



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Andreia Filipa Gouveia Bernardo

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Andreia Filipa Gouveia Bernardo

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2024

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Andreia Filipa Gouveia Bernardo)

Copyright© 2023 Andreia Filipa Gouveia Bernardo

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

“Tudo parece impossível até ser feito”

Nelson Mandela

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero expressar a minha profunda gratidão à minha família, que sempre me apoiou incondicionalmente ao longo destes cinco anos. Sem o vosso carinho, paciência e motivação constante, esta jornada teria sido infinitamente mais difícil.

Aos meus amigos, um agradecimento muito especial. Vocês foram incríveis, tanto nos momentos como nos maus, e nunca esquecerei todas as memórias que construímos juntos. Nos momentos de alegria, estiveram ao meu lado para celebrar cada conquista, e nos momentos mais difíceis, foram o meu apoio e motivação. Guardarei para sempre com muito carinho todas as boas memórias que construímos juntos.

Um especial agradecimento à Talhadas, Marta, Izabela, Biazinha e Matilde. Vocês não foram apenas amigas, mas verdadeiros pilares ao longo deste percurso. Sempre presentes, nos momentos de maior pressão ou incerteza, deram-me o apoio necessário para continuar a lutar e acreditar em mim mesma. O vosso carinho, conselhos e amizade sincera foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Obrigada por estarem sempre lá, por nunca hesitarem em me apoiar, e sobretudo, por me darem o privilégio de crescer e aprender com cada uma de vocês. As memórias que construímos juntas são incontáveis e estarão para sempre comigo. A vossa amizade foi e continuará a ser uma das maiores bênçãos desta jornada.

Quero ainda dedicar um agradecimento especial ao meu namorado, cuja dedicação e esforço foram verdadeiramente incansáveis ao longo de todo o meu percurso académico. Desde os momentos mais stressantes e desafiantes, até as pequenas vitórias, estiveste sempre lá para mim. A tua paciência, compreensão e amor foram essenciais para manter a minha motivação e para superar os obstáculos que surgiram pelo caminho. Por tudo isso e muito mais, sinto-me profundamente grata e abençoada por ter-te na minha vida. A tua presença constante e o teu apoio inabalável são um testemunho do verdadeiro significado de parceria e amor.

Por fim, não poderia deixar de agradecer ao corpo docente do MICEF da UALG, por todo o conhecimento partilhado e orientação ao longo deste curso. Um agradecimento muito especial à professora Isabel Júlio, que me orientou com tanto cuidado e sabedoria nesta etapa tão desafiante da escrita da tese, e à professora Isabel Ramalinho, cuja dedicação, profissionalismo e humanidade são para mim um exemplo e motivação, tanto a nível profissional como pessoal.

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Resumo

A doença celíaca é uma doença autoimune que resulta da complexa interação entre o glúten, a suscetibilidade genética do hospedeiro e o sistema imunitário. Em indivíduos predispostos, o glúten e os péptidos resultantes da sua degradação desencadeiam uma resposta imunitária que provoca lesões na mucosa do intestino delgado com consequente atrofia das suas vilosidades. Como em qualquer outra doença autoimune, a doença celíaca tem uma forte componente hereditária, uma vez que, aproximadamente, 97% dos indivíduos com esta doença possui marcadores genéticos relacionados com o Complexo Maior de Histocompatibilidade classe II, sendo este o fator de risco genético mais importante no desenvolvimento desta enteropatia.

O diagnóstico conclusivo é de extrema importância, pois permite iniciar um tratamento imediato e, desta forma, diminuir o risco de complicações da doença. O diagnóstico baseia-se na avaliação integrada dos aspetos clínicos, serológicos, genéticos e histológicos.

Atualmente, a dieta isenta de glúten é a única terapêutica eficaz para esta doença. Contudo, encontram-se em estudo novas abordagens terapêuticas que podem servir de complemento à mesma. Alguns exemplos destas novas estratégias incluem terapêuticas enzimáticas orais, moduladores da permeabilidade intestinal, sequestradores de glúten, vacinação e moduladores da resposta imune.

Posto isto, na presente monografia irá realizar-se uma revisão bibliográfica relativa a esta doença, onde serão abordados a fisiopatologia, etiologia, epidemiologia, diagnóstico clínico e o tratamento padrão. Adicionalmente, serão também abordadas as complicações mais prevalentes como anemia, osteoporose e doenças cardiovasculares e as novas estratégias terapêuticas. Serão, ainda, descritas as manifestações extraintestinais de origem autoimune mais prevalentes desta doença, das quais são exemplos a Diabetes *Mellitus* tipo 1, as doenças autoimunes da tiroide, a dermatite herpetiforme e a hepatite autoimune.

Palavras-chave: Doença celíaca; Autoimunidade; Estratégias de tratamento; Comorbilidades

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Abstract

Celiac disease is an autoimmune disorder resulting from the complex interaction between gluten, the host's genetic susceptibility, and the immune system. In predisposed individuals, gluten and the peptides derived from its degradation trigger an immune response that leads to lesions in the small intestine mucosa, resulting in villous atrophy. As with other autoimmune diseases, celiac disease has a strong hereditary component, as approximately 97% of individuals with the disease carry genetic markers related to the Major Histocompatibility Complex class II, which is the most significant genetic risk factor in the development of this enteropathy.

A conclusive diagnosis is of utmost importance as it allows for immediate treatment, thereby reducing the risk of disease complications. Diagnosis is based on an integrated assessment of clinical, serological, genetic, and histological aspects.

Currently, a gluten-free diet is the only effective treatment for this disease. However, new therapeutic approaches are being studied, which may complement to the same. Some examples of these new strategies include oral enzyme therapies, intestinal permeability modulators, gluten sequestrants, vaccination, and immune response modulators.

This monograph presents a literature review on this disease, addressing its pathophysiology, etiology, epidemiology, clinical diagnosis, and standard treatment. Additionally, the most prevalent complications such as anemia, osteoporosis, and cardiovascular diseases will be discussed, as well as new therapeutic strategies. Furthermore, the most common extraintestinal autoimmune manifestations of the disease will also be described, including Type 1 Diabetes *Mellitus*, autoimmune thyroid diseases, dermatitis herpetiformis, and autoimmune hepatitis.

Keywords: Celiac Disease; Autoimmunity; Treatment strategies; Comorbidities

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Índice

Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Índice de figuras.....	xiii
Índice de tabelas.....	xv
Índice de quadros	xvii
Lista de abreviaturas e acrónimos	xix
1. Introdução.....	1
2. Doença Celíaca.....	5
2.1 Epidemiologia.....	5
2.2 Etiologia.....	6
2.2.1 Fatores ambientais	6
2.2.2 Fatores genéticos.....	8
2.3 Fisiopatologia	11
2.3.1. O papel do glúten	12
2.3.2 Imunidade adaptativa.....	15
2.3.3 Imunidade Inata.....	18
2.4 Manifestações clínicas.....	20
2.5 Diagnóstico.....	23
2.5.1 Testes serológicos.....	23
2.5.2 Testes histológicos.....	24
2.5.3 Testes genéticos	26
2.6 Abordagens terapêuticas.....	27
2.6.1 Tratamento atual.....	27
2.6.2 Abordagens futuras	29

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

2.6.2.1	Terapêuticas enzimáticas orais	30
2.6.2.2	Inibidores da tTG	32
2.6.2.3	Moduladores da permeabilidade intestinal	32
2.6.2.4	Sequestradores do glúten	34
2.6.2.5	Vacinação	34
2.6.2.6	Imunomoduladores.....	35
2.6.2.7	Regeneração intestinal.....	37
2.6.2.8	Microbioma intestinal	37
3.	Complicações e comorbilidades autoimunes da Doença celíaca.....	39
3.1	Complicações	39
3.1.1	Anemia.....	39
3.1.2	Osteoporose e Osteopenia	42
3.1.3	Doenças cardiovasculares.....	45
3.2	Comorbilidades.....	47
3.2.1	Dermatite Herpetiforme	47
3.2.2	Diabetes mellitus tipo 1	49
3.2.3	Doenças autoimunes da tiroide	56
3.2.4	Hepatite autoimune.....	69
4.	Conclusão.....	79
5.	Referências bibliográficas	83

Índice de figuras

Figura 2.1- Desamidação da Glutamina em Glutamato pela enzima transglutaminase tecidual (tTG)	7
Figura 2.2 - Localização e organização dos genes do Sistema antígeno leucocitário humano de classe II (HLA) no cromossoma 6	8
Figura 2.3 - Associações entre haplótipos do Sistema antígeno leucocitário humano de classe II (HLA) HLA-DQ e respetiva predisposição para desenvolver Doença celíaca (DC)	10
Figura 2.4 - Estrutura da barreira epitelial intestinal.....	13
Figura 2.5 - Papel da imunidade adaptativa na Doença celíaca (DC).....	17
Figura 2.6 - O papel da imunidade inata na Doença celíaca (DC).....	20
Figura 2.7 - Manifestações clínicas da Doença celíaca (DC) divididas em manifestações gastrointestinais e extraintestinais	21
Figura 2.8 - Representação ilustrativa da classificação histológica de Marsh-Oberhuder na Doença celíaca (DC)	25
Figura 2.9 - Potenciais alvos terapêuticos específicos da Doença celíaca (DC)	30
Figura 3.1 - Equilíbrio entre a reabsorção e deposição óssea	44
Figura 3.2 - Modelo de mimetismo molecular que descreve a reatividade cruzada do Rotavírus	52
Figura 3.3 - Resposta imune mediada pelos linfócitos T e mecanismo de controlo da ativação dos linfócitos pelo gene Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos CTLA-4	63

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Índice de tabelas

Tabela 3.1 - Prevalência da Diabetes melitus tipo 1 (DM1) na Doença celíaca (DC) e na população geral, em diferentes faixas etárias e por género	50
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Índice de quadros

Quadro 2.1 Classificação da Doença celíaca (DC) consoante a sintomatologia, serologia e alterações histológicas.....	22
Quadro 2.2 Classificação histológica de Marsh-Oberhuber.....	25

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

Lista de abreviaturas e acrónimos

AASLD - Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas

Ac anti EMA - Anticorpos anti-endomísio, anticorpos anti-endomísio

Ac antiTG - Anticorpos anti-transglutaminase, anticorpos anti-transglutaminase

ALT - Alanina aminotransferase

ALV001 - Propilendopeptidase microbiana

ALV002 - Cisteína endopeptidase derivada da cevada

ALV003 - Latiglutenase

ANA - Anticorpos antinucleares

AN-PEP - Prolil endopeptidase derivada do fungo *Aspergillus niger*

Anti-LC1 - Anticorpos anti-citosol hepático

Anti-LKM-1 - Anticorpos anti-microssoma fígado-rim

Anti-TPO - Anticorpos anti-tiroperoxidase

APC - Células apresentadoras de antígenos

ASMA - Anticorpos anti-músculo liso

AST - Aspartato aminotransferase

AT-1001 - Acetato de Larazotido

B1 - Tiamina

B12 - Cobalamina

B2 - Riboflavina

B3 - Niacina

BL-7010 - Sulfonato de polihidroxietilmetacrilato-co-estireno

CEI - Células epiteliais intestinais

CTLA-4 - Gene Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos

DAIT - Doenças autoimunes da tiroide

DAMPs - Padrões moleculares associados a danos, Padrões moleculares associados ao dano

DC - Doença Celíaca, Doença Celíaca

DCV - Doenças cardiovasculares

DG - Doença de Graves

DH - Dermatite Herpetiforme

DIG - Dieta isenta de glúten

DM1 - Diabetes *mellitus* tipo 1

EASL - Associação Europeia para o Estudo do Fígado

EBV - Vírus Epstein-Barr

Fe²⁺ - Ferro orgânico, ferro ferroso

Fe³⁺ - Ferro na forma inorgânica, forma férrica

GAD - Glutamato descarboxilase

GAD65 - Glutamic acid decarboxylase 65

HAI - Hepatite autoimune

HAV - Vírus da hepatite A

HbA1C - Hemoglobina glicada

HBV - Vírus da hepatite B

HCV - Vírus da hepatite C

Hg - Hemoglobina

HLA - Sistema antígeno leucocitário humano de classe II

I-131 - Iodo radioativo

IA2 - Insulinoma-associated protein 2

IELs - Linfócitos intra-epiteliais

Ig - Imunoglobulina, Imunoglobulina

IgG - Imunoglobulina G

IL-10 - Interleucina 10

IL-15 - Interleucina 15

IL-18 - Interleucina 18

IL-21 - Interleucina 21

IL-8 - Interleucina 8

INF α - Interferão-alfa

INF γ - Interferão-gama

JAK - Janus Cinases

Lyp - Linfócito fosfatase

MHC - Complexo maior de histocompatibilidade

MHC-I - MHC de classe I

MHC-II - MHC de classe II

MHC-III - MHC de classe III

MICA - MHC class I polypeptide-related sequence A

NK - Células natural killer

p31-43 - Péptido 31-43

p57-68 - Peptídeo 57-68

PAMPs - Padrões moleculares associados a patógenos

PAR2/EGFR - Recetor 2 ativado por protease/recetor do fator de crescimento epidérmico

PRRs - Recetores de reconhecimento de padrão

PTH - Hormona paratiroideia

PTP - Proteínas tirosina-fosfatases

PTPN22 - Proteína tirosina fosfatase não receptor tipo 22

RANK - Recetor ativador do fator nuclear kappa B

RANKL - Ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B

SNPs - Polimorfismos de um único nucleotídeo

T3 - Triiodotironina

T4 - Tiroxina

TCR - Recetor dos linfócitos T

Tg - Tiroglobulina

TG3 - Transglutaminase 3

TH - Tiroidite de Hashimoto

TLRs - Recetores Toll-like

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TPO - Tiroperoxidase

Tregs - Linfócitos T reguladores

TSHR - Recetor de TSH

tTG ou TG2 - Enzima transglutaminase tecidual

VCM - Volume corpuscular médio

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

1. Introdução

A doença celíaca (DC) é uma doença crónica autoimune que envolve uma complexa interação entre o glúten, a suscetibilidade genética do hospedeiro e o seu sistema imunitário. Nos indivíduos geneticamente predispostos, o glúten e os péptidos resultantes da sua degradação (essencialmente a proteína gliadina), desencadeiam um estado inflamatório crónico da mucosa do intestino delgado que culmina na atrofia das vilosidades intestinais. Desta forma, o glúten, constituinte proteico dos cereais como o trigo, centeio e cevada, é o principal fator precipitante da DC (1).

