

REVISÃO DE LITERATURA IDENTIFICADO

DOENÇA CELÍACA: FISIOPATOLOGIA, DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO E DA ADESÃO À DIETA ISENTA DE GLÚTEN E A BUSCA POR ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EMERGENTES

CELIAC DISEASE: PATHOPHYSIOLOGY, CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND ADHERENCE TO A GLUTEN-FREE DIET, AND THE SEARCH FOR EMERGING THERAPEUTIC STRATEGIES

Juliana Silva Vidal Pereira¹, Daniele Souza Teixeira¹, Larissa Dutra Lima¹, Myllena Gomes Mendes Reis Nome¹, Ana Carolina Vale Campos Lisboa²

1. Acadêmico do curso de medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga; 2. Professor do curso de medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, ana.lisboa@afya.com.br.

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: a doença celíaca é uma enteropatia autoimune desencadeada pelo glúten, afetando cerca de 1% da população mundial. Sem cura disponível, o tratamento atual consiste em uma dieta estritamente livre de glúten, cuja adesão é desafiadora devido a fatores como contaminação cruzada, dificuldades sociais e econômicas, além do custo elevado. As manifestações clínicas da doença variam de clássicas a subclínicas dificultando o diagnóstico. **Objetivo:** realizar uma revisão da literatura sobre a fisiopatologia da doença celíaca, os desafios do diagnóstico e da adesão à dieta e conhecer as estratégias terapêuticas emergentes. **Método:** revisão narrativa da literatura com consulta às bases de dados PubMed, LILACS e Scielo, com artigos publicados entre 2018 e 2024, e ensaios clínicos disponíveis no site “ClinicalTrials”. **Resultados:** a doença celíaca envolve fatores genéticos, os alelos HLA-DQ2/DQ8, associados a um risco significativo e genes não HLA, além de fatores ambientais, como infecções virais e disbiose intestinal. A ingestão de glúten resulta em inflamação intestinal mediada pela passagem de peptídeos mal digeridos da gliadina para a lâmina própria intestinal. A avaliação da adesão à dieta inclui entrevistas, exames sorológicos e detecção de peptídeos de glúten, mas não há consenso sobre um método padrão. Atualmente, seis ensaios clínicos exploram estratégias terapêuticas, desde a indução de tolerância imunológica com peptídeos até imunoregulação por anticorpos monoclonais. Um estudo ainda investiga o uso de probióticos como adjuvantes à dieta. Essas abordagens visam melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo impactos sociais e econômicos. **Conclusão:** a disseminação de protocolos de diagnósticos entre profissionais de saúde pode mitigar o subdiagnóstico e seus custos associados. As terapias emergentes, aliadas ao controle rigoroso da dieta, têm potencial para superar as limitações do tratamento atual e reduzir complicações extraintestinais, beneficiando a qualidade de vida dos celíacos.

Palavras-chave: Dieta. Doença Celíaca. Glúten. Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: celiac disease is a gluten-triggered autoimmune enteropathy affecting approximately 1% of the global population. As no cure is currently available, treatment consists of a strict gluten-free diet, whose adherence is challenging due to factors such as cross-contamination, social and economic barriers, and high costs. Clinical manifestations range from classical to subclinical forms, making diagnosis challenging. **Objective:** to review the literature on the pathophysiology of celiac disease, the challenges associated with diagnosis and adherence to a gluten-free diet, and emerging therapeutic approaches. **Methods:** a narrative literature review was conducted using PubMed, LILACS, and SciELO, including articles published between 2018 and 2024, as well as clinical trials registered on ClinicalTrials.gov. **Results:** celiac disease involves genetic factors, particularly the HLA-DQ2/DQ8 alleles, which are associated with a significant risk of disease, as well as non-HLA genes and environmental factors, including viral infections and intestinal dysbiosis. Gluten ingestion triggers intestinal inflammation mediated by the passage of poorly digested gliadin peptides into the intestinal lamina propria. Assessment of adherence to the gluten-free diet includes interviews, serological testing,

and detection of gluten immunogenic peptides; however, there is no consensus regarding a standardized method. Currently, six clinical trials are investigating therapeutic strategies ranging from induction of immune tolerance using peptides to immunomodulation with monoclonal antibodies. One study is also evaluating probiotics as an adjunct to the gluten-free diet. These approaches aim to improve patients' quality of life by reducing the social and economic burden of the disease. **Conclusion:** dissemination of diagnostic protocols among healthcare professionals may help mitigate underdiagnosis and its associated costs. Emerging therapies, combined with strict dietary management, have the potential to overcome limitations of current treatment and reduce extraintestinal complications, thereby improving the quality of life of individuals with celiac disease.

