit-TG o principal responsável por lesionar a placenta, as células endometriais, prejudicar suas funções e inibir a angiogênese (CORTESÃO, 2018).

4.5.3 Dermatite hepertiforme

A dermatite hepertiforme é identificada por lesões cutâneas de pápulas e vesículas pruriginosas em conjunto com urticária acometendo principalmente, cotovelos, joelhos e nádegas. Ela é desencadeada por mecanismos autoimunes após o contato com o glúten na dieta (LUDVIGSSON *et. al*, 2013). Em pacientes com esse distúrbio é comum encontrar uma concentração elevada de IgA a nível dessas lesões, de modo que essa imunoglobulina interage com a transglutaminase-3 reduzindo as vias de fibrinogênio e consequente, permitindo a sua fixação local. Com isso, os neutrófilos, linfócitos T e macrófagos são atraídos para a região, contribuindo para a inflamação (CORTESÃO, 2018).

As manifestações da dermatite hepertiforme podem aparecer de repente ou aos poucos, sendo os primeiros sintomas a vermelhidão e a coceira, além disso, o ato de coçar, pode levar ao aparecimento de vesículas e bolhas sensíveis que se rompem facilmente. Ainda, são observadas diarreia, cansaço e dores abdominais (NASCIMENTO; BARBOSA; TAKEITI, 2012).

4.5.4 Anemia

A atrofia das vilosidades intestinais características da doença celíaca e a má absorção de nutrientes pode provocar anemia, isso porque as lesões ocorrem com maior frequência no duodeno, onde se completa a absorção de ferro. (CORTESÃO, 2018). A anemia ferropriva está fortemente associada à forma clássica da doença e às manifestações desta, como a diarreia, perda de peso, esteatorréia e deficiência nutricional. Portanto conclui-se que o aparecimento dessa condição em associação à doença é dependente de suas apresentações clínicas (FERNANDES *et. al*, 2021).

4.5.5 Distúrbios neurológicos

A ataxia, a neuropatia periférica e a epilepsia são as complicações mais comumente encontradas em associação à doença celíaca. São mais prevalentes em adultos do que em crianças e desenvolvem-se por meios multifatoriais. A ataxia pode ser cerebelar ou sensitiva, já a neuropatia periférica é completamente sensitiva, acometendo 50% dos casos, com diminuição da tolerância à dor e do reconhecimento à estímulos de toque e calor (CORTESÃO, 2018). Também foram relatadas outras alterações psiquiátricas relacionadas, como depressão,

cefaleias de repetição e convulsões. Uma explicação para o desenvolvimento dessas condições clínicas seria a presença de infiltrados linfocitários no sistema nervoso central e periférico, uma vez que a dieta isenta de glúten com a administração de imunomoduladores mostrou uma melhoria clínica nos casos (TEIXEIRA, 2012).

Calcificações cerebelares também são manifestações observadas, e ocorre em decorrência da ineficácia de fármacos antiepilépticos, junto ao não seguimento da dieta isenta de glúten e a deficiência de ácido fólico. (NASCIMENTO; BARBOSA; TAKEITI, 2012).

4.5.6 Distúrbios hepáticos

A manifestação mais comum é a “hepatite celíaca” ou hepatite reativa inespecífica, onde encontram-se níveis séricos de transaminases elevados acompanhados de alterações histológicas. As lesões podem ocorrer de duas formas, por mecanismos criptogênicos, que incluem desde hipertransaminemia isolada a cirrose grave de causas desconhecidas, e por mecanismos autoimunes (CORTESÃO, 2018). Outras doenças associadas incluem a cirrose biliar e a colangite esclerosante, as duas de classificação primária. Contudo, a maioria dessas manifestações são assintomáticas ou quando sintomáticas, são apresentadas por sintomas específicos como cansaço e mal-estar (TEIXEIRA, 2012).

4.5.7 Diabetes Mellitus tipo 1

A diabetes Mellitus do tipo 1 aparece frequentemente em associação á doença celíaca, isso porque o antígeno de histocompatibilidade HLA DR3-DQ2 está presente nos dois casos. A ocorrência simultânea dessas doenças pode apresentar logo na primeira biópsia, como anticorpos positivos para antigliadina e antirreticulina, nesse caso, é recomendado a pesquisa de marcadores sorológicos específicos para a comprovação da diabetes (NASCIMENTO; BARBOSA; TAKEITI, 2012). Ainda, os doentes que testam positivo para as duas enfermidades podem vir a apresentar algumas complicações como uma terceira doença autoimune, sendo a doença tireóidea autoimune a que aparece com mais prevalência, seguido de deficiência de vitamina D e alterações ósseas (CORTESÃO, 2018).

4.5.8 Doenças reumatológicas

A predisposição genética é um fator importante para o desenvolvimento de doenças reumatológicas, sendo os alelos HLA-B8 e o HLA DR3, associados ao HLA-DQ2, fatores etiológicos. No entanto, não são apenas estes fatores os envolvidos na associação das duas doenças, visto que, estudos demonstraram controvérsias em gêmeos monozigóticos. Dessa forma, observa-se que fatores ambientais atuam em conjunto, sendo que um destes é a frequente diminuição da concentração de vitamina D pela baixa exposição ao sol (CORTESÃO, 2018).

4.6 DIAGNÓSTICO

A diversidade das apresentações clínicas, alterações histológicas e imunológicas além da probabilidade de associação à outras doenças torna o diagnóstico da doença celíaca complexo, podendo ser muitas vezes, tardio (LIU *et. al*, 2014). Entretanto, tem-se visto uma evolução nos testes que os torna cada vez mais sensíveis e específicos, o que explica o aumento do número de casos diagnosticados nos tempos atuais (RODRIGUES, 2013).