Dado que é uma doença autoimune, a DC tem uma forte componente hereditária, estimando-se que, aproximadamente, 97% dos indivíduos portadores desta doença possuam marcadores genéticos relacionados com o Sistema antigénio leucocitário humano (HLA) de classe II, sendo este fator de risco genético o mais importante no desenvolvimento desta enteropatia. Apesar desta forte associação com os génotipos do HLA classe II, particularmente do tipo DQ2 e DQ8, a sua presença é necessária, mas não é suficiente para a expressão fenotípica da DC (1,2).

Considerada um problema de saúde pública em todo o mundo, estima-se que a DC afete aproximadamente 1% da população mundial. Estudos mais recentes relatam uma seroprevalência e prevalência global de 1,4% e 0,7%, respetivamente, contabilizando-se a seroprevalência pela presença de anticorpos (Ac) anti-transglutaminase (Ac antiTG) e/ou anticorpos anti-endomísio (Ac anti EMA). A prevalência de DC varia de acordo com o sexo, a idade e a localização geográfica (1,3) e tem vindo a aumentar em todo o mundo nas últimas décadas, onde Portugal não é exceção. O estudo mais recente, datado de 2018, aponta para uma prevalência de 1:162, pelo que se estima que 1% da população portuguesa seja detentora de DC. Todavia, sendo esta uma doença subdiagnosticada, estima-se que existam entre 85.000 e 100.000 celíacos por diagnosticar (3).

A DC tem uma apresentação clínica muito variável e multissistémica o que torna de extrema importância a compreensão da evolução das suas manifestações, uma vez que estes sinais e sintomas são indicadores importantes de triagem desta enteropatia. Embora os principais sintomas da DC sejam maioritariamente gastrointestinais (diarreia, esteatorreia ou perda de peso), as manifestações extraintestinais são cada vez mais frequentes tanto nos adultos como nas crianças, das quais são exemplos a anemia ferropénica e a osteoporose,

devido à má absorção intestinal de ferro e vitamina D, respetivamente (4). Desta forma, a DC pode classificar-se em:

- DC ativa: na qual os doentes apresentam alterações serológicas (com exceção dos doentes com deficiência de IgA concomitante) e histológicas e sintomas extra ou intrainestinais;
- DC atípica: caracterizada pela presença de poucos sintomas gastrointestinais, mas com frequente associação de sintomas extraintestinais, serologia positiva e grau de atrofia das vilosidades variável;
- DC silenciosa: onde os doentes são assintomáticos, mas apresentam alterações serológicas e histológicas típicas assim como risco de manifestações tardias;
- DC latente ou potencial: cujos doentes apresentam alterações serológicas, mas não histológicas nem sintomatologia (5,6).

As alterações serológicas e histológicas têm tendência a persistir na ausência de tratamento, no entanto, as alterações histológicas podem ser reversíveis com adesão à dieta isenta de glúten (DIG). Desta forma, um doente com DC ativa ou silenciosa pode evoluir para DC latente. Por outro lado, os doentes com DC silenciosa ou latente podem desenvolver sintomatologia ou alterações histológicas e sintomatologia, respetivamente (7).

O diagnóstico de DC combina habitualmente manifestações clínicas, serológicas e histológicas. Os fatores necessários para o diagnóstico são: o nível histológico, hiperplasia das criptas, linfocitose intraepitelial e/ou destruição superficial do epitélio e presença de autoanticorpos específicos da DC [Ac anti EMA, Ac antiTG e/ou anti-gliadina] (8,9).

O tratamento da DC passa pela adesão estrita e vitalícia a uma DIG, evitando assim alimentos que contenham glúten como, por exemplo trigo, cevada e centeio. Os conhecimentos sobre a DC cresceram drasticamente ao longo das últimas décadas, o que fez com que surgissem novas abordagens alternativas ou adjuvantes à DIG sustentadas pela identificação de novos alvos terapêuticos (10). Constituem exemplos destas novas abordagens de tratamento a utilização de enzimas digestivas (11,12) e peptidases intraluminais (13), o bloqueio da apresentação de antigénio pelo HLA-DQ e silenciamento dos linfócitos T reativos ao glúten (14,15), abordagens moleculares usando antagonistas da zonulina que suprimem a absorção e a passagem de peptídeos imunogénicos através do lúmen intestinal (16). A terapia de indução imunitária como forma de aumentar a tolerância

ao glúten através de vacinas que promovem a tolerância ao glúten também constitui uma outra nova abordagem (17). Outro exemplo de abordagens potencialmente promissora relaciona-se com a introdução de medicamentos anti-inflamatórios e anti-citocinas, como anti-TNF- α e anti-interleucina 15 (IL-15) no tratamento da DC (18).

Atualmente decorrem vários ensaios com novos agentes terapêuticos em diferentes fases de desenvolvimento, alguns destes já se encontram nas fases clínicas de recrutamento. São exemplos, o ALV003 que é uma mistura de duas proteases que degradam o glúten, a AN-PEP ou *Aspergillus Niger Prolyl*, uma endopeptidase cujo alvo são os resíduos de prolina e que pode decompor eficientemente o glúten, ou ainda o Acetato de Larazotido (AT-1001), um inibidor da permeabilidade paracelular que impede que os fragmentos da proteína gliadina passem pelo epitélio intestinal e, posteriormente, desencadeiem uma resposta imune (11,12,16).

No caso da DC, as complicações classicamente listadas são, por exemplo, anemia, osteoporose, baixa estatura, complicações obstétricas, infertilidade, atraso pubertário, manifestações neurológicas, complicações cardíacas, entre outras. A anemia por deficiência de ferro é a mais comum nos adultos com DC. Uma revisão sistemática e meta-análise mostrou que 1 em cada 31 pacientes com anemia por deficiência de ferro tem evidência histológica de DC (19). Outras deficiências de micronutrientes comuns são a vitamina B12, folato, B6, vitamina D, zinco e cobre, o que pode conduzir a anemia, pancitopenia, manifestações cutâneas, sequelas neurológicas e doença óssea (20).

Considera-se que estabelecem relação de comorbidade com DC as seguintes doenças, a diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), a tiroidite autoimune que inclui a tiroide de Hashimoto (TH) e a doença de Graves (DG), a hepatite autoimune (HA) e a dermatite herpetiforme (DH) (21).

Assim, a presente monografia teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca da doença celíaca, abordando diversos aspetos, nomeadamente, a fisiopatologia, etiologia, epidemiologia, diagnóstico clínico e o tratamento padrão assim como as novas estratégias terapêuticas e identificar as principais comorbidades e complicações da DC e os seus mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Para tal foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, em ferramentas como o PubMed, Science Direct, Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal (RCAAP), livros de

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

referência, entre outros, através das quais foram retiradas as informações científicas mais relevantes para o tema.

2. Doença Celíaca

2.1 Epidemiologia

A doença celíaca (DC), é uma doença crónica autoimune, cujo espectro epidemiológico tem vindo a crescer nos últimos anos, impulsionado pelos desenvolvimentos tecnológicos associados ao diagnóstico. Até à década de 1990, a DC era considerada uma doença pouco comum que afetava principalmente crianças e que seria limitada à Europa Ocidental. Atualmente, com os avanços nas técnicas de diagnóstico, sobretudo a implementação de testes serológicos específicos, nomeadamente os testes de Ac anti EMA e Ac anti TG, foi possível alcançar um maior conhecimento epidemiológico da DC (1).

Estima-se que, atualmente, a DC apresenta uma seroprevalência e prevalência global comprovada por biopsia de 1,4% e 0,7%, respetivamente, contabilizando-se a seroprevalência pela presença de Ac antiTG) e/ou Ac anti EMA. A diferença entre os valores de seroprevalência e de prevalência global comprovada por biopsia devem-se em grande parte ao facto de nem todos os indivíduos testados serologicamente terem sido submetidos a uma avaliação endoscópica completa (3).

A prevalência de DC tem aumentado em todo o mundo nas últimas décadas, e Portugal não é exceção, pois encontra-se atualmente entre os países europeus com maior prevalência, tal como a Suécia, Finlândia, Turquia, Reino Unido, Itália, República e Checa (4). O estudo mais recente, datado de 2018, aponta para uma prevalência de 1:162, pelo que se estima que 1% da população portuguesa seja detentora de DC. Todavia, sendo esta uma doença subdiagnosticada, estima-se que existam entre 85.000 e 100.000 celíacos por diagnosticar (3).

Segundo o género, verifica-se que a incidência de DC é maior em mulheres do que em homens (17,0 *versus* 7,8 por 100.000 pessoas/ano, respetivamente). Contudo esta diferença pode estar relacionada com o facto de os homens serem tendencialmente mais propensos a permanecer sem diagnóstico pois apresentam-se em grande parte como assintomáticos (1). Outras hipóteses que podem sustentar esta diferença entre géneros, relacionam-se com a biologia de género e o respetivo papel tanto no desenvolvimento da doença quanto na gravidade dos danos intestinais. As teorias atuais incluem, como fatores genéticos, as variantes de genes no cromossoma X; como fatores ambientais, para além da ingestão de glúten, a gravidez, parto, menstruação; e as hormonas sexuais, como o estrogénio e os

androgénios. Desta forma, acredita-se que os fatores genéticos suscetíveis combinados com fatores ambientais, alterações epigenéticas e hormonais possam estar na base das diferenças epidemiológicas entre géneros na DC (22).

Relativamente às diferenças entre idades, existem estudos que apontam que a prevalência comprovada pela biópsia da DC é aproximadamente duas vezes maior em crianças do que em adultos ⁽²³⁾. A DC pode ocorrer em qualquer idade, desde a infância até a velhice, embora vários estudos tivessem verificado que existem dois picos de idades onde são encontrados mais diagnósticos: o primeiro pico ocorre após a ingestão de glúten nos primeiros 2 anos de vida e o segundo na segunda ou terceira década de vida (1,3). As razões para estas diferenças podem estar relacionadas com fatores genéticos [HLA e genes não-HLA], fatores ambientais, como consumo de trigo, idade na ingestão de glúten, infeções gastrointestinais, o uso de inibidores da bomba de prótons ou o uso de antibióticos (23,24).

Assim, a prevalência de DC varia de acordo com o sexo, a idade e a localização geográfica. No entanto, estudos de coorte prospetivos recentes mostraram que o diagnóstico ocorre antes dos 10 anos de idade (1,3).

2.2 Etiologia

A etiologia da DC assenta na interação entre fatores ambientais e genéticos, após contacto com o glúten, com o envolvimento da imunidade adaptativa e inata.

2.2.1 Fatores ambientais

O glúten é uma mistura complexa de proteínas encontradas no trigo, cevada e centeio, constituída por gliadinas (proteínas solúveis em álcool) e gluteninas (proteínas insolúveis em álcool) ricas em resíduos de prolina e glutamina. As proteínas do glúten solúveis em álcool (gliadinas) são classificadas em subtipos α , γ e ω de acordo com as suas sequências de aminoácidos e o número de resíduos de cisteína conservados. As proteínas do glúten de trigo insolúveis em álcool (gluteninas) são divididas em subtipos de alto e baixo molecular (7,25).