Keywords: Diet. Celiac disease. Gluten. Treatment.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia autoimune desencadeada pelo glúten em indivíduos geneticamente predispostos, podendo surgir em qualquer fase da vida. Sua prevalência mundial varia de 0,5% a 2% (média de 1%), estimando-se cerca de dois milhões de casos no Brasil, grande parte ainda sem diagnóstico^{1,2}. A suscetibilidade relaciona-se principalmente aos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, além de outros genes e fatores ambientais³. O glúten, presente no trigo, centeio e cevada, contém gliadina e glutenina que, parcialmente digeridas, originam fragmentos capazes de desencadear resposta inflamatória na mucosa intestinal¹⁴.

A relevância da DC decorre de sua apresentação clínica heterogênea: sintomas gastrointestinais (diarreia, dor abdominal, distensão) coexistem com manifestações extraintestinais (fadiga, anemia, alterações psiquiátricas, ósseas e hepáticas), o que dificulta seu reconhecimento⁵⁻⁷.

O tratamento baseia-se na dieta isenta de glúten (DIG), mantida por toda a vida⁸, cuja adesão é desafiadora devido à contaminação cruzada, à dificuldade de identificar alimentos adequados, ao custo elevado, a fatores socioculturais e ao conhecimento insuficiente sobre a doença⁹.

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia e do diagnóstico da DC, persistem lacunas quanto aos fatores de subdiagnóstico, à baixa adesão à DIG e a estratégias terapêuticas complementares. Assim, este estudo teve como objetivo revisar a literatura sobre a fisiopatologia da DC, os desafios do diagnóstico e da adesão à DIG, e as abordagens terapêuticas emergentes para o manejo da doença.

MÉTODO

Revisão bibliográfica narrativa sobre os desafios da adesão à DIG em celíacos, com artigos publicados entre 2018 e 2024, utilizando os descritores "diet" AND "gluten" AND "Celiac disease" nas bases PubMed, Scielo e LILACS, além de sites oficiais e diretrizes de sociedades brasileiras e internacionais. Incluíram-se estudos observacionais (coorte, caso-controle,

transversal), ensaios clínicos e metanálises sobre a adesão à DIG em celíacos, com Qualis A/B e/ou fator de impacto superior a 1, excluindo-se trabalhos sobre adesão em pacientes não celíacos. As estratégias terapêuticas em ensaios clínicos recentes foram consultadas no site Clinical Trials, com o filtro "Condition/disease" = "celiac disease".

RESULTADOS

A fisiopatologia da DC envolve interação entre fatores genéticos e ambientais, gerando resposta imune inadequada ao glúten, com destruição dos enterócitos e atrofia vilositária. A gliadina aumenta a permeabilidade da junção intercelular ao estimular a liberação de zonulina, elevada em pacientes com DC, favorecendo o transporte de peptídeos até a lâmina própria^{10,11}. O receptor CD71, superexpresso na fase aguda, promove retrotranscrite de peptídeos de gliadina complexados com IgA, perpetuando a inflamação¹². Na mucosa, a transglutaminase tecidual desamida esses peptídeos, aumentando sua afinidade pelo HLA-DQ2/DQ8, presente na quase totalidade dos pacientes, evidenciando o componente genético. O processo culmina na ativação de células T CD4+, liberação de citocinas e destruição de enterócitos por linfócitos T CD8+ e interleucina-15, configurando as respostas imunes inata e adaptativa^{10,13}.

O diagnóstico é dificultado pela heterogeneidade clínica: formas típica, atípica e silenciosa (esta última assintomática, mas já com alterações histológicas e sorológicas)¹⁴, além da DC Refratária (persistência de sintomas e atrofia por mais de 12 meses apesar da DIG) e da DC Soronegativa (sorologia negativa com dano intestinal típico, exigindo biópsia e teste genético)^{15,16}. A classificação de Marsh-Oberhuber orienta a biópsia duodenal, sendo os graus 2 e 3 mais indicativos¹⁰. Na ausência de exame padrão-ouro, o diagnóstico combina critérios clínicos, sorológicos e histológicos¹⁷, iniciando-se pela dosagem de IgA anti-tTG, complementada por IgG em casos de deficiência de IgA^{18,19}.

A adesão à DIG, único tratamento eficaz, é inversamente proporcional à idade, sendo maior em crianças e adolescentes, e influenciada por escolaridade, renda e apoio social^{20,21}. O custo elevado dos produtos sem glúten (até 240% superior aos de trigo)⁴, a contaminação cruzada, o glúten oculto em industrializados e a dificuldade de interpretar rótulos tornam a exclusão completa praticamente inatingível mesmo entre pacientes disciplinados^{22,23}. Psicossocialmente, a rigidez dietética pode gerar isolamento, ansiedade e risco de ortorexia nervosa, sobretudo em adolescentes, reforçando a necessidade de suporte multiprofissional¹⁰. A avaliação da adesão também carece de padrão-ouro: a dosagem de antitransglutaminase tem sensibilidade limitada para transgressões pontuais, e a entrevista nutricional não é padronizada^{20,24}. Questionários como o CDAT de Leffler e sua versão pediátrica são rápidos

e confiáveis, mas devem associar-se a marcadores biológicos e, quando possível, à detecção de peptídeos imunogênicos do glúten em fezes e urina^{21,25}.