O diagnóstico baseia-se em testes sorológicos para a pesquisa dos seguintes anticorpos: anti gliadina, antiendomísio (EMA) e antitransglutaminase (Antit-TG). Além da sorologia, também pode ser indicado fazer a endoscopia digestiva alta com biópsia intestinal de pelo menos quatro partes, do bulbo e das porções distais do duodeno, sendo este último considerado padrão ouro para o diagnóstico da doença. Entretanto, não deve ser a única técnica empregada para a confirmação do resultado. É através da pesquisa sorológica que será determinado se o paciente passará pela biópsia ou não, estes marcadores também são importantes para o monitoramento do doente à adesão à dieta isenta de glúten (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Os testes são fundamentados na técnica de imunossorção enzimática (ELIZA), sendo poucos os que utilizam radioimunoensaio (RIA). O anticorpo anti gliadina (IgA) possui maior especificidade do que a classe IgG e os dois, possuem sensibilidade variável, sendo o anticorpo antiendomísio (EMA) da classe IgA o que apresenta maior sensibilidade e especificidade em adultos e crianças maiores de dois anos. Entretanto, apresenta o pior custo-benefício. Já o anticorpo antitransglutaminase (TTG), também da classe IgA, possui elevada especificidade, sensibilidade e a técnica empregada é de maior facilidade, tendo uma relação de superioridade aos outros testes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; AL-TOMA *et. al*, 2019). Ademais, antes de analisar estes marcadores é necessário verificar a concentração sérica de IgA total, visto que, muitos portadores da doença apresentam baixos níveis séricos da imunoglobulina, podendo

resultar em diagnósticos falsos-negativos. Se a deficiência for constatada, deve-se utilizar para a pesquisa a imunoglobulina G (IgG), verificando a concentração dos anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase dentro dessa classe (RODRIGUES, 2013).

Para uma maior eficiência dos diagnósticos é preciso pesquisar a presença da doença em grupos de risco, mesmo que com sintomas atípicos ou assintomáticos. Os indivíduos que se encontram em grupos de risco são os parentes de primeiro grau de celíacos, gêmeos monozigóticos e membros de famílias com mais de um indivíduo diagnosticado. Neste caso, todos os membros da família devem ser analisados, incluindo os parentes de segundo grau (AL-TOMA *et. al*, 2019). A verificação da existência dos alelos HLA DQ2 e DQ8 pode ser útil para reforçar a positividade ou a negatividade dos resultados, salvo em casos de sorologia e biópsia positivas, onde a determinação destes é desnecessária. Também, a biópsia intestinal poderá ser dispensada quando em pacientes sintomáticos, os anticorpos anti-tTG da classe IgA apresentarem níveis maiores que 10 vezes o limite superior do valor de referência (LIU *et. al*, 2014; ESPGHAN, 2020).

A Associação Americana de Gastroenterologia e a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) defendem que o diagnóstico deve ser realizado em todos os indivíduos com apresentações clínicas sugestivas à doença celíaca, incluindo portadores de patologias associadas à esta, como anemia ferropênica inexplicada, osteoporose apresentada de forma precoce, Síndrome de Down, níveis elevados inexplicados das enzimas hepáticas, doença hepática autoimune, cirrose biliar primária, diabetes Mellitus tipo 1 e doença tireóidea autoimune (TEIXEIRA, 2012). Vale salientar que antes de formular uma dieta sem glúten é necessário primeiro obter o diagnóstico. Isto porque a isenção do glúten na dieta pode melhorar o quadro do paciente quanto às alterações histológicas e presença de anticorpos no sangue, alterando negativamente os resultados (RODRIGUES, 2013).

A análise histológica a partir da biópsia deve levar em conta o aumento de linfócitos intraepiteliais e a conformação das vilosidades e criptas intestinais, de acordo com a classificação de Marsh (SANTOS *et. al*, 2014). Marsh agrupa as lesões em 5 tipos: 0: padrão pré-infiltrativo, com mucosa normal; 1: padrão infiltrativo, também apresentando mucosa normal porém com a presença de infiltrados de linfócitos intraepiteliais; 2: lesão hiperplásica, observado pelo alargamento das criptas e aumento do número de linfócitos intraepiteliais; 3: padrão destrutivo, com atrofia vilositária, hiperplasia de criptas e agrupamentos de linfócitos intraepiteliais; 4: padrão hipoplásico, onde há a atrofia total com hipoplasia das criptas e acúmulo de linfócitos intraepiteliais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Mais tarde a classificação de Marsh passou a ser chamada de classificação Marsh-Oberhuber, após Oberhuber propor que a divisão dos estágios deveria considerar a sua severidade, criando assim, subcategorias como demonstradas no quadro abaixo (RODRIGUES, 2013).

Quadro 2 – Classificação de Mash-Oberhuber

PADRÃO	CARACTERÍSTICAS	
0 (Pré-infiltrativo)	Mucosa normal	
1 (Infiltrativo)	Mucosa normal com aumento de infiltrados linfocitários intraepiteliais	
2 (Lesão hiperplásica)	Hiperplasia de criptas e aumento de infiltrados linfocitários intraepiteliais	
3 (Destrutivo)	Atrofia vilositária, hiperplasia de criptas e aumento de infiltrados linfocitários intraepiteliais	3-a (Parcial)
		3-b (Subtotal)
		3-c (Total)
4 (Hipoplásico)	Atrofia total das vilosidades podendo ter ou não infiltrados linfocitários intraepiteliais	

Fonte: Modificado por RODRIGUES (2013); MINISTÉRIO DA SAÚDE (2015).

4.7 ABORDAGENS TERAPEUTICAS

4.7.1 Terapia não farmacológica

A importância do glúten está em aderir viscosidade e elasticidade aos alimentos, que sob hidratação, formam massas viscoelásticas que tem capacidade de reter o gás produzido na fermentação, como em pães e bolos. (CARDOSO *et. al*, 2021). Esse composto é encontrado no trigo, na cevada e no centeio, como em todos os produtos derivados destes. Pode também, ser visto em alimentos que originalmente em sua composição não possuem tal proteína, isso porque dependendo do modo de preparação pode ser adicionado elementos para melhorar as características do produto, um exemplo disso é a batata frita engrossada com farinha de trigo a qual é usada para aumentar a sua crocância. O ambiente onde o alimento é processado também interfere, pois pode propiciar uma contaminação cruzada por ser um local onde manipula-se conjuntamente alimentos com glúten (WERNKE; NASCIMENTO, 2019).