As cadeias peptídicas ricas em prolina presentes nas proteínas do glúten são resistentes à degradação enzimática proteolítica intestinal, o que resulta na acumulação de péptidos longos que, posteriormente, serão substratos para a enzima transglutaminase tecidual (tTG

ou TG2). Esta enzima aumenta a imunogenicidade destes peptídeos, uma vez que promove a conversão dos resíduos de glutamina em resíduos de glutamato que se iram ligar às moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, facilitando a apresentação destes péptidos imunogénicos aos linfócitos T CD4+, ativando assim uma resposta imunitária nos indivíduos geneticamente suscetíveis (5). Esta reação de desaminação encontra-se ilustrada na figura 2.1.

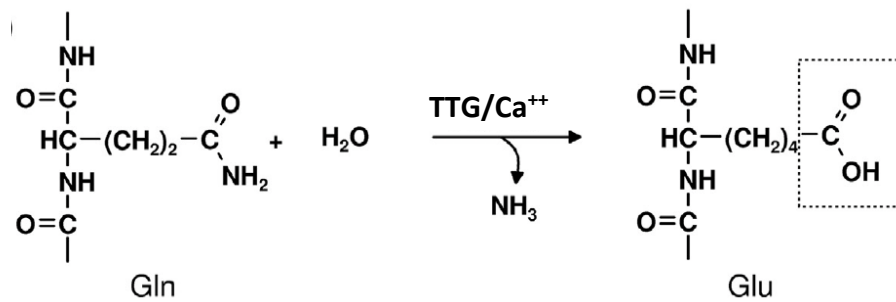


Figura 2.1. Desaminação da Glutamina em Glutamato pela enzima transglutaminase tecidual (tTG). Adaptada de (5).

Outro fator ambiental possivelmente envolvido na fisiopatologia da DC é o microbioma e a disbiose intestinal (26,27). O intestino é o local mais densamente colonizado da microflora no trato digestivo. A microflora intestinal possui inúmeras funções das quais se destacam a manutenção da barreira intestinal, promoção do metabolismo, absorção de nutrientes, regulação da imunidade, antienvhecimento, prevenção e combate do cancro, entre outras. Por isso, parece existir uma relação simbiótica entre a microflora e o hospedeiro, uma vez que o hospedeiro fornece nutrientes e o microambiente para que a flora se desenvolva, e esta em contrapartida ajuda a manter a homeostase intestinal humana, participando numa série de funções fisiológicas (27,28). De facto, são numerosos os estudos que demonstraram existir relação entre o desequilíbrio da microflora intestinal e várias doenças sistémicas, como a obesidade, diabetes, aterosclerose, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal e a DC (29). No caso da DC, torna-se difícil classificar se o desequilíbrio da microflora intestinal é uma causa ou consequência desta enteropatia, dado que tanto a presença de glúten na dieta como a sua ausência, podem alterar a constituição da microbiota intestinal (27,30).

O uso de antibióticos e inibidores da bomba de prótons também podem ser considerados fatores agravantes da DC, dada a alteração que causam na microflora intestinal (30).

2.2.2 Fatores genéticos

Para uma melhor compreensão dos fatores genéticos associados à DC, importa clarificar os conceitos Complexo maior de histocompatibilidade (MHC) e HLA. O MHC refere-se à região genómica que contém os genes relacionados à histocompatibilidade, enquanto o HLA é um subconjunto desses genes que codifica as proteínas de histocompatibilidade específicas para humanos (31). O MHC é uma das regiões mais ricas em genes do genoma humano, sendo os seus principais genes de interesse, os genes HLA, cujas proteínas estão relacionadas com a resposta imunitária. Importa referir que, embora os genes sejam denominados genes HLA, muitos autores usam o termo MHC para designar as moléculas resultantes da expressão desses genes, contudo, na presente monografia será usada a designação HLA para identificar esses heterodímeros. A região genómica do MHC é dividida em três classes, MHC de classe I (MHC-I), de classe II (MHC-II) e de classe III (MHC-III) sendo que os genes HLA estão localizados nas regiões de MHC-I e MHC-II (31,32). O complexo HLA está localizado no braço curto do cromossoma 6p21, tal como está ilustrado na figura 2.2.

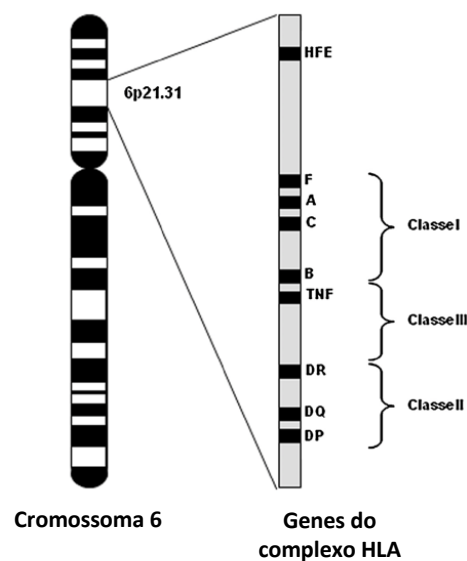


Figura 2.2. Localização e organização dos genes do Sistema antígeno leucocitário humano de classe II (HLA) no cromossoma 6. O complexo HLA está dividido em três classes: Classe I: inclui os genes reguladores homeostáticos do ferro humano (HFE), A, C e B; Classe II: inclui os genes DP, DQ e DR; Classe III: inclui os genes associados ao fator de necrose tumoral (TNF) e outros genes associados à resposta imune. Adaptada de (32)

Estes genes codificam um grupo de antígenos ou proteínas encontradas na superfície das células. No caso do HLA classe I, este codifica glicoproteínas transmembranares na superfície de todas as células nucleadas. Estas moléculas classe I são formadas por uma cadeia alfa pesada ligada a uma molécula de beta-2 microglobulina. A cadeia pesada apresenta 2 domínios de ligação de peptídeo, um domínio tipo imunoglobulina (Ig) e uma região transmembranar com um prolongamento citoplasmático. A cadeia pesada da molécula de classe I é codificada por genes nos *loci* HLA-A, HLA-B ou HLA-C (33,34).

As moléculas de HLA-II são formadas por uma cadeia alfa e por uma beta, ambas produzidas pela expressão de genes HLA diferentes, na região do MHC-II. Esses genes são nomeados DM, DO, DP, DQ e DR. A primeira letra (D) dos referidos nomes indica que o gene pertence à região HLA-II, a segunda (M, O, P, Q e R) indica a família a que o gene pertence e a terceira letra corresponde à cadeia que esse gene codifica, se é a cadeia alfa (A) ou a beta (B). O gene DQB, por exemplo, está na região HLA-II e codifica a cadeia beta de um heterodímero HLA-II. Estes heterodímeros possuem expressão restrita, sendo predominantemente expressos em células apresentadoras de antígenos (APC), como macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans e Kupffer, bem como os linfócitos B (31).

A região do HLA classe III do genoma codifica algumas moléculas importantes no processo inflamatório, como componentes do sistema complemento C2, C4 e fator B, fator de necrose tumoral (TNF- α), linfotóxina alfa e linfotóxina beta (31).

A DC é uma doença altamente hereditária, sendo os genes HLA classe II o principal determinante genético. No entanto, o *locus* HLA-II é responsável por apenas 40% dessa hereditariedade. As variantes HLA associadas à DC estão também presentes em indivíduos saudáveis, o que sugere que essas variantes contribuam para o aparecimento da doença, mas não sejam suficientes para o seu desenvolvimento (31).

A maioria dos celíacos (cerca de 90%) expressa o heterodímero HLA-DQ2.5 codificado pelos alelos DQA1*05:01 (cadeia alfa) e DQB1*02:01 (cadeia beta). Quando os alelos que dão origem à molécula HLA-DQ2.5 estão agrupados no mesmo cromossoma do par 6, estamos perante um arranjo Cis, tal como acontece no haplótipo DR3-DQ2.5. Quando os alelos que dão origem à molécula HLA-DQ2.5 estão separados, cada um localizado num dos cromossomas do par 6, estamos perante um arranjo Trans, tal como acontece nos haplótipos DR5-DQ7 e DR7-DQ2 (34–36).

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

O heterodímero HLA-DQ8 está presente em cerca de 5 e 10% da população celíaca europeia. Devido ao alto desequilíbrio de ligação, os alelos que compõem o HLA-DQ8 estão agrupados no mesmo *locus* de um cromossoma do par 6, ou seja, em Cis dando origem ao haplótipo DR4-DQ8 (33,34,36).

Assim, os heterodímeros DQ2 e DQ8 apresentam um elevado valor preditivo negativo, dado que estão presentes na maioria dos portadores de DC (33–35,37).

A predisposição para a DC está diretamente relacionada com a expressão dos heterodímeros DQ2.5 e DQ8 como está ilustrado na figura 2.3 (5).

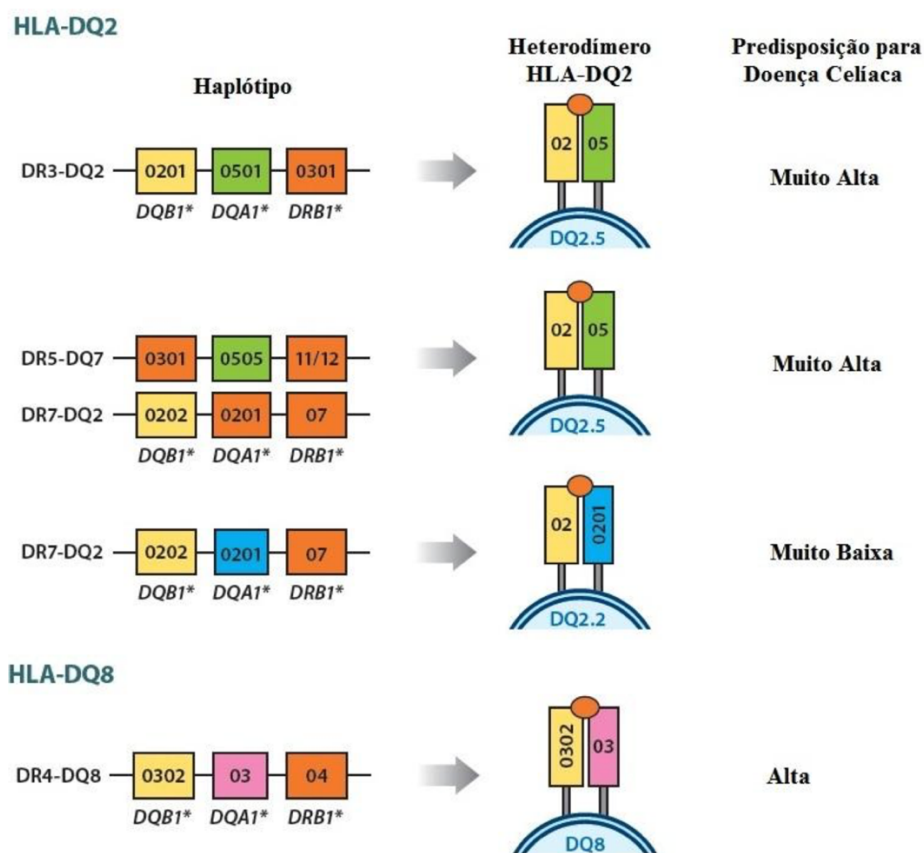


Figura 2.3. Associações entre haplótipos do Sistema antígeno leucocitário humano de classe II (HLA) HLA-DQ e respetiva predisposição para desenvolver Doença celíaca (DC). O heterodímero HLA-DQ2.5, codificado pelos alelos DQA1*05:01 (cadeia alfa) e DQB1*02:01 (cadeia beta), confere um risco muito alto para desenvolver DC. O heterodímero HLA-DQ2.2 (outra variante da molécula de HLA-DQ2), codificado pelos alelos HLA-DQA1*0201 e HLA-DQB1*02, confere um risco muito baixo para a DC. O heterodímero HLA-DQ8, codificado pelos alelos HLA-DQA1*03 3 HLA-DQB1*04, confere um risco alto de desenvolver DC. Adaptada de (5).

Desta forma, indivíduos homocigotas para o haplótipo DR3-DQ2 ou heterocigotas para DR3-DQ2/DR7-DQ2 expressam altos níveis de heterodímeros DQ2.5, os quais conferem um risco muito elevado para o aparecimento da DC. Em contrapartida, o heterodímero HLA-DQ2.2 (outra variante da molécula de HLA-DQ2), codificada pelos alelos HLA-DQA1*0201 e

HLA-DQB1*02, confere um risco muito baixo para a DC, enquanto indivíduos DQ2 negativos, ou seja, que expressam HLA-DQ8 terão um risco elevado de predisposição para a DC (5,35,37).

Embora existam evidências robustas sobre a importância dos genótipos HLA na patogênese da DC, a sua presença não é suficiente, para explicar a ocorrência da doença (31).

A evolução das técnicas de sequenciamento do genoma humano, abriu a possibilidade de encontrar variantes genéticas e de analisar a sua associação com doenças complexas como é o caso da DC. Atualmente, foram associados à DC mais de 40 *loci* genéticos adicionais fora da região HLA. Essas variantes são essencialmente polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) encontrados em regiões não codificantes, muitas vezes dentro de genes potenciadores, sugerindo, assim, que tenham impacto na expressão genética, em vez de causar modificações estruturais ou funcionais nas proteínas (38,39).