A não adesão gera má absorção intestinal com deficiências de ferro, cálcio, vitamina D, B12, folato e zinco, comprometendo o crescimento em crianças e causando fadiga, osteoporose e neoplasias em adultos^{10,26}. A própria DIG pode favorecer desequilíbrios nutricionais, com menor ingestão de fibras e maior consumo de açúcares e gorduras saturadas²⁷. A não adesão persistente eleva ainda o risco de DC refratária e, raramente, de linfoma de células T associado à enteropatia²³.

Diante das limitações da DIG, investigam-se terapias complementares: modulação da microbiota por probióticos, inibição da permeabilidade intestinal pelo acetato de larazotide e indução de tolerância imunológica por nanopartículas como o TAK-101, que reduziu em até 90% a resposta inflamatória em fase 2^{31,29}. A vacina Nexvax2, promissora em fase 1, teve o desenvolvimento interrompido por falta de eficácia em fase 2³⁰. Outros ensaios avaliam KAN-101, TPM502 e ritlectinibe, visando tolerância ao glúten e redução da resposta imune³¹⁻³³, enquanto corticosteroides e transplante de células-tronco hematopoéticas permanecem reservados a casos refratários¹⁵. Essas terapias devem ser vistas como complementares, e não substitutas, à DIG, contribuindo para controlar sintomas residuais e melhorar a qualidade de vida dos celíacos³⁴.

CONCLUSÃO

A revisão evidenciou que a DIG é dificultada por restrições alimentares, risco de contaminação cruzada, necessidade de vigilância constante, além do custo e da disponibilidade limitada de produtos certificados, com impactos na qualidade de vida e nas relações sociais. Esses achados reforçam a importância do acompanhamento nutricional especializado e de estratégias educativas que favoreçam a adesão e reduzam a exposição inadvertida ao glúten. Como perspectiva, destacam-se estratégias terapêuticas emergentes, como enzimas degradadoras do glúten, agentes sequestradores e moduladores da resposta imune, que apresentam potencial para complementar a DIG e reduzir os impactos da exposição inadvertida ao glúten.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil. Dieta sem glúten [Internet]. FENACELBRA; 2021 [citado em 11 set. 2023]. Disponível em: <https://www.fenacelbra.com.br/dieta-sem-gluten>

2. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun 25;399(10344):2413-26.
3. Almeida FC, Gandolfi L, Costa KN, Picanço MRA, Almeida LM, Nóbrega YKM, et al. Frequency of HLA-DQ, susceptibility genotypes for celiac disease, in Brazilian newborns. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Sep;6(5):779-84.
4. Chaudhry NA, Jacobs C, Green PHR, Rampertab SD. All things gluten: a review. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021 Mar;50(1):29-40.
5. Alkhayyat M, Qapaja T, Aggarwal M, Almomani A, Abureesh M, Al-Otoom O, et al. Epidemiology and risk of psychiatric disorders among patients with celiac disease: a population-based national study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;36(8):2165-70.
6. Oliveira LC, Dornelles AC, Nisihara RM, Bruginski ERD, Santos PID, Cipolla GA, et al. The second highest prevalence of celiac disease worldwide: genetic and metabolic insights in Southern Brazilian Mennonites. *Genes (Basel)*. 2023 Apr 30;14(5):1026.
7. Niknam R, Salehi A, Molavi Vardanjani H, Fattahi MR, Dehghani SM, Honar N, et al. Different clinical features of celiac disease in children, adolescents, and adults: a cross-sectional study. *Middle East J Dig Dis*. Shiraz, Iran. 2021;13:121-30.
8. ACELBRA, Associação dos Celíacos do Brasil. Doença celíaca [Internet]. ACELBRA; 2023 [citado em 19 set. 2023]. Disponível em: <http://www.aceibra.org.br/2004/index.php>
9. Oliveira DCL, Silva VMB, Silva LMC. Desafios da adesão à dieta sem glúten. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. 2022;11(2):e34411226008.
10. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond. *Nutrients*. 2021;13:3993.
11. Beppler BA. A doença celíaca revisada: uma abordagem atualizada sobre seus desafios e perspectivas [trabalho de conclusão de curso] [Internet]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2021 [citado em 26 ago. 2024]. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/e2cfb09c-2cc6-4efd-9b0f-7fe704619e83/3066101.pdf>
12. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA*. 2017;318(7):647-56.
13. Mosca C, Thorsteinsdottir F, Abrahamsen B, Rumessen JJ, Händel MN. Newly diagnosed celiac disease and bone health in young adults: a systematic literature review. *Calcif Tissue Int*. 2022;110(6):641-8.
14. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença celíaca [Internet]. Portaria nº 1149, de 11 de novembro de 2015 [citado em 20 mar. 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_doencaceliaca.pdf
15. Rodrigues FM, Correa FF, Kobal PS. Doença celíaca refratária: uma revisão integrativa. *Nutrição Brasil*. 2024;23(1):781-94.
16. Kotze LMS, Utiyama SRR, Kotze LR, Nisihara R. Seronegative celiac disease in Brazilian patients: a series of cases. *Arq Gastroenterol*. 2021 Apr;58(2):214-6.
17. Martínez-Rodríguez A, Loaiza-Martínez DA, Sánchez-Sánchez J, Marcos-Pardo PJ, Prats S, Alacid F, et al. Tools used to measure the physical state of women with celiac disease: a review with a systematic approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2).
18. Santos AP, Santos TF, Ferreira JHC, Dias CAGM, Araújo MHM, Dendasck CV, et al. Doença celíaca: uma revisão. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2022 out;9(10):53-69.
19. Ferreira Filho JCC, Valério EA, Coutinho VEAC, Carolino RA, Sousa JNAS. Síndrome da sensibilidade não celíaca ao glúten como diagnóstico diferencial de doença celíaca:

- uma revisão da literatura. *Revista Interdisciplinar em Saúde. Cajazeiras*. 2023;10(único):824-37.
20. Pedoto D, Troncone R, Massitti M, Greco L, Auricchio R. A adesão à dieta sem glúten em pacientes pediátricos celíacos avaliados por meio de questionário influencia positivamente o crescimento e a qualidade de vida. *Nutrientes*. 2020;12(12).
 21. Real-Delor RE, Chamorro-Aguilera ME. Adherence to a gluten-free diet in celiac disease patients from Paraguay. *Revista de Gastroenterología de México (English)*. 2023;88(4):307-14.
 22. Cardo A, Churrua I, Lasa A, Navarro V, Vázquez-Polo M, Perez-Junkera G, et al. Nutritional imbalances in adult celiac patients following a gluten-free diet. *Nutrients*. 2021 Aug 21;13(8):2877.
 23. Itzlinger A, Branchi F, Elli L, Schumann M. Gluten-free diet in celiac disease: forever and for all? *Nutrients*. 2018;10(11).
 24. Fernández Miaja M, Martín JJD, Treviño SJ, González MS, García CB. Study of adherence to the gluten-free diet in coeliac patients. *Anales de Pediatría*. 2021;94(6):377-84.
 25. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Jamma S, Magge S, Cook EF, et al. A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(5):530-6, 536.e1-2.
 26. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L, et al. Nutritional deficiencies in children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: a systematic review. *Nutrients*. 2019 Jul 13;11(7):1588.
 27. Simón E, Molero-Luis M, Fueyo-Díaz R, Costas-Batlle C, Crespo-Escobar P, Montoro-Huguet MA. The gluten-free diet for celiac disease: critical insights to better understand clinical outcomes. *Nutrients*. 2023 Sep 16;15(18):4013.
 28. Yoosuf S, Makharia GK. Evolving therapy for celiac disease. *Front Pediatr*. 2019 May 14;7:1-18.
 29. Kelly CP, Murray JA, Leffler DA, Getts DR, Bledsoe AC, Smithson G, et al. TAK-101 nanoparticles induce gluten-specific tolerance in celiac disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2021 Mar;161(1):66-80.e8.
 30. Beppler BA. A doença celíaca revisada: uma abordagem atualizada sobre seus desafios e perspectivas [trabalho de conclusão de curso]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2021.
 31. Murray JA, Wassaf D, Dunn K, Arora S, Winkle P, Stacey H, et al. Safety and tolerability of KAN-101, a liver-targeted immune tolerance therapy, in patients with coeliac disease (ACeD): a phase 1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(8):735-47.
 32. Lundin K. A study to assess the safety of TPM502 in adults with celiac disease. *Clinical Trials*. 2024.
 33. Fasano A. Double-blind, placebo-controlled trial to establish safety and efficacy of ritlecitinib in celiac disease patients in remission. *Clinical Trials*. 2024.
 34. Barcelos CG, Mendes EB, Barreto CK, Ferreira JC, Fernandes JPC, Santos RP, et al. Doença celíaca: diagnóstico, tratamento e desafios na prática clínica. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2024;10(8):641-52.