Essa contaminação pode ocorrer em todos os lugares, dentro de casa, no trabalho, em restaurantes e em escolas, o que acaba limitando as relações sociais, profissional, familiar e escolar, no caso das crianças. Além disso, a ausência de sintomas clássicos leva a banalização

da doença por parte de familiares, colegas e muitas vezes, pelo próprio doente, pela dificuldade e falta de motivação em aderir um novo estilo de vida (CRUCINSKY; DAMIÃO; CASTRO, 2021). Um estudo realizado por Sevinç; Çetin; Coskun, (2016) na Turquia com crianças, demonstrou que as diagnosticadas como celíacas possuíam um risco maior de desenvolver psicopatologias, como depressão, ansiedade e transtorno de comportamento com dificuldade de aprendizagem, do que as não celíacas, sendo recomendado o acompanhamento de um psiquiatra ou psicólogo. Os possíveis fatores que determinaram essa conclusão são: o portador ser do sexo feminino e a redução da qualidade de vida após o diagnóstico, não estando relacionado à baixa adesão à dieta.

A terapia inicia-se então pela alimentação, com a restrição total dos grãos que contém glúten e com a substituição pelos considerados saudáveis ao doente, como amaranto, aveia sem glúten, arroz, milho, painço, quinoa e trigo saraceno. Ainda existe muita discussão sobre a segurança da aveia, pois esta possui a avenina que é semelhante à gliadina, porém, por mais que ela seja considerada sem glúten atualmente, ainda está passível de sofrer contaminação cruzada pelo meio de cultivo, armazenamento e processamento, portando é necessário sempre verificar a rotulagem, a qual é regulamentada pela Lei nº 10.674, de 16 de Maio de 2003, que obriga a informação da presença de glúten em todos os produtos alimentícios (OLIVEIRA *et. al*, 2021; FENACELBRA, 2021).

O glúten também pode estar presente em medicamentos na forma de excipientes de cápsulas, comprimidos e suspensões orais, devendo nesse caso, atentar-se à bula, a qual prestará a advertência “Atenção: Este medicamento contém Glúten...” ou “Atenção portadores de Doença Celíaca...contém Glúten”, de acordo com a resolução da Anvisa nº 137, de 29 de maio de 2003 (NASCIMENTO; BARBOSA; TAKEITI, 2012; FENACELBRA, 2021). Além disso, bebidas, principalmente produtos de cervejaria por conterem cevada em sua composição devem ser analisados através da Instrução Normativa nº 65, de 10 de dezembro de 2019, que estabelece os padrões de identidade e qualidade das cervejas que para poderem ser consumidas pelos celíacos, precisam conter a expressão “cerveja sem glúten”.

Quanto mais precoce o diagnóstico e o início da adesão à dieta isenta de glúten, menor a probabilidade de desenvolvimento de doenças associadas e manifestações extraintestinais. Atualmente, esse tratamento é o único aprovado e eficaz conhecido. Entretanto, essa substituição de grãos pode diminuir o valor nutricional da dieta, principalmente em questão de fibras, minerais e vitaminas do complexo B, pelo fato de não haver enriquecimento nesses outros alimentos. Dessa forma, é recomendado passar por acompanhamento de um nutrólogo e um nutricionista e manter priorizar a ingestão de alimentos naturalmente sem glúten, como

vegetais e frutas além de complementar com grãos ricos nas vitaminas ausentes, como amaranto e quinoa (WERNKE; NASCIMENTO, 2019).

4.7.2 Terapia farmacológica

As dificuldades encontradas na adesão à dieta sem glúten criam a necessidade de novas abordagens terapêuticas, uma vez que o não seguimento dessa dieta está cada vez mais recorrente com o aumento de diagnósticos tardios e com sintomas atípicos (TEIXEIRA, 2012). Porém, terapias farmacológicas ainda se encontram em fase de investigação e pesquisa. Os tratamentos propostos baseiam-se na patologia da doença abrangendo principalmente aspectos imunológicos e bioquímicos com desenvolvimento de terapêuticas enzimáticas, moduladores da apresentação de antígeno, moduladores da permeabilidade intestinal, sequestradores de glúten e moduladores da resposta imune (DUARTE, 2016).

4.7.2.1 Terapia oral enzimática

São enzimas proil endopeptidases encontradas em diversos tecidos de mamíferos, bactérias e plantas, porém não fazem parte do tecido intestinal ou das secreções envolvendo a digestão. Essas enzimas são capazes de degradar no trato gastrointestinal os peptídios considerados imunógenos para os celíacos, como uma forma de detoxificação (CIEZUNSKI; KOTZE; UTIYAMA, 2016). As proteases ou glutenases configuram aos fragmentos de glúten baixo peso molecular passando despercebidos pelos receptores de membrana. Além disso, para que esse processo seja eficaz, a enzima precisa ser resistente às proteases digestivas humanas, ao baixo pH estomacal e deve ter alta especificidade para os peptídeos de gliadina. Existem duas terapias enzimáticas em desenvolvimento, a AN-PEP, cujo nome é derivado do fungo *Aspergillus niger* e estudada pela empresa DSM Food Specialties e a ALV003, desenvolvida pela Alvin Pharmaceuticals (DUARTE, 2016; RODRIGUES, 2013).

4.7.2.1.1 AN-PEP

As PEPs são enzimas propil-oligopeptidases que conseguem hidrolisar as ligações peptídicas na função carboxila dos resíduos de prolina em oligopeptídios de glúten. São constituídas por uma tríade de enzimas: serina, aspartato e histidina. Esta combinação confere um pH próximo do neutro que necessita ser revestido para proteger-se do pH gástrico

(RODRIGUES, 2013). A positividade dessa terapia foi vista através de um estudo randomizado duplamente cego realizado com indivíduos saudáveis, que foram divididos em dois grupos e seguiam dieta de alto e baixo valor calórico contendo 4g de glúten junto com a administração da enzima ou de placebo. Nesse período de teste verificou-se que a AN-PEP possui grande capacidade de digestão do glúten (DUARTE, 2016).