A identificação de genes de interesse não-HLA pode ser particularmente útil para a identificação e compreensão de outras doenças autoimunes que apresentam alguma sobreposição genética com a DC (39).

2.3 Fisiopatologia

O trato gastrointestinal humano está exposto diariamente a vários antígenos, razão pela qual desenvolveu inúmeras estratégias para manter a tolerância aos alimentos que ingerimos. Em condições normais, estas estratégias incluem anergia e apoptose dos linfócitos T específicos e a supressão ativa destas células pelos linfócitos T reguladores (Tregs) que exercem mecanismos inibitórios, que envolvem a produção de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina 10 (IL-10), entre outros (4).

Existem vários estudos que referem que a tolerância ao glúten pode eventualmente perder-se em algum momento da vida, ou mesmo não chegar a desenvolver-se. Essa perda de tolerância imunitária pode ocorrer em consequência da combinação entre os fatores genéticos, alterações no sistema imunitário, infeções gastrointestinais ou mudanças na composição da microbiota intestinal (4,6,27,40). Por outro lado, existem estudos que defendem hipóteses relacionadas com o mimetismo molecular entre agentes patogénicos como os vírus e o glúten, para explicar a perda de tolerância imunitária ao glúten. Todavia,

atualmente não existem evidências diretas nem resultados experimentais que suportem esta hipótese (41,42).

Nos indivíduos saudáveis, o sistema imunitário tolera os antigénios alimentares, como o glúten, não ocorrendo, por isso, uma resposta inflamatória contra estas proteínas, contrariamente ao que acontece nos doentes celíacos nos quais o glúten é reconhecido como um agente nocivo. Na DC, este reconhecimento do glúten como um antigénio, deve-se essencialmente à predisposição genética conjugada com a exposição a fatores ambientais já mencionados anteriormente (6). Desta forma, a predisposição genética combinada com a exposição ao glúten e fatores ambientais, leva à ativação anormal do sistema imunitário, o que culmina na inflamação crónica e lesão da mucosa intestinal (4,6,27,40).

2.3.1. O papel do glúten

Após a ingestão, o glúten é parcialmente digerido no trato gastrointestinal. No entanto, algumas das suas frações peptídicas, especialmente a gliadina, resistem à degradação enzimática. Isto acontece fundamentalmente, porque a gliadina é rica em resíduos de glutamina e prolina que apresentam uma digestão enzimática difícil mesmo em indivíduos saudáveis. A degradação incompleta destes péptidos torna-se um problema no contexto da DC, devido à elevada permeabilidade do epitélio intestinal característica desta enteropatia, o que permite que a gliadina seja absorvida quer por via paracelular através das *tight junctions*, quer através de recetores celulares (5,40). Para uma melhor compreensão dos mecanismos de transporte destes péptidos imunogénicos através da lâmina própria do intestino, importa recordar a fisiologia e estrutura da barreira intestinal.

O epitélio intestinal apresenta três formas de defesa, química, física e celular, que asseguram que os antigénios alimentares não são absorvidos (43). A primeira linha de defesa encontra-se no lúmen intestinal e relaciona-se com a ação do pH e das secreções bem como das enzimas digestivas, tais como as lípases, protéases, amílases e nucleases, que auxiliam a digestão e exercem efeitos catalíticos e tóxicos sobre microrganismos e antigénios provenientes da alimentação. A barreira física é composta por células epiteliais especializadas que segregam glicoproteínas de mucina, formando uma camada de muco. Esta camada de muco possui propriedades hidrofóbicas e surfactantes que contribuem para a retenção das

secreções da mucosa que são ricas em peptídeos antibacterianos e imunoglobulina A. Desta forma, o muco proporciona proteção contra os microrganismos luminais, como as bactérias, destruindo-as e impedindo a sua adesão à mucosa e ao epitélio intestinal. A segunda linha de defesa está relacionada com a própria estrutura das células epiteliais intestinais (CEI) que atuam como uma barreira através do complexo de junção apical, garantindo a impermeabilidade contra bactérias comensais e patogênicas presentes no intestino. Este complexo é constituído por três tipos de proteínas de junção: proteínas de junção apertada (*tight junction*) (como claudinas, ocludina, moléculas de adesão juncional e zonulina), proteínas de junção aderente (como a E-caderina) e os desmossomas. A terceira camada de defesa localiza-se na lâmina própria, situada abaixo das células epiteliais. Esta constitui uma barreira imunológica composta por linfócitos associados ao intestino que respondem à entrada de agentes invasores na inefetividade das barreiras de defesa superiores (43–45).

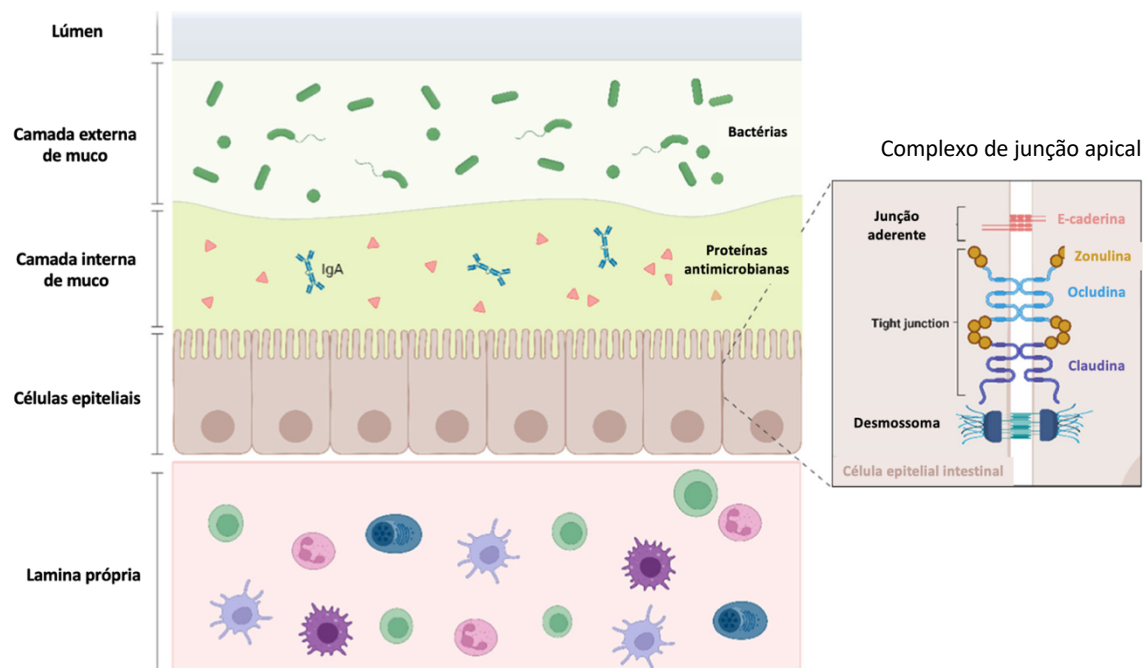


Figura 2.4. Estrutura da barreira epitelial intestinal: É no lúmen onde ocorrem as primeiras interações com microrganismos e substâncias ingeridas. A camada externa de muco constitui a primeira barreira física contra microrganismos, incluindo bactérias. A camada interna de muco contém imunoglobulina A (IgA) e proteínas antimicrobianas que ajudam a neutralizar patógenos e evitam a sua adesão ao epitélio intestinal. A barreira física é composta por células epiteliais que segregam glicoproteínas de mucina, formando uma camada de muco com propriedades hidrofóbicas e surfactantes, rica em peptídeos antibacterianos e imunoglobulina A, conferindo proteção contra microrganismos luminais. A segunda linha de defesa relaciona-se com a estrutura das células epiteliais que formam uma barreira devido ao complexo de junção apical, constituído por proteínas de junção apertada (claudinas, ocludina, zonulina), proteínas de junção aderente (E-caderina) e desmossomas. A terceira linha de defesa está na lâmina própria, onde os linfócitos respondem à entrada de agentes invasores. Adaptada de (44)

Para que ocorra a absorção intestinal dos péptidos resultantes da digestão incompleta do glúten, é necessário que estes péptidos alcancem a lâmina própria, onde residem as células APC. Estes podem chegar à lâmina própria através de mecanismos de transporte paracelular, transcelular, ou mesmo devido à perda de integridade da barreira intestinal provocada por diversos fatores, tais como danos no epitélio devido a infeções intestinais transitórias, inflamação induzida por medicamentos (como anti-inflamatórios não esteroides) (40).

Relativamente ao transporte paracelular, este ocorre devido ao desarranjo das junções apertadas (*tight junctions*), causado pelos produtos da gliadina que se ligam ao recetor de quimiocina CXCR3 presente na face luminal do epitélio intestinal. Esta ligação desencadeia um aumento da produção de zonulina, uma proteína que promove a distensão das *tight junctions* inter-epiteliais através da via recetor 2 ativado por protease/recetor do fator de crescimento epidérmico (PAR2/EGFR). Desta forma, o aumento da permeabilidade da barreira intestinal facilita o influxo dos péptidos imunogénicos de gliadina para a lâmina própria, onde desencadeiam uma resposta do sistema imunitário (45).

Alternativamente, o glúten pode atravessar o epitélio por via transcelular através da formação de complexos entre as IgA e a gliadina no lúmen intestinal, sendo estes complexos reabsorvidos por retrotranscitose pelo recetor de transferrina CD71, largamente expresso em doentes com DC ativa (40).

A gliadina parcialmente destruída origina diversos péptidos tóxicos que desempenham papéis distintos na patogénese da doença celíaca. Entre estes péptidos destacam-se o peptídeo 57-68 (p57-68) que constitui um dos epítomos mais importantes para a estimulação dos linfócitos T; o péptido 31-43 (p31-43), fundamental na ativação da resposta inata através da estimulação da produção de IL-15 e de outras citocinas pelas células epiteliais, macrófagos e células dendríticas da lâmina própria; o péptido 33-mer é considerado o mais imunogénico, por ser constituído por uma sobreposição de seis epítomos, ser resistente à degradação gástrica, pancreática e intestinal e não necessitar de processamento pelas APC para ser apresentado aos linfócitos T (46).

Na lâmina própria, os péptidos resultantes da digestão incompleta do glúten são modificados enzimaticamente pela enzima transglutaminase tecidual (tTG ou TG2). Esta enzima desamina os resíduos de glutamina, convertendo-os em glutamato. Estes novos

resíduos estão carregados negativamente, e como tal, têm maior afinidade para as moléculas HLA DQ2 e HLA DQ8, o que os torna conseqüentemente mais imunogénicos (5).

2.3.2 Imunidade adaptativa

O sistema imunitário adaptativo é caracterizado pela imunidade adquirida ao longo da vida que resulta do contacto inicial com diferentes agentes invasores reconhecidos como antigénios. Este sistema possui a capacidade de reconhecer de forma específica um determinado antigénio e criar uma memória imunológica, conferindo proteção contra contactos posteriores com o mesmo antigénio. A resposta imunitária adaptativa envolve dois tipos principais de células: linfócitos T e linfócitos B (47,48).

Os linfócitos T, especialmente os linfócitos T CD4+ e CD8+, desempenham um papel crucial na eliminação direta de células infetadas e na regulação da resposta imunitária. Os linfócitos T CD4+ auxiliam outras células do sistema imunológico, enquanto os linfócitos T CD8+ têm como função destruir células infetadas (48).

Por outro lado, os linfócitos B são responsáveis pela produção de Ac específicos contra antigénios. Após a exposição inicial a um antigénio, os linfócitos B produzem Ac que neutralizam ou marcam os invasores para destruição. Adicionalmente, uma fração destes linfócitos B diferenciam-se em células de memória, que permanecem no organismo e permitem uma resposta mais rápida e eficaz no caso de uma nova exposição ao mesmo antigénio (48).

No contexto da DC, a resposta imune adaptativa é caracterizada pela ativação dos linfócitos T CD4+ na mucosa do intestino delgado e pela produção de Ac específicos. Os linfócitos T CD4+ reconhecem os péptidos derivados da gliadina do glúten que são apresentados pelos recetores HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 das células APC. Embora estes recetores HLA tenham uma maior afinidade para aminoácidos carregados negativamente e o glúten não possua muitos resíduos com carga negativa, a enzima tTG ou TG2, presente no epitélio intestinal, modifica enzimaticamente os resíduos de glutamina do glúten, convertendo-os em resíduos de glutamato, carregado negativamente. Esta modificação enzimática pela TG2 é crucial, pois permite que os péptidos de gliadina desaminados se liguem com maior afinidade às moléculas HLA-DQ2 e HLA-DQ8, desencadeando uma resposta imune que inclui a ativação

dos linfócitos T CD4+, que, por sua vez, segregam citocinas inflamatórias que vão exacerbar a inflamação intestinal (4).