Outro estudo randomizado buscou analisar a dosagem máxima de glúten que a enzima seria capaz de degradar. Dessa vez, utilizou-se pacientes celíacos os quais ficaram submetidos à ingestão de 7g de glúten por um período de segurança de 2 semanas. O grupo que recebeu juntamente com a dieta a administração de AN-PEP demonstrou resultados seguros, mantendo um quadro sem eventos adversos ou qualquer alteração na qualidade de vida. Entretanto o período de 2 semanas é relativamente pequeno para uma conclusão definitiva (TACK *et. al*, 2013).

4.7.2.1.2 ALV003

A ALV003 é uma combinação de componentes da semente da cevada, uma protease de cisteína e uma propil-endopeptidase com derivados da bactéria *Sphingomonas capsule*, estas enzimas atuam em sinergia promovendo uma degradação mais rápida em comparação à AN-PEP. Os efeitos anti-imunógenos foram observados em um ensaio de fase 1, o qual demonstrou redução da resposta imunitária por células Th1 produtoras de interferon gama. Em contrapartida, quando analisado em fase 2, mostrou que essa composição é capaz de atenuar os efeitos do glúten apenas quando ingerido em baixas quantidades (TEIXEIRA, 2012; CIEZUNSKI; KOTZE; UTIYAMA, 2016). Após uma análise *in vitro* a qual foi possível calcular a porcentagem da capacidade de degradação do medicamento ao glúten, constatando que uma concentração de 300mg de ALV003 degradam pelo menos 90% de 1,5g de epítomos imunorreativos, em um período de 30 minutos. Um estudo randomizado realizou um desafio de glúten de 6 semanas em pacientes celíacos, onde administrou-se quantidades de 1,5, 3 e 6g de glúten, estimulando a doença. Estes foram divididos em dois grupos e receberam tratamento com o ALV003 ou placebo. Os doentes foram acompanhados por especialistas e ao final, submetidos à endoscopia e biópsia duodenal, a qual constatou que os pacientes que receberam tratamento com o fármaco não desenvolveram lesões ou demais sintomas graves, já os que administraram placebo relataram dor abdominal grave e diarreia. (LAHDEAHO *et. al*, 2014).

4.7.2.2 Sequestradores de gliadina

4.7.2.2.1 Co-polímeros

Outro fármaco em estudo é o BL-7010 ou poli (HEMA-co-SS), um co-polímero desenvolvido pela BioLineRx. Este liga-se intraluminalmente à gliadina impedindo a formação de peptídios imunógenos no intestino. Essa conclusão foi permitida através de ensaios in vivo em camuldongos HLA-HCD4/DQ8, os quais revelaram uma alta seletividade com a gliadina e a hordeína, demonstrando um bloqueio significativo da toxicidade desses nutrientes em seus intestinos, além disso, foi observado também uma menor sensibilização e limitação da absorção do glúten. Os estudos randomizados duplo-cego de fase I e II já estão sendo analisados com foco em garantir segurança aos celíacos quanto à exposição (KULKARNI *et. al*, 2021).

4.7.2.2.2 Anticorpo anti-gliadina

Um anticorpo, denominado de IgY, pertencente à gema de ovos de galinhas que foram imunizadas contra a gliadina está sendo estudado com o intuito de neutralizar as frações imonógenas da gliadina. As formulações estão sendo encapsuladas com 50% de manitol e são chamadas de AGY, sendo altamente resistentes ao pH ácido gástrico. Testes in vitro demonstraram que a absorção da gliadina reduziu de 42,8 para 0,7% com a administração da droga. Além disso, a partir de estudos in vivo de fase I em pacientes persistentes sintomáticos que aderiam à dieta sem glúten juntamente com a administração das cápsulas durante as refeições, constatou que os pacientes apresentaram menos sintomas, melhor qualidade de vida e redução de anticorpos, sem mostrar nenhuma preocupação significativa com a segurança. Ademais, esse efeito imunogênico demonstrou ter toxicidade mínima, uma vez que, é administrado oralmente não sendo absorvido na circulação sistêmica. Entretanto, indivíduos alérgicos ao ovo seria uma contraindicação (YOOSUF; MAKHARIA, 2019).

4.7.2.3 Reguladores da permeabilidade intestinal

Os mecanismos pelo qual os epítomos de glúten conseguem atravessar o epitélio do intestino ainda não são totalmente conhecidos. No entanto, sabe-se que a permeabilidade intestinal de portadores da doença celíaca é aumentada, o que compromete as junções

ocludentes. Estas, por sua vez, possuem a importante função de regular a permeabilidade paracelular e proteger a integridade da barreira epitelial, portanto, o prejuízo dessas junções cria um ambiente propício para a passagem do glúten, proporcionando uma resposta imune (DUARTE, 2016). A zonulina é uma proteína que está empregada no processo de abertura das junções intercelulares, dessa forma um peptídeo sintético chamado de acetato de larazotida ou AT-1001 foi sintetizado a fim de atuar como antagonista, bloqueando os receptores de zonulina, com a finalidade de evitar a resposta aos estímulos (TEIXEIRA, 2012; KHALEGHI *et. al*, 2015).

O acetato de larazotida é um peptídeo de 8 aminoácidos, derivado da toxina “zonula occluden” produzida pelo *Vibrio cholerae*, esta proteína passou por ensaios clínicos de fase I e II os quais confirmaram a sua segurança e demonstraram benefícios em reajustar a integridade física da barreira epitelial, diminuindo assim, a permeabilidade paracelular. Além disso, observou-se menores queixas de sintomas gastrointestinais e um aumento dos anticorpos antitransglutaminase nos participantes que receberam o tratamento com a larazotida em comparação com o grupo placebo, após uma longa exposição ao glúten (KHALEGHI *et. al*, 2015).