A ativação dos linfócitos T CD4+ promove a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos, que produzem Ac direcionados contra os epítomos do glúten (Ac anti-gliadina) e contra o autoantígeno tTG ou TG2, desencadeando uma resposta humoral dependente de Ac. Além disso, são produzidos Ac contra componentes do tecido conjuntivo e do tecido muscular liso circundante, conhecidos como Ac anti-endomísio (anti-EMA), cujo principal alvo é a enzima tTG, associada aos componentes da matriz extracelular, incluindo o endomísio e as fibras de reticulina (40). Estes Ac anti-EMA constituem um marcador serológico crucial para a DC devido à sua elevada especificidade e sensibilidade (4,18,40). Por outro lado, as respostas dos autoanticorpos contra outros membros da família das transglutaminases têm sido associadas a manifestações específicas da DC. Os Ac contra a TG3 e TG6 que surgem no contexto de dermatite herpetiforme e ataxia de glúten, respetivamente, são considerados como possíveis contributos para a patogénese destas manifestações extraintestinais (4).

A tTG ou TG2, expressa no epitélio intestinal, desempenha um papel crucial na patogénese DC, não apenas pela desaminação dos péptidos de gliadina, como já foi referido anteriormente, mas também pela capacidade de catalisar ligações cruzadas entre os péptidos do glúten e o colagénio intersticial ou entre os péptidos do glúten e os epítomos da própria enzima. Esta característica permite a formação de complexos moleculares [glúten-TG2] que são o alvo dos Ac IgA anti-tTG (5). Dessa forma, os Ac anti-tTG marcam esses complexos glúten-TG2, facilitando a sua apresentação aos linfócitos T CD4+, antes mesmo que os péptidos de gliadina se libertem da enzima. Por outro lado, a formação destes complexos glúten-TG2 promove a acumulação de péptidos de gliadina na lâmina própria, perpetuando a resposta imunitária e a consequente inflamação (49).

Os Ac IgA anti-gliadina desempenham um papel significativo no aumento da permeabilidade da barreira intestinal através da formação de complexos com a gliadina no lúmen intestinal que são reabsorvidos por retrotranscitosose pelo recetor de transferrina CD71, expresso abundantemente na DC ativa (40).

A DC é autoperpetuante enquanto o principal fator precipitante – o glúten - não for removido da dieta. Após a sua exclusão, as lesões da mucosa recuperam e a produção de Ac anti-tTG diminui (4).

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

O papel da imunidade adaptativa encontra-se representado, de forma esquemática, na figura 2.5.

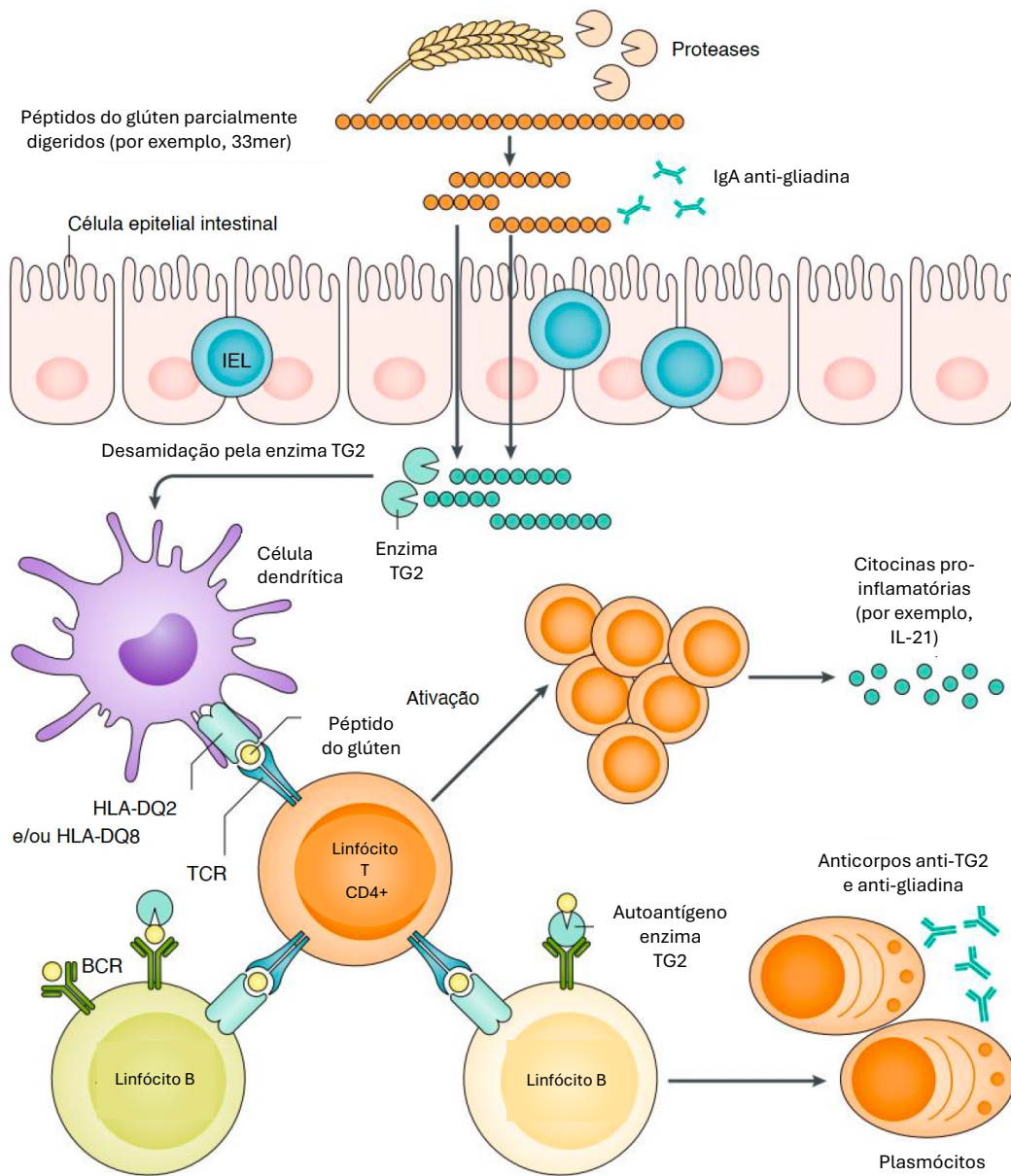


Figura 2.5. Papel da imunidade adaptativa na Doença celíaca (DC). Esta resposta imunitária é ativada quando péptidos derivados do glúten, devido ao seu alto teor de prolina, resistem à degradação pelas proteases gastrointestinais, levando à acumulação de *péptidos* parcialmente digeridos no intestino. Os *péptidos* de glúten podem atravessar o epitélio intestinal através da via paracelular ou da via transcelular. Uma vez no ambiente subepitelial (lâmina própria), estes *péptidos* são desaminados pela enzima transglutaminase tecidual 2 (TG2). Esta desaminação converte resíduos de glutamina em glutamato, aumentando a afinidade dos péptidos para as moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Os péptidos desaminados ligam-se às moléculas HLA-DQ2/DQ8 presentes nas células apresentadoras de antígeno (APCs que os apresentam aos linfócitos T CD4+, um passo crucial na ativação da resposta imune adaptativa. A ativação dos linfócitos T CD4+ promove a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos que produzem anticorpos direcionados contra os epítomos do glúten (anticorpos anti-gliadina) e contra o autoantígeno TG2 (anticorpos anti-TG2). Desta forma, é desencadeada uma resposta humoral que contribui para a inflamação e dano tecidual observado na DC. Paralelamente, os linfócitos T CD4+ produzem a interleucina 21 (IL-21) que atua como um mediador adicional, amplificando a resposta imunitária e promovendo uma cascata inflamatória. O epitélio da mucosa do intestino delgado na DC contém numerosos linfócitos intraepiteliais (IELs) que participam das respostas imunes inatas. Adaptado de (4)

2.3.3 Imunidade Inata

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo contra infeções e como tal desempenha um papel crucial na proteção imediata contra agentes invasores. Contrariamente à imunidade adaptativa que é específica para antígenos e desenvolve-se ao longo do tempo, a imunidade inata é inespecífica e responde de maneira rápida contra agentes invasores. As principais células envolvidas na imunidade inata são os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *natural killer* (NK). Estas células são capazes de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs) através de recetores de reconhecimento de padrão (PRRs), como os recetores *Toll-like* (TLRs). Desta forma, a resposta inata inclui a produção de citocinas e quimiocinas que recrutam e ativam mais células imunológicas para o local da infeção. Também inclui elementos humorais, como o sistema complemento que ajuda a marcar patógenos para destruição e promove a inflamação (47,48).

No que concerne à DC, a resposta imune inata é complexa e envolve múltiplas interações celulares e moleculares (figura 2.6). A produção de IL-15, pelas CEI e pelas células dendríticas, constitui o processo chave da resposta inata. Esta interleucina desempenha um papel crucial ao promover a ativação e proliferação dos linfócitos intra-epiteliais (IELs), especialmente dos linfócitos T CD8+ citotóxicos (50). Esta interleucina, também, induz a expressão de moléculas como *MHC class I polypeptide-related sequence A* (MICA) nas CEI e dos recetores NKG2D e CD9/NGK2 nos IELs. Diminui, também, a função dos linfócitos Tregs, comprometendo a sua capacidade de manter a tolerância imunitária aos agentes que chegam ao lúmen intestinal, o que contribui para a autoimunidade e inflamação crónica características da DC e das suas comorbilidades (4).

A interação entre os recetores NKG2D e CD9/NGK2 dos IELs e as moléculas MICA das CEI resulta na ativação dos IELs. Esta ativação conduz à liberação de perforina pelos IELs, uma proteína que cria poros na membrana das células-alvo, permitindo a entrada de granzima B. A granzima B é uma protease serínica que cliva proteínas intracelulares essenciais, induzindo a apoptose das células epiteliais, o que culmina na destruição das vilosidades intestinais, característica da DC (50,51).

Além disso, os IELs expressam FasL, uma proteína que se liga ao recetor Fas presente na superfície das CEI. A interação Fas-FasL desencadeia uma cascata de sinalização que resulta

também na apoptose das células epiteliais, contribuindo ainda mais para a destruição das vilosidades (50,51).

Outros processos importantes na resposta inata são a produção de interferões do tipo I (interferão-gama e interferão-alfa) e das interleucinas 18, 10 e 21 (IL-18) (IL-10) (IL-21) (4,50–52).

O interferão-gama (INF γ) aumenta a expressão das moléculas HLA-DQ2/8 nas APC da mucosa intestinal, o que potencia a proliferação da população de IELs e estimula a transcritose da gliadina, contribuindo assim para a exacerbação da resposta inflamatória. O interferão-alfa (INF α), libertado pelas células dendríticas, estimula a produção do INF γ pelos linfócitos (4,52).

A IL-18 é produzida pelas APC e enterócitos e estimula a resposta inflamatória inata através do recrutamento dos neutrófilos (4,49).

A IL-10 tem efeito inibitório da apresentação de antígenos, da infiltração e da ativação de linfócitos T específicos para gliadina. Assim, pode representar uma via anti-inflamatória compensatória, no entanto, este mecanismo não é suficiente para compensar a inflamação induzida pela gliadina nos doentes com DC (4,50).

A IL-21 promove a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos e amplifica a produção de outras citocinas inflamatórias como o IFN- γ . Desta forma, esta citocina serve como ligação entre a imunidade adaptativa e a imunidade inata (4,49).

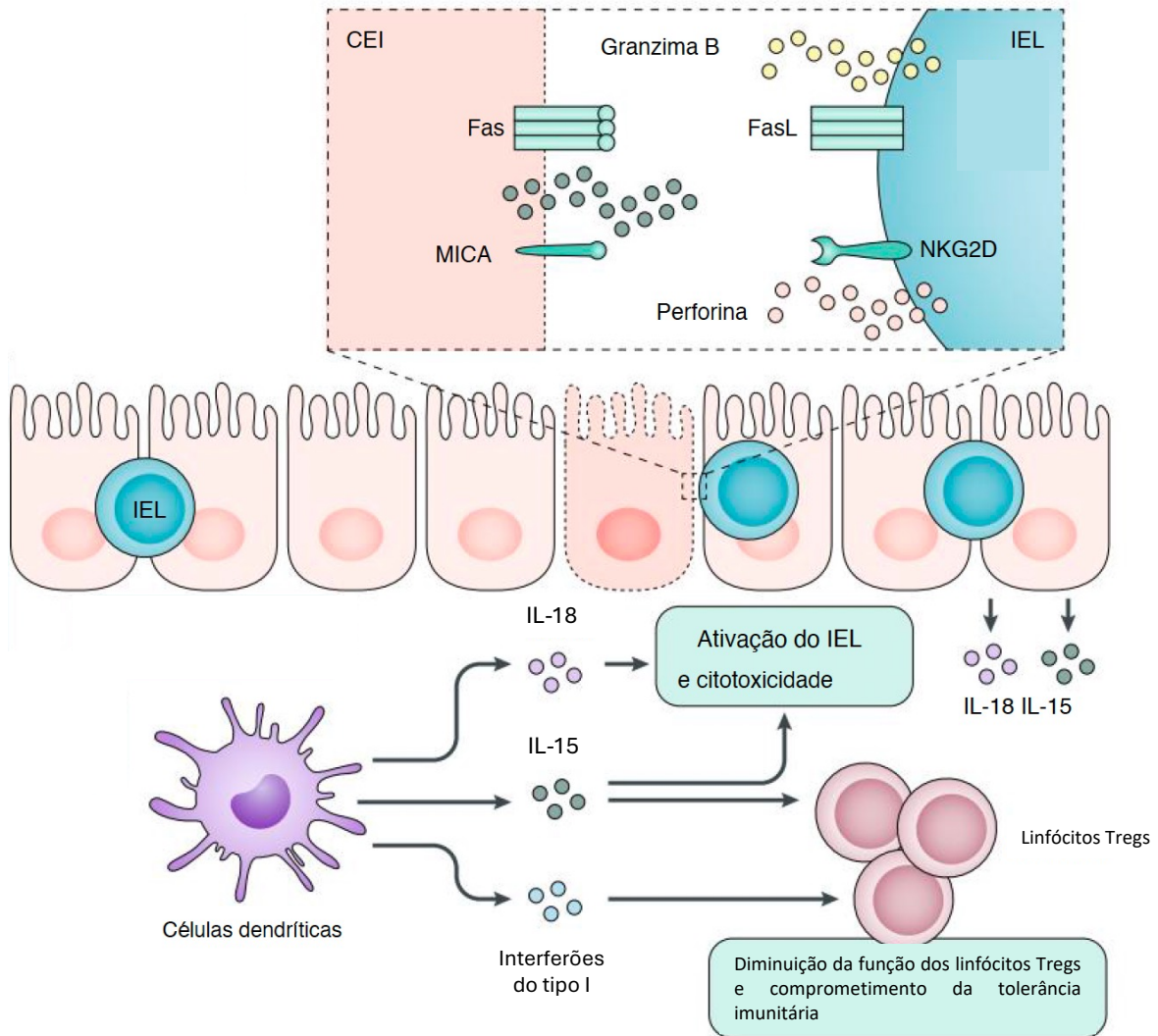


Figura 2.6. O papel da imunidade inata na Doença celíaca (DC). As células epiteliais intestinais (CEI) expressam moléculas MICA (*MHC class I polypeptide-related sequence A*) na sua superfície, induzidas pela IL-15 e pela IL-18 produzidas pelas células dendríticas e CEI. Estas moléculas MICA ligam-se aos recetores NKG2D presentes nos IELs, ativando-os. A ativação dos IELs promove a libertação de perforina que cria poros na membrana das CEI, permitindo a entrada de granzima B. A granzima B, uma protease serina, cliva proteínas intracelulares essenciais, resultando na apoptose das CEI. Adicionalmente, os IELs expressam Fas, que se liga ao recetor Fas nas CEI, desencadeando mais sinais apoptóticos e contribuindo para a destruição das vilosidades intestinais. Por outro lado, a IL-15 também diminui a função dos linfócitos T reguladores (Tregs), comprometendo a tolerância imunitária e promovendo a inflamação crónica. Esta diminuição da função dos Tregs contribui para a perda de controlo da resposta imune, o que facilita a progressão da autoimunidade da DC. Adaptado de (4)

2.4 Manifestações clínicas

A DC tem uma apresentação clínica muito variável e multissistémica, o que torna de extrema importância a compreensão da evolução das suas manifestações, uma vez que estes sinais e sintomas são indicadores importantes do estado e da evolução desta enteropatia. O espectro da DC é muito variável e depende essencialmente da idade do doente, duração e

extensão da doença, bem como da presença ou ausência de manifestações extraintestinais (1).

Os sintomas mais comuns desta enteropatia são os sintomas gastrointestinais, tais como diarreia, distensão abdominal, flatulência e obstipação. Embora estes sejam os principais sintomas da DC, as manifestações extraintestinais são cada vez mais frequentes, tanto nos adultos como nas crianças, das quais são exemplos, a anemia ferropénica, a osteoporose e atrasos no crescimento (7).

De uma forma geral, as manifestações extraintestinais da DC surgem como consequência da má absorção intestinal devido à atrofia das vilosidades. A anemia ferropénica ocorre devido à absorção intestinal deficitária de ferro, enquanto a osteoporose advém da má absorção intestinal de vitamina D que culmina na diminuição da densidade mineral óssea (4,7).

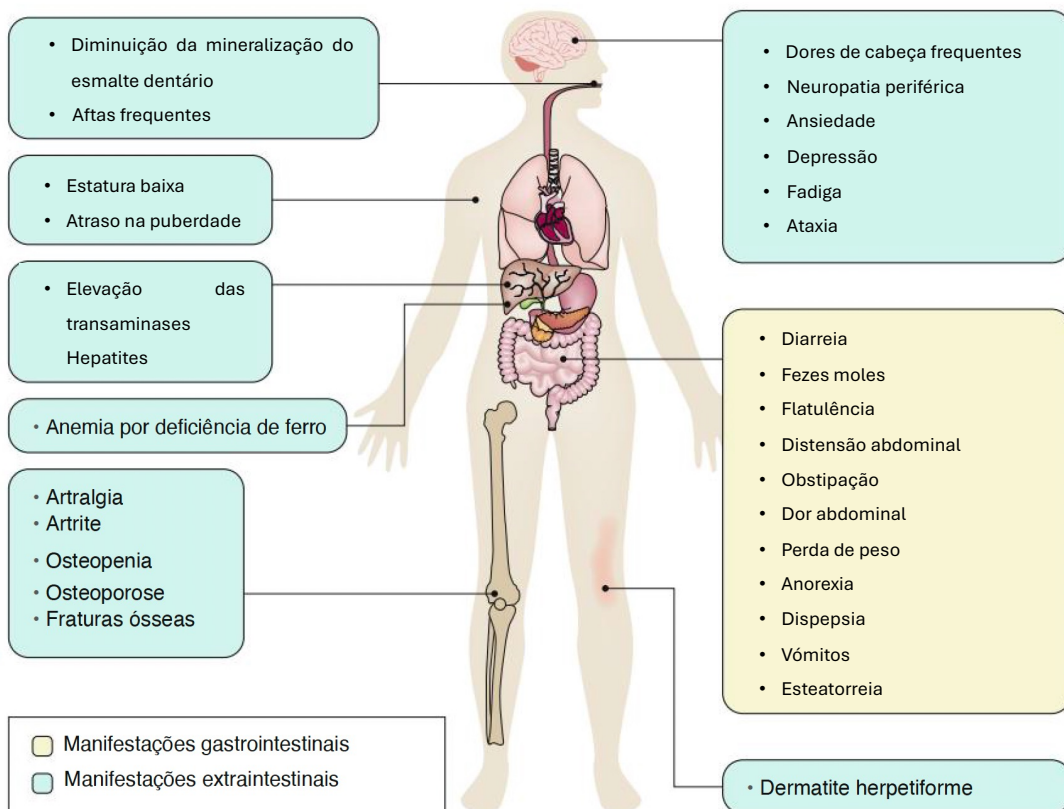


Figura 2.7. Manifestações clínicas da Doença celíaca (DC) divididas em manifestações gastrointestinais e extraintestinais. Adaptado de (4)

O desenvolvimento de métodos de diagnóstico mais precisos e um maior conhecimento clínico da DC contribuíram para que se abandonasse a predefinição que esta era uma doença somente intestinal. Com isto surgiu a necessidade de classificar a doença de acordo com a origem da sintomatologia, serologia e alterações histológicas observadas na morfologia da mucosa intestinal. A serologia positiva categoriza-se pela presença de autoanticorpos específicos da DC [Ac anti EMA, Ac antiTG e/ou anti-gliadina], enquanto as alterações histológicas podem variar desde a atrofia até perda das vilosidades, e aumento da taxa de proliferação das células epiteliais, com consequente hipertrofia das criptas.

Desta forma, a DC pode classificar-se em (quadro 2.1):

- DC ativa: na qual os doentes apresentam alterações serológicas (com exceção dos doentes com deficiência de IgA concomitante), histológicas e sintomas extra ou intrainestinais;
- DC atípica: caracterizada pela presença de poucos sintomas gastrointestinais, mas com frequente associação de sintomas extraintestinais, serologia positiva e grau de atrofia das vilosidades variável;
- DC silenciosa: onde os doentes são assintomáticos, mas apresentam alterações serológicas e histológicas típicas assim como risco de manifestações tardias;
- DC latente ou potencial: cujos doentes apresentam alterações serológicas, mas não histológicas e geralmente também não apresentam sintomatologia (5–7).

Quadro 2.1 Classificação da Doença celíaca (DC) consoante a sintomatologia, serologia e alterações histológicas.

Classificação da DC	Sintomas clínicos	Serologia	Alterações histológicas
Ativa	Gastrointestinais ou extraintestinais	Positiva para Ac anti EMA, Ac antiTG e/ou anti-gliadina	Com atrofia das vilosidades intestinais
Atípica	Poucos gastrointestinais e extraintestinais mais frequentes	Positiva para Ac anti EMA, Ac antiTG e/ou anti-gliadina	Grau de atrofia das vilosidades variável
Silenciosa	Assintomática	Positiva para Ac anti EMA, Ac antiTG e/ou anti-gliadina	Com atrofia das vilosidades intestinais
Latente	Varia de assintomática a sintomas atípicos	Positiva ou negativa	Ausência de atrofia das vilosidades

As alterações serológicas e histológicas têm tendência a persistir na ausência de tratamento, no entanto, as alterações histológicas podem ser reversíveis mediante a adesão à DIG. Desta forma, um doente com DC ativa ou silenciosa pode evoluir para DC latente. Por

outro lado, os doentes com DC silenciosa e latente podem desenvolver sintomatologia ou alterações histológicas e sintomatologia, respetivamente (7).

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da DC inclui uma combinação de testes serológicos, histológicos e, por vezes, genéticos que são utilizados quando existe uma suspeita clínica baseada na sintomatologia. Para que estes exames confirmem ou descartem a hipótese de DC, é necessário que o indivíduo esteja sob uma alimentação sem restrição de glúten (8).

Para além dos indivíduos que apresentam sintomas gastrointestinais e/ou extraintestinais compatíveis com DC sem outra causa provável, existem outros casos que merecem ser alvo de rastreio desta doença, tais como familiares de primeiro grau de indivíduos com DC, indivíduos com DM1 e outras patologias autoimunes associadas à DC, síndrome de Down ou Síndrome de Turner (8,9).

Apesar da DC apresentar um diagnóstico relativamente simples na maioria dos casos e ter um tratamento eficaz, a amplificação do rastreio de triagem para toda a população não é recomendado, sendo apenas praticado nos casos anteriores mencionados. Tal relaciona-se com a falta de evidência de que a amplificação da triagem altere de forma significativa a morbidade e mortalidade desta doença, dado que um diagnóstico de DC e subsequente tratamento com uma DIG acarreta um custo económico e psicossocial elevados. Desta forma, são necessários dados mais abrangentes e fidedignos sobre a viabilidade e a relação custo-benefício da triagem na população, ou seja, se os benefícios de um diagnóstico precoce superam os custos, o trabalho e a carga social de uma DIG (53,54).

2.5.1 Testes serológicos

Os testes serológicos são os primeiros a implementar quando existe uma suspeita de DC, sendo os Ac IgA os mais importantes para o diagnóstico. A pesquisa de Ac anti-EMA e anti-tTG são os testes mais usados, devido à sua elevada sensibilidade e especificidade de diagnóstico. Contudo, antes de se proceder à análise destes marcadores sorológicos é fundamental determinar os níveis séricos de IgA total, uma vez que muitos dos doentes celíacos apresentam níveis de IgA reduzidos, o que pode levar a resultados falsos negativos.

Caso exista uma deficiência de IgA, devem-se realizar testes alternativos através dos níveis de Imunoglobulina G (IgG), tanto de Ac anti-EMA como dos Ac anti-tTG (55,56).

A quantificação de Ac anti-EMA constitui um ótimo indicador do grau de deterioração da mucosa intestinal, pois quanto maior for o seu título, maiores serão os danos na mucosa. Este Ac apresenta uma boa sensibilidade e elevada especificidade, mas como a sua quantificação é feita por imunofluorescência indireta, faz dele um método dispendioso e demorado. Na presença de uma DIG, o seu título diminui, o que torna a determinação deste anticorpo um bom marcador da adesão ao tratamento da DC (55).