4.7.2.4 Reguladores de antígenos

4.7.2.4.1 Inibidores da enzima transglutaminase anti-TG

A enzima da transglutaminase (TTG) é fundamental na fisiopatologia da doença celíaca por ser a responsável pela ligação dos fragmentos imunógenos de glúten às células apresentadoras de antígenos, tornando-a um alvo promissor para o tratamento da doença funcionando como alternativa à dieta isenta de glúten. A maioria dos inibidores foram analisados em ensaios *in vitro*, sendo alguns capazes de inibir a TTG de forma irreversível e outros reversivelmente, a primeira forma é a opção mais favorável e duradoura (DUARTE, 2016).

Algumas moléculas foram estudadas como possíveis para o tratamento da doença, como o ERW1041E, sendo uma exceção que foi testada em camundongos, o qual inibiu a TTG mas não definiu resultados que permitiram concluir a capacidade de prevenção de eventos pró-inflamatórios. Também foi analisada a habilidade dos inibidores irreversíveis R281 e R283 que demonstraram poder reverter a desregulação da barreira epitelial induzida pelos epítomos de glúten (McCARVILLE; CAMINERO; VERDU, 2015). Já a molécula identificada como

L682777 foi incubada *in vitro* com células intestinais isoladas de celíacos e demonstrou ser um inibidor irreversível da enzima capaz de prevenir as respostas por meio dos linfócitos T. Entretanto, a utilização desse mecanismo merece atenção, uma vez que a enzima TTG participa de várias atividades relacionadas às funções fisiológicas do organismo, assim, a inibição dessa molécula pode trazer consequências graves, sendo necessário mais estudos que comprovem a sua segurança (DUARTE, 2016).

As descobertas mais atuais incluem ainda um análogo do peptídeo de glúten, denominado ZDON e desenvolvido pela Zedira Pharmaceuticals, este demonstrou ter alta especificidade para a TTG, sendo usado para desenvolver alguns fármacos como, ZED1098, ZED1219 e ZED1227 (YOOSUF; MAKHARIA, 2019). Esse último teve a segurança e a tolerabilidade confirmada após a realização de ensaios clínicos de fase I em pessoas saudáveis, as quais não apresentaram nenhum efeito adverso relacionado ao medicamento. Em estudos de fase II randomizado e controlado com doentes celíacos aderindo uma dieta isenta de glúten, foi administrado doses de 10, 50 e 100mg ou placebo diariamente por 6 semanas, os pacientes alimentam-se de 3g de bolacha todas as manhãs, mostrando resultados positivos sem danos à mucosa nesse período de tratamento (KULKARNI *et. al*, 2021).

4.7.2.4.2 Bloqueadores dos receptores HLA

Os peptídeos imunógenos de glúten atravessam a barreira epitelial onde são reconhecidos pelos receptores de membrana HLA-DQ2/DQ8, estes por sua vez, ativam as células TCD4+ com a ajuda da enzima transglutaminase tecidular. A partir disso, o bloqueio desses receptores tornou-se um alvo em combate à resposta imune desencadeada pela doença celíaca (PULTZ *et. al*, 2021). Esse efeito é atingido a partir da identificação das moléculas análogas aos epítomos imunógenos de glúten e a ligação destas com maior afinidade aos receptores HLA. Além disso, precisam ser invisíveis aos linfócitos TCD4+ a fim de não desencadear outra resposta imune (DUARTE, 2016).

4.7.2.5 Imunoterapia por nanopartículas

O fármaco TAK-101, produzido pela Takeda, está se mostrando promissor na diminuição da imunogenicidade do glúten. É uma nanopartícula capaz de modificar imunologicamente as partículas da proteína gliadina e está sendo encapsulada com ácido poli (DL-lactídeo-co-glicólico), que é carregado negativamente. Esse medicamento está

promovendo uma tolerância específica ao glúten por mecanismo vistos em um ensaio clínico onde houve administração intravenosa de nanopartículas carregadas de gliadina junto à droga, a qual demonstrou ter a função de supressão de células T, reduzindo significativamente a resposta inflamatória (KULKANI, 2021). Outro estudo, randomizado e duplo-cego de fase 1 e 2 foi realizado para avaliar a sua segurança, o qual revelou uma diminuição de 88% dos anticorpos nos pacientes que administraram o TAK-101 em comparação com os que tomaram placebo. Ainda, nesse grupo, os linfócitos intraepiteliais permaneceram inalterados, não induzindo nenhuma alteração histológica ou sorológica significativa e sem ocorrência de eventos adversos (KELLY *et. al*, 2021).

Apesar dessa abordagem ter mostrado capacidade para aliviar as respostas inflamatórias, sua implementação no controle de doenças autoimunes humanas provou ser difícil, uma vez que a identificação do antígeno é dependente da destruição da mucosa intestinal, tornando essa situação favorável para a atuação do medicamento, mas não para os celíacos, que precisariam estar em estado grave para seu funcionamento (PULTZ *et. al*, 2021).

4.7.2.6 Reguladores da Resposta Imune

4.7.2.6.1 AMG 714

O AMG 714, também chamado de PRV-015 é derivado da imunoglobulina humana IgG1k e funciona como um anticorpo monoclonal que é capaz de ligar-se à fração IL-15 em todas as suas formas de apresentação (trans, cis e solúvel ligado à IL-15RA), inibindo a sua função e conseqüentemente, bloqueando a liberação de células T que são estimuladas pela IL-15. Ainda, demonstrou capacidade em inibir a produção de TNF- α , sendo um potencial agente para o tratamento da doença celíaca. Um estudo in vivo com pacientes celíacos foi realizado administrando uma dieta de 2-4g de glúten por dia, durante 10 semanas com intuito de agredir a mucosa intestinal, provocar inflamações e sintomas de forma reversível. Os pacientes foram tratados por 12 semanas com 150 e 300mg de AMG 714 (LAHDEAHO *et. al*, 2019). Ao final, foi verificado que não houve mudanças na proporção de infiltrados na lâmina do intestino nos dois grupos, entretanto, os número de casos de diarreia diminuíram significativamente nos doentes tratados com 300mg de AMG 714, sendo o grupo que recebeu placebo o único que apresentou reações adversas graves (KIVELA *et. al*, 2021).