A pesquisa do Ac anti-tTG é atualmente o teste preferencial numa fase inicial da hipótese de diagnóstico da DC, devido à sua elevada sensibilidade e especificidade. A sua quantificação é realizada através do método ELISA, sendo, por isso, mais reprodutível e económica que a quantificação de Ac anti-EMA. Desta forma, isoladamente, o Ac anti-tTG IgA é o marcador sorológico mais eficiente para deteção de DC e pode também ser usado para acompanhar a adesão à DIG (55).

Já os Ac anti-gliadina deixaram de ser usados na prática clínica para o diagnóstico da DC, devido à sua menor sensibilidade e especificidade. Apresentam um valor predito positivo baixo na população em geral, o que faz com que tenham uma alta taxa de falsos-positivos (55).

2.5.2 Testes histológicos

Os testes histológicos, nos adultos, são aplicados tanto em casos de serologia positiva como negativa, quando existe sintomatologia severa que levanta suspeitas de DC, sendo este tipo de testes histológicos a única maneira de confirmar ou descartar o diagnóstico (8,53).

Histologicamente, a DC cursa com aumento do número de IEL ao nível da lâmina própria, hiperplasia das criptas intestinais e atrofia das vilosidades. Contudo, estas alterações são comuns noutras enteropatias, o que as torna pouco sensíveis ou específicas da doença (8).

Para uniformizar a avaliação histológica na DC, foi criada a Classificação de Marsh-Oberhuber que categoriza as lesões intestinais em 4 estágios e subcategorias. Neste sistema de classificação, o grau 3 é subdividido em três estágios com base na gravidade da erosão das vilosidades (quadro 2.2). Quando é encontrada uma **histologia tipo 0** ou **I**, são necessários mais exames antes de se estabelecer o diagnóstico. Já quando a histologia se encontra entre

o **tipo II** ou **III** é possível confirmar a presença de DC (57). A classificação de Marsh-Oberhuber e as respetivas alterações da mucosa do intestino associadas à DC encontram-se representadas de forma ilustrativa na figura 2.8.

Quadro 2.2 Classificação histológica de Marsh-Oberhuber

Classificação de Marsh-Oberhuber	Critérios histológicos		
	Aumento dos IEL*	Hiperplasia das criptas	Atrofia das vilosidades
Tipo 0	Não	Não	Não
Tipo I	Sim	Não	Não
Tipo II	Sim	Sim	Não
Tipo III a	Sim	Sim	Sim (parcial)
Tipo III b	Sim	Sim	Sim (subtotal)
Tipo III c	Sim	Sim	Sim (total)

* considera-se um aumento dos IEL quando >40 linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos

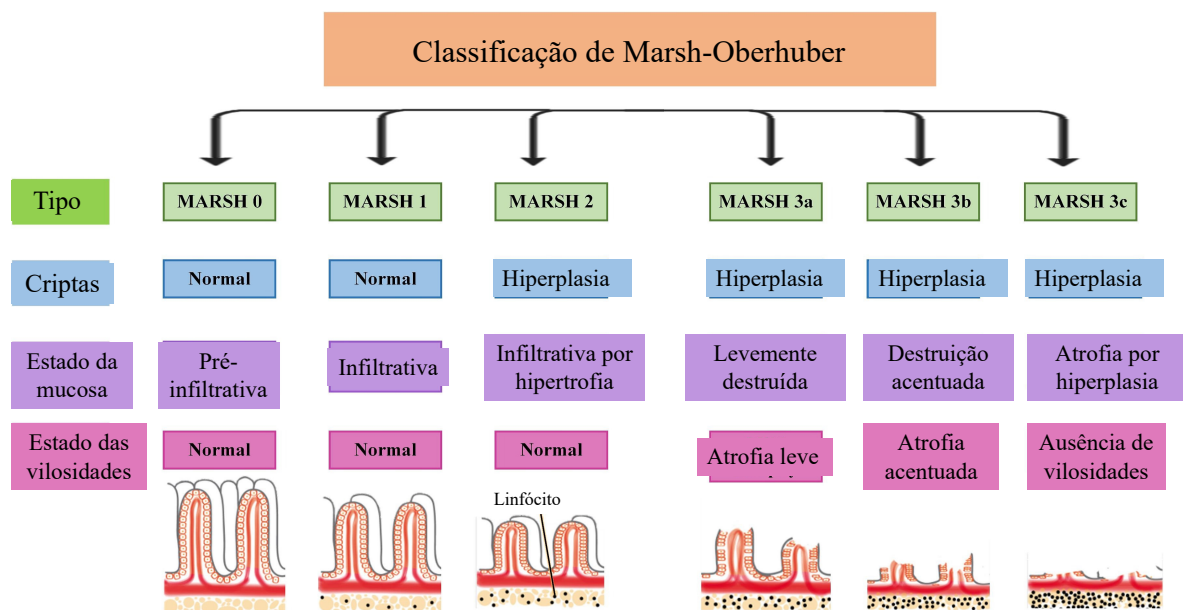


Figura 2.8. Representação ilustrativa da classificação histológica de Marsh-Oberhuber na Doença celíaca (DC). No MARSH **tipo 0**, encontra-se uma arquitetura vilositária normal apenas com um ligeiro encurtamento de microvilosidades. O MARSH **tipo I** é caracterizado por uma arquitetura vilositária normal com ou sem hiperplasia de cripta e um ligeiro aumento da contagem de IELs. O Marsh **tipo II** caracteriza-se por um aumento da contagem de IEL, hiperplasia de cripta, ou seja, criptas aumentadas, e consequente aumento do influxo de células inflamatórias. As principais características do Marsh **tipo IIIa** são a ligeira atrofia das vilosidades, infiltração de IEL e a hiperplasia da cripta, ou seja, as vilosidades apresentam-se encurtadas. O Marsh **tipo IIIb** distingue-se pela presença acentuada de vilosidades atrofiadas, presença de células inflamatórias e criptas aumentadas. Por último, o Marsh tipo IIIc é reconhecido por lesões atróficas graves, com total ausência de vilosidades. A mucosa parece completamente plana, sem vilosidades observáveis e a contagem de IELs apresenta-se elevada. Adaptado de (57)

Após a instituição da DIG, são necessários 6 a 24 meses, em média, para a recuperação total da mucosa intestinal (8).

As *guidelines* pediátricas mais recentes permitem uma abordagem sem recurso à biopsia duodenal para confirmação do diagnóstico de DC. Esta exceção aplica-se apenas a crianças e adolescentes que apresentem sinais clínicos sugestivos de DC e níveis de Ac anti-tTG IgA 10 vezes superiores ao limite superior normal, desde que a presença dos Ac anti-EMA seja confirmada numa segunda amostra sanguínea (9).

Contudo, nos adultos, a biopsia intestinal continua a ser a referência padrão não só no diagnóstico, mas também na avaliação da severidade da doença no que diz respeito à hiperplasia das criptas e aos diferentes graus de atrofia das vilosidades (53,58).

A DC nos adultos é tradicionalmente diagnosticada através dos testes sorológicos e da biopsia intestinal endoscópica, porém, em resposta à pandemia de Covid-19, foram publicadas, pela Sociedade Britânica de Gastroenterologia, diretrizes provisórias para um diagnóstico sem recurso biópsia. Estas diretrizes aplicam-se a adultos até aos 55 anos de idade, com sintomas de DC que apresentem uma contagem de Ac anti-tTG IgA dez vezes superior ao limite normal e tenham um segundo exame de sangue de Ac positivo para os Ac anti-EMA ou tTG (58).

A extensão destas diretrizes para outros países ainda não foi publicada, até à data, por nenhum organismo competente. Todavia, existem vários estudos que demonstram a diminuição não só do tempo do diagnóstico, mas também dos riscos e custos associados à endoscopia, utilizando a abordagem sem biopsia onde o diagnóstico é feito com recurso à sintomatologia, serologia e genética do doente. Assim, a proposta de diagnóstico sem biopsia nos adultos constitui uma abordagem promissora e a considerar futuramente na atualização das *guidelines* aplicadas aos adultos (59,60).

2.5.3 Testes genéticos

A genotipagem HLA DQ2/DQ8 constitui um fator útil para excluir o diagnóstico de DC devido ao seu elevado valor preditivo negativo (superior a 99%), ou seja, resultados negativos para HLA DQ2 e DQ8 indicam baixíssimo risco para DC. É recomendada pela maioria das *guidelines* internacionais como primeira abordagem de pesquisa nos indivíduos de risco como familiares em 1º grau e doentes com DM tipo 1. Para além disso, poderá ser vantajosa nos

casos em que existe discordância entre os resultados serológicos e histológicos, ou em indivíduos cuja investigação diagnóstica foi iniciada já sob uma DIG (59,60).

Assim, isoladamente, a genotipagem HLA não confirma o diagnóstico caso os outros critérios não estejam preenchidos (58).

2.6 Abordagens terapêuticas

2.6.1 Tratamento atual

Atualmente, o único tratamento para a DC, com elevada evidencia científica de remissão da serologia, histologia e sintomatologia, é a adesão vitalícia a uma DIG, embora possam estar disponíveis futuramente novos fármacos (4,6,10).

A DIG, na maioria dos doentes, suspende a resposta imune desencadeada pela ingestão de glúten, o que possibilita a recuperação gradual das lesões ao nível das vilosidades intestinais. Esta dieta deve apenas ser adotada após ser estabelecido o diagnóstico conclusivo da doença, pelo que, até à data, não existe evidência científica clara dos benefícios da mesma em indivíduos saudáveis (61). Muitos autores defendem que a adesão a uma DIG, não só melhora o prognóstico da DC como também previne o aparecimento de potenciais complicações associadas a esta enteropatia, como por exemplo dermatite herpetiforme, comprometimentos cognitivos, doença inflamatória intestinal ou síndrome do intestino irritável (4,6,10).

Adotar uma DIG representa uma mudança dramática no estilo de vida e pode ser desafiante, uma que os alimentos que contêm glúten representam, muitas vezes, uma parte significativa dos alimentos básicos utilizados no quotidiano de muitas famílias. A implementação de uma DIG envolve a abstenção completa do consumo de alimentos que possam conter não só trigo, mas também outros cereais que tenham prolinas como o centeio, cevada e a aveia. Porém, nem sempre é fácil prevenir as contaminações cruzadas, quer no ambiente de fabrico dos alimentos, quer na sua confeção especialmente na restauração. Em casa, hábitos como partilhar armários, bancadas e utensílios de cozinha com pessoas que não seguem uma DIG representam possíveis oportunidades de contaminação. Desta forma, torna-se importante a consciencialização e educação dos doentes acerca da complexidade deste novo regime alimentar e dos cuidados e preocupações que este envolve (8).

A leitura e interpretação dos rótulos dos alimentos representa outro desafio diário para estes doentes. Segundo o Regulamento de Execução (UE) nº 828/2014, de 30 de julho de 2014, está preconizado que os alimentos que contenham menos de 20 p.p.m. (partes por milhão) de glúten (o que equivale a 6mg) poderão ter a designação *glúten free* (62). Contudo, esta ínfima quantidade de glúten permitida pode afetar alguns doentes pois a suscetibilidade ao glúten difere de indivíduo para indivíduo, pelo que a ingestão de baixas quantidades desta proteína, mesmo que ínfimas, pode ser prejudicial para alguns doentes (61).

Geralmente, uma DIG contém pouco teor de fibras e nutrientes essenciais, pois os alimentos *glúten free* têm tendencialmente um elevado teor em gordura e calorias, numa tentativa de enaltecer a sua textura e sabor para que se aproximem do sabor dos alimentos equivalentes, mas com glúten. Estes são fatores importantes a considerar dado o panorama crescente de obesidade e sobrepeso da atualidade (20).

Outra preocupação da DIG são as deficiências nutricionais que esta pode provocar, pois uma DIG pode revelar-se pobre em fibras, em minerais como o ferro, folato, cálcio, magnésio, zinco, ou vitaminas do complexo B [tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3) e cobalamina (B12)] e vitamina D. Antes de iniciar uma DIG, recomenda-se a identificação de potenciais deficiências nutricionais (principalmente ferro e ácido fólico), recorrentes da DC devido a má absorção desses nutrientes (8).

Assim, é evidente a importância do acompanhamento por um nutricionista especializado que eduque o doente e lhe forneça recomendações para que este possa adotar de forma permanente este tratamento sem que este se torne um risco para a sua saúde (20).

Por outro lado, sobre a perspetiva económica, este tratamento pode revelar-se dispendioso e limitativo. Uma DIG acrescenta desafios comportamentais, sociais e económicos significativos para os doentes celíacos, especialmente quando estes pretendem fazer refeições fora de casa. Apesar de existirem cada vez mais opções adaptadas para celíacos, estas, geralmente, são limitadas e mais caras tanto na restauração como nos supermercados. Estes desafios podem afetar negativamente a qualidade de vida e as atividades sociais dos doentes, uma vez que os produtos sem glúten não se encontram amplamente distribuídos para venda ao público. Desta forma, os doentes celíacos não possuem um leque variado de opções no que diz respeito à sua alimentação, o que torna difícil a manutenção deste regime de forma vitalícia (20).