4.7.2.6.2 Vacina Nexvax2

A vacina Nexvax2 é composta por um conjunto de peptídios de gliadina imunodominantes, chamados de NLP001, NLP002 e NLP003, desenvolvida pela empresa ImmunoSant, começou a ser testada para a dessensibilização dos portadores de enteropatias sensitivas ao glúten (YOOSUF; MAKHARIA, 2019). O intuito da Nexvax2 é promover a tolerância ou induzir a não responsividade ao glúten pelos doentes. Seu mecanismo de ação consiste em desaminar os resíduos tóxicos de glutamina formados pela transglutaminase anti-TG impedindo assim, a formação de glutamato, responsável por facilitar a ligação da gliadina com os receptores de membrana. Através dessas mudanças químicas o fármaco consegue ligar-se com o seu alvo, o receptor HLA-DQ2.5 (TRUITT *et. al*, 2019).

Os estudos in vivo que comprovaram a relevância biológica da droga incluíram a administração de uma dose de 150ug por via intradérmica em pacientes com o haplótipo HLA-DQ2.5, por mais que os doentes tenham apresentado sintomas gastrointestinais, estes foram controlados a partir da administração de mais doses, as quais tiveram suas concentrações aumentadas de forma gradual. Mais tarde, com a observação da rapidez do desencadeamento das respostas imunitárias contra a vacina, o que provocava um acúmulo de peptídeos circulantes dentro de 1 hora após a administração, outra análise foi realizada, mudando a via de administração para subcutânea. Nesse estudo foi administrado gradualmente doses até chegar a 900ug, esse processo demonstrou que os pacientes toleram uma dose máxima de até 300ug. Contudo, mais estudos devem ser realizados a fim de comprovar a real segurança e eficácia das vacinas peptídicas a longo prazo (TRUITT *et. al*, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da fisiopatologia da doença celíaca é fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A terapia não farmacológica como a dieta isenta de glúten ainda é a única segura e eficaz, porém, a sua adesão é dificultada por fatores principalmente sociais, como a alta produção de alimentos processados cada vez mais sendo comercializados não totalmente confiáveis, o baixo conhecimento da população sobre as enteropatias sensitivas ao glúten, a banalização por meio de parentes, colegas e até pelo doente quando a doença é apresentada com sintomas leves e a diminuição das relações sociais, uma vez que o portador passa a ter opções restritas de lugares que pode frequentar. Além disso, esse estudo comprova a extrema importância da rotulagem dos alimentos industrializados, das bebidas e medicamentos para que não ocorra uma ingestão inconsciente, já que quantidades mínimas de glúten podem afetar negativamente a condição do doente.

Portanto, cria-se uma grande necessidade de que os estudos e ensaios clínicos para a criação de uma terapia farmacológica continuem, dentre os que foram discursados, os reguladores da resposta imune demonstraram ser o mais eficaz a longo prazo possibilitando o portador a ter uma vida sem restrições alimentares. Contudo, pode vir a ser o mais perigoso tendo em vista que ainda há apresentações clínicas da doença não totalmente conhecidas e induzir a terapia com peptídeos de gliadina podem trazer consequências graves. As terapias orais enzimáticas demonstraram ser as mais seguras, porém elas servem apenas para complementar a dieta sem glúten e diminuir os impactos que a ingestão de quantidades não desejadas podem causar.

Também, o entendimento da etiologia da doença quanto a predisposição genética dos alelos HLA-DQ2 e DQ8 em indivíduos saudáveis deve ser analisada para a presença da enteropatia, mesmo que sem sintomas, passando pelos testes sorológicos e se necessário a biópsia do intestino, principalmente aqueles que já possuem um portador na família. Além disso, os grupos de riscos como portadores de doenças cromossômicas e diabetes Mellitus tipo 1, que possuem os mesmos genes para a doença merecem atenção.

A quantidade cada vez maior de diagnosticados atualmente vem por meio dos conhecimentos das manifestações clínicas da doença celíaca e da evolução dos testes específicos para tal. Vale ressaltar que mesmo sendo uma doença autoimune genética, ela é multifatorial e pode desenvolver-se em qualquer idade e apresentar diversos sintomas. Sendo imprescindível a escolha de um gastroenterologista clínico qualificado para determinar as melhores técnicas de diagnóstico afim de obter resultados mensuráveis e iniciar o tratamento o quanto antes. Também deve ser realizado o acompanhamento do paciente com a verificação da

melhoria de seu estado geral dependendo da condição clínica em que se encontra. Por fim, nunca se deve iniciar uma dieta isenta de glúten antes da comprovação do diagnóstico, pois pode afetar negativamente o resultado.

REFERÊNCIAS

ACELBRA-MG, Associação dos Celíacos do Brasil – Seção Minas Gerais. O que é a Doença Celíaca? 2017. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://acelbramg.com.br/index.php/o-que-e-a-doenca-celiaca/>>. Acesso em 30 out. 2022.

ADAMS, J. **Willem-Karel Dicke**: Pioneer in Gluten-free Diet in the Treatment of Celiac Disease. Celiac.com, 2010. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.celiac.com/articles.html/willem-karel-dicke-pioneer-in-gluten-free-diet-in-the-treatment-of-celiac-disease-r1601/>>. Acesso em 12 jul. 2022.

ALMEIDA et. al. Adaptação Nutricional Diante da Doença Celíaca Desencadeada Pela Intolerância ao Glúten. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, Pombal, vol. 6, n. 1, p. 1-4. Jan-Mar, 2016. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/REBES/article/view/3858/3546>>. Acesso em 12 jul. 2022.

AL-TOMA, A. et. al. **European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders**. Department of Gastroenterology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands. 2019. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/2050640619844125>>. Acesso em 30 out. 2022.

Atlas da Saúde. **História da Doença Celíaca**. Nov. 2013. Documento eletrônico. Disponível em <<https://www.atlasdasaude.pt/publico/content/historia-da-doenca-celiaca>>. Acesso em 12 jul. 2022.

BAI, J. C. et. al. **Doença Celíaca**. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Jul. 2016. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/celiac-disease-portuguese-2016.pdf>>. Acesso em 07 ago. 2022.

BAPTISTA, C. G. Diagnóstico diferencial entre doença celíaca e sensibilidade ao glúten não celíaca: uma revisão. **International Journal of Nutrology**, v.10, n.2, p. 46-57, Jan.-Abr. 2017. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1705288.pdf>>. Acesso em 30 out. 2022.

BIESIEKIERSKI, J. R. What is gluten? **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Center for Gastrointestinal Disorders, KU, Leuven Campus Gasthuisberg O&N1, Leuven, Belgium, 2017. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244676/>>. Acesso em 10 out. 2022.

BRASIL, Portaria n.º 1149, de 11 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca. Ministério da Saúde, Diário Oficial da União, Governo Federal do Brasil, 2015. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2015/doenca-celiaca-pcdt.pdf>>. Acesso em 30 out. 2022.

CAIO, G. et. al. **Celiac disease**: a comprehensive current review. BHC Medicine. Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy, 2019. Documento Eletrônico.

Disponível em <<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1380-z>>. Acesso em 10 out. 2022.

CARDOSO, L. T et. al. **Doença Celíaca e a Utilização de Novos Alimentos sem Glúten.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/219090/001123490.pdf>>. Acesso em 9 nov. 2022.

CASTRO-ANTUNES, M. M. et. al. Celiac disease in first-degree relatives of patients. **Jornal de Pediatria.** Rio de Janeiro, 2010. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/jped/a/GBwpWqfn3qrTHfHWHsnK6dn/?format=pdf>>. Acesso em 09 ago. 2022.

CIEZUNSKI, J. Z; KOTZE, L. M. S; UTIYAMA, S. R. R. **Tratamento da doença celíaca: estado da arte.** Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2016. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/10/2446/tratamento-doenca-celiaca-.pdf>>. Acesso em 09 nov. 2022.

CORTESÃO, C. R. **Doença Celíaca e Comorbidades:** uma perspectiva fisiopatológica. 2018. Artigo de Revisão (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2018. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/82270>>. Acesso em 09 ago. 2022.

CRUCINSKY, J; DAMIÃO, J. J; CASTRO, I. R. R. **Fragilidades no cuidado em saúde às pessoas com desordens relacionadas ao glúten.** Cadernos de Saúde Pública, Creative Commons Attribution, 2021. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/csp/a/CbkmrBWPNTXmmTRJcmHFzR/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 09 nov. 2022.

DUARTE, M. O. **Novas Abordagens Terapêuticas na Doença Celíaca.** 2016. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/41044/1/Monografia%20Madalena%20Duarte.pdf>>. Acesso em 12 jul. 2022.

ESPGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease.** 2020. Documento Eletrônico. Disponível em <https://www.espgan.org/knowledge-center/publications/Clinical-Advice-Guides/2020_New_Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Paediatric_Coeliac_Disease>. Acesso em 07 ago. 2022.

FAGUNDES-NETO, U. Doença Celíaca: a história de uma enfermidade considerada rara até passado recente e que se revelou de alta prevalência no mundo ocidental. **I-GastroPed,** 2014. Documento eletrônico. Disponível em <<https://www.igastroped.com.br/areas-de-atuacao/doenca-celiaca/doenca-celiaca-a-historia-de-uma-enfermidade-considerada-rara-ate-passado-recente-e-que-se-revelou-de-alta-prevalencia-no-mundo-ocidental/>>. Acesso em 12 jul. 2022.

FENACELBRA, Federação Nacional de Associações de Celíacos do Brasil. Doença Celíaca. 2021. Documento eletrônico. Disponível em <<https://www.fenacelbra.com.br/doenca-celiaca>>. Acesso em 07 ago. 2022.

FERNANDES, I. B. R. Doença celíaca: repercussões do diagnóstico tardio. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, Faculdade Morgana Potrich, Mineiros, Goiás, 2021. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/8361/5108>>. Acesso em 20 out. 2022.

FRITSCH, P. M. **Efeito Imunogênico de Peptídeos da Gliadina em Modelo in vitro da Doença Celíaca**. 2016. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Universidade de Brasília, Brasília, 2016. Documento Eletrônico. Disponível em <https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/22953/3/2016_PatriciaMariaFritsch.pdf>. Acesso em 09 ago. 2022.

KELLY, C. P. et. al. **TAK-101 Nanoparticles Induce Gluten-Specific Tolerance in Celiac Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study**. *Clinical Alimentary Tract*, 2021. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9053078/pdf/nihms-1801097.pdf>>. Acesso em 08 nov. 2022.

KHALEGHI, S. et. al. **The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate**. *Therapeutic Advances in Gastroenterology, Gastroenterology and Hepatology*, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, 2015. Documento Eletrônico. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699279/pdf/10.1177_1756283X15616576.pdf>. Acesso em 08 nov. 2022.

KIVELA, L. et. al. Current and emerging therapies for coeliac disease. **Nature Reviews, Gastroenterology and Hepatology**, Tampere University, Tampere, Finland, 2021. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://sci-hub.se/10.1038/s41575-020-00378-1>>. Acesso em 09 nov. 2022.

KOTZE, L. M. S. et. al. **Seronegative celiac disease in Brazilian patients: a series of cases**. Universidade Federal do Paraná, Hospital das Clínicas, Curitiba, Paraná, 2021. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/ag/a/fDGHNyYVVB38SCYm3tTfWHy/>>. Acesso em 30 out. 2022.