Dados estes desafios, a Sociedade Europeia do Estudo da Doença Celíaca defende que o sucesso do tratamento da DC depende sobretudo da educação, motivação e acompanhamento que o doente celíaco recebe (63).

Conclui-se que é evidente a necessidade do desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas eficazes que possam servir de complemento à DIG e melhorem não só a progressão da doença, mas também a qualidade de vida destes doentes.

2.6.2 Abordagens futuras

Atualmente, encontram-se em ascensão vários fármacos diferentes para o tratamento da DC, desenvolvidos tendo por base a compreensão da patogénese da doença para identificação de novos potenciais alvos terapêuticos. Alguns exemplos destas novas estratégias incluem terapêuticas enzimáticas orais, moduladores da permeabilidade intestinal, sequestradores de glúten, vacinação e moduladores da resposta imune (figura 2.9) (64).

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

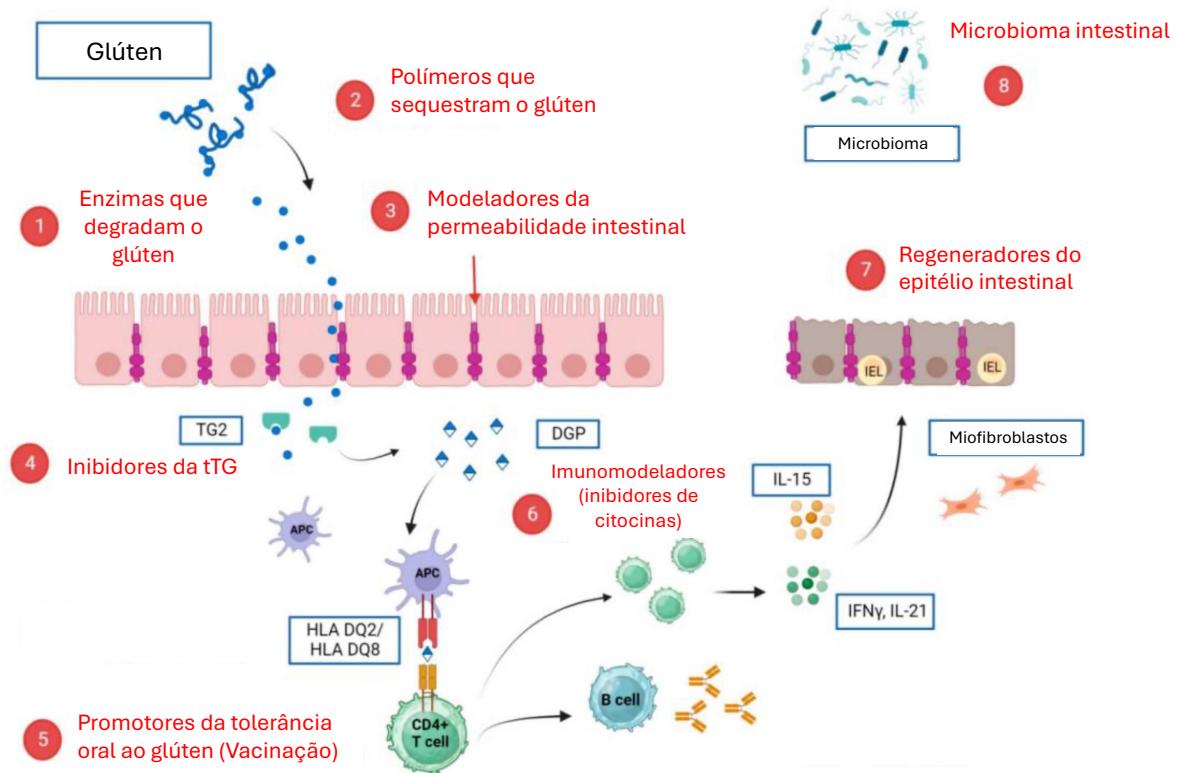


Figura 2.9. Potenciais alvos terapêuticos específicos da Doença celíaca (DC) ① Enzimas que degradam o glúten – terapêuticas enzimáticas orais compostas por propilendopeptidase capazes de degradar os resíduos do glúten; ② Polímeros que sequestram o glúten - bloqueiam a toxicidade do glúten através do seu sequestro; ③ Moduladores da permeabilidade intestinal - impedem o transporte via paracelular dos péptidos do glúten; ④ Inibidores da enzima transglutaminase tecidual (tTG) – impedem a formação de mais péptidos imunogênicos; ⑤ Promotores de tolerância oral ao glúten – Vacinação dessensibilizadora; ⑥ Imunomoduladores – inibidores da IL-15; ⑦ Regeneradores do epitélio intestinal - regulador epigenético que melhora o processo fisiológico de renovação da parede intestinal; ⑧ Microbioma intestinal. Adaptado de (64)

2.6.2.1 Terapêuticas enzimáticas orais

A imunogenicidade do glúten resulta da sua incompleta digestão gastrointestinal que provoca uma acumulação de péptidos que ao acederem posteriormente à lâmina própria, desencadeiam uma resposta imunitária que culmina na destruição das vilosidades intestinais. De forma a reduzir a imunogenicidade dos péptidos do glúten, especialmente das cadeias peptídicas ricas em prolina e a evitar as suas consequências, desenvolveram-se as terapêuticas enzimáticas orais. Estas têm como principal objetivo degradar os péptidos de glúten dietéticos que, de outra forma, são resistentes às proteases gastrointestinais, reduzindo assim a quantidade de péptidos de glúten imunogênicos que chegam à lâmina própria. Porém, para que estas novas terapêuticas enzimáticas orais sejam eficazes, é necessário considerar, na sua

formulação, que estas devem ser capazes de degradar todas as diferentes sequências imunogénicas do glúten, ser estáveis e ativas a pH baixo do ambiente gástrico (65,66).

A latiglutenase, formalmente conhecida como **ALV003**, consiste numa mistura entre uma propilendopeptidase microbiana derivada da espécie *Sphingomonas capsulata* e uma cisteína endopeptidase, derivada da cevada. Estas duas enzimas são endopeptidases desenhadas para destruir os resíduos de prolina e glutamina de forma a diminuir a sua imunogenicidade, prevenindo assim a ativação da resposta imune. Estudos *in vitro* mostraram que tanto a propilendopeptidase microbiana (**ALV001**) como a cisteína endopeptidase derivada da cevada (**ALV002**), têm, individualmente, capacidade de degradar os péptidos de glúten, contudo, a sua ação conjunta na proporção 1:1 (presente no fármaco ALV003) apresenta uma ação mais rápida e eficaz graças à sinergia entre ambas (12).

Os estudos mais recentes acerca deste fármaco promissor para o tratamento da DC, revelaram que este fármaco reduziu significativamente a deterioração da mucosa e os sintomas da ingestão do glúten em pequenas quantidades comparativamente ao placebo, demonstrando a eficácia do seu mecanismo de ação. Contudo, é importante salientar que estes estudos de Fase 2, por terem uma duração limitada, não geraram evidências suficientes para traçar um perfil de segurança completo em relação ao placebo. Assim, apesar deste fármaco ser um candidato promissor ao tratamento da DC, são necessários mais testes que avaliem os seus efeitos a longo prazo e que possam aprovar a sua futura utilização como coadjuvante de uma DIG para minimizar os danos da ingestão acidental de glúten (12,65,66).

Outro candidato forte para tratamento adjuvante de uma DIG, é a prolil endopeptidase derivada do fungo *Aspergillus niger* (**AN-PEP**). Esta enzima mostrou ter atividade em valores baixos de pH, como os que são encontrados normalmente no estômago, e é resistente à degradação pela pepsina, o que a tornou alvo de vários estudos nos últimos anos (67). Todavia, e em semelhança com o exemplo anterior, existe a necessidade de se obterem dados mais robustos acerca dos seus efeitos a longo prazo que permitam delinear um perfil de segurança da sua utilização (11,67).

Assim, apesar dos estudos já existentes terem demonstrado que a abordagem enzimática no tratamento da DC é uma opção terapêutica viável, subsiste a falta de estudos adicionais que possam avançar com formulação das endopeptidases em medicamentos e não apenas em suplementos alimentares, como existe até ao momento (65).

2.6.2.2 Inibidores da tTG

Os inibidores da tTG representam uma estratégia terapêutica auspiciosa para a DC, uma vez que visam reduzir a atividade da tTG, minimizando a desaminação dos péptidos de glúten e, diminuindo, conseqüentemente, a resposta imunitária. (65,66).

O **ZED1227** é um fármaco desenvolvido especificamente para inibir de forma irreversível a atividade catalítica da tTG através da sua ligação ao sítio ativo da enzima. Os ensaios de Fase 1 deste composto tiveram com principal foco a avaliação da sua segurança, farmacocinética e farmacodinâmica em voluntários saudáveis. Os seus resultados foram promissores, demonstrando-se que o ZED1227 foi bem tolerado e não apresentou efeitos adversos significativos. O ensaio clínico de Fase 2a foi concretizado em doentes celíacos que praticavam uma DIG, mas que durante o estudo foram expostos a uma quantidade controlada de glúten, com o objetivo de avaliar a sua eficácia, ou seja, a sua capacidade de proteção contra a exposição ao glúten. Os resultados demonstraram uma redução significativa na inflamação intestinal em comparação com o placebo, comprovada por uma menor elevação dos marcadores de inflamação e, conseqüentemente, menos danos na mucosa intestinal. Porém, apesar destes resultados serem encorajadores, é importante referir que a especificidade do ZED1227, para a tTG, constitui um aspeto crucial para o tratamento, já que a tTG não é exclusiva do epitélio intestinal, estando presente noutros tecido com funções biológicas importantes. Assim, são necessários mais estudos adicionais para avaliar a segurança e a eficácia do ZED1227 a longo prazo, especialmente em populações mais diversificadas de doentes celíacos que possam servir como base de aprovação deste fármaco, como tratamento corroborante de uma DIG (65,68).

2.6.2.3 Moduladores da permeabilidade intestinal

Outra estratégia promissora para o tratamento da DC relaciona-se com a inibição do aumento da permeabilidade intestinal. Esta inibição fará diminuir a quantidade de péptidos do glúten que chegam à lâmina própria, o que diminui, conseqüentemente, toda a cascata inflamatória que ocorre posteriormente, a nível duodenal (65).

O principal candidato desta categoria é o **acetato de larazotide**, também designado **AT-1001**, que é um octopéptido sintético, antagonista da proteína zonulina. A utilização deste

fármaco parece conservar a integridade das *tight junctions* na presença de gliadina, pois atua localmente, bloqueando os recetores de zonulina, o que impede, conseqüentemente, a via PAR2/EGFR evitando a distensão das *tight junctions* (69). Porém, é importante lembrar que existe outra via de entrada do glúten na lâmina própria, nomeadamente, a via transcelular, e que este pode ser um dos fatores que compromete a eficácia *in vivo* deste fármaco (45). Desta forma, este fármaco seria indicado apenas para uso concomitante com uma DIG (69).

Os estudos mais atualizados acerca deste fármaco são maioritariamente concordantes entre si em relação à segurança do acetato de larazotide, pois este demonstrou ser um fármaco seguro e bem tolerado que diminuiu a ocorrência dos sintomas gastrointestinais, como a diarreia após a ingestão de glúten. Para além disso, foi também observado, em diversos estudos, a redução dos Ac anti-tTG, o que sugere uma redução da resposta autoimune, presumivelmente, devido à menor exposição do sistema imunológico ao antigénio glúten (11,16). Um achado curioso, relatado por alguns estudos, relaciona-se com a observação de que doses mais baixas foram mais eficazes comparativamente a doses mais altas. Esta observação não é exclusiva do AT-1001 e tem sido notada em outros péptidos orais pouco ou nada absorvidos (11,12,16,67). Não está clara a razão para que isto aconteça, mas especula-se que possa ocorrer agregação peptídica em doses mais elevadas, reduzindo, assim, a atividade *in vivo* (57,69).

O mecanismo regulador das *tight junctions* representa uma nova modalidade promissora para o tratamento não só da DC, mas também de outras doenças autoimunes que envolvam alterações na permeabilidade intestinal, como por exemplo a Doença de Crohn, Esclerose Múltipla e DM1. Contudo, a utilização promissora do acetato de larazotide noutros distúrbios associados à desregulação das *tight junctions*, necessita de ser mais explorada de forma a produzir evidências mais robustas (70).

Apesar dos diferentes estudos, terem demonstrado o sucesso do AT-1001 como agente terapêutico, podendo tornar-se uma opção válida para os doentes celíacos que permanecem sintomáticos apesar do cumprimento de uma DIG, como acontece na DC refratária, faltam ainda informações relativamente às melhorias histológicas da sua utilização contínua que possam fundamentar a sua aprovação como terapêutica adjuvante (69).

2.6.2.4 Sequestradores