KULKARNI, A. et. al. Current pharmacological approaches and potential future therapies for Celiac disease. **European Journal of Pharmacology**, 2021. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://sci-hub.se/10.1016/j.ejphar.2021.174434>>. Acesso em 08 nov. 2022.

LAHDEAHO, M. L. et. al. Glutenase ALV003 Attenuates Gluten-Induced Mucosal Injury in Patients With Celiac Disease. **Gastroenterology Journal**, 2014. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2814%2900242-X>>. Acesso em 08 nov. 2022.

LAHDEAHO, M. L. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Gastroenterology and Hepatology**, Tampere University, Tampere, Finland, 2019. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03489294/document>>. Acesso em 09 nov. 2022.

LIU, S. M. et. al. Doença Celíaca. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, 2014. Documento Eletrônico. Disponível em <<http://rmmg.org/artigo/detalhes/622>>. Acesso em 09 ago. 2022.

LUDVIGSSON, J. F. et. al. **The Oslo definitions for coeliac disease and related terms**. National Institutes of Health, Boston, 2013. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440559/>>. Acesso em 10 out. 2022.

McCARVILLE, J. L; CAMINERO, A; VERDU, E. F. **Pharmacological approaches in celiac disease**. Science Direct, Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, ON, Canada, 2015. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://sci-hub.se/10.1016/j.coph.2015.09.002>>. Acesso em 08 nov. 2022.

MURSH, S. Recent Advances in Celiac Disease. **Indian Journal of Pediatrics**, University Hospital Country and Warwickshire, Coventry, UK, 2016. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27278238/>>. Acesso em 20 out. 2022.

NASCIMENTO, K. O. BARBOSA, M. I. M. J. TAKEITI, C. Y. **Doença Celíaca: Sintomas, Diagnóstico e Tratamento Nutricional**. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2012. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/59415/1/2012-005.pdf>>. Acesso em 10 out. 2022.

PEREIRA, A. C. S. R. **Fisiopatologia e Diagnóstico da Doença Celíaca**. 2020. Artigo Científico (Trabalho de Conclusão de Curso) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15048/1/TCC%20Final%20Ana%20Catarina.pdf>>. Acesso em 07 ago. 2022.

PULTZ, I. S. et. al. **The Promise of Novel Therapies to Abolish Gluten Immunogenicity in Celiac Disease**. Laboratory of Intestinal Immunity, Institute Imagine, Paris, France, 2021. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2821%2900655-7>>. Acesso em 08 nov. 2022.

RODRIGUES, A. S. M. **A Doença Celíaca: etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento**. 2013. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013. Documento Eletrônico. Disponível em <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4096/1/TESE_Ana%20Sofia%20Rodrigues.pdf>. Acesso em 09 ago. 2022.

SANTOS, C. B. Imunologia III. In: GUERRA, R. A. T. (Org.). **Ciências Biológicas**. João Pessoa: Ed. Universitária, 2010. Documento Eletrônico. Disponível em <http://portal.virtual.ufpb.br/biologia/novo_site/Biblioteca/Livro_5/2-Imunologia.pdf>. Acesso em 09 ago. 2022.

SBP, Sociedade Brasileira de Pediatria. Doença Celíaca. Rio de Janeiro, 2017. Documento eletrônico. Disponível em <<https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/noticias/nid/doenca-celiaca/>>. Acesso em 07 ago. 2022.

SDEPANIAN, V. L.; MORAIS, M. B.; FAGUNDES-NETO, U. **Doença Celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais**. São Paulo, vol. 36, pp. 244-257. Out.-Dez. 1999. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/ag/a/hWmsSHrSKTQ7fQ3qx453J4M/>>. Acesso em 12 jul. 2022.

SEVINÇ, E.; ÇETIN, F. H.; COSKUN, B. D. Psychopathology, quality of life, and related factors in children with celiac disease. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, Jun. 2016. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/jped/a/WvS84YRyqjP3mgQVKNfjTDG/abstract/?lang=en>>. Acesso em 07 ago. 2022.

SULZBACH, A. C. et. al. A Bioquímica do Glúten através de Oficinas Temáticas. **Ciência e Natura**, Santa Maria, vol. 37, num. 3, pp. 767-776. Set-Dez, 2015. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.redalyc.org/pdf/4675/467546194062.pdf>>. Acesso em 07 ago. 2022.

TACK, G. J, et. al. Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: A pilot-study. V. 19. **World Journal of Gastroenterology**, 2013. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3793137/pdf/WJG-19-5837.pdf>>. Acesso em 09 nov. 2022.

TEIXEIRA, N. F. G. **Doença Celíaca Atualizada**. 2012. 47 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/1077>>. Acesso em 09 ago. 2022.

TRUITT, K. E. et. al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal NEXVAX2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Cambridge, Massachusetts, USA, 2019. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://sci-hub.se/10.1111/apt.15435>>. Acesso em 07 nov. 2022.

UTIYAMA, S. R. R.; REASON, I. J. T. M.; KOTZE, L. M. S. **Aspectos Genéticos e Imunopatogênicos da Doença Celíaca: visão atual**. Curitiba, vol. 41, pp. 121-128, Abr.-Jun. 2004. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/ag/a/b63FQ78VjWLZ3QRDGXST39N/?lang=pt>>. Acesso em 07 ago. 2022.

WERNKE, N. S; NASCIMENTO, A. B. **Guia Alimentar e Nutricional para Celíacos.** Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2019. Documento Eletrônico. Disponível em <https://34ea9954-dc14-4794-9e3df3e38b84b20f.filesusr.com/ugd/971032_8a718dbf28a24ed89c4d87b66822dc9e.pdf?index=true>. Acesso em 09 nov. 2022.

YOOSUF, S; MAKHARIA, G. K. Envolving Therapy for Celiac Disease. **Journal Frontiers in Pediatrics**, 2019. Documento Eletrônico. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530343/pdf/fped-07-00193.pdf>>. Acesso em 08 nov. 2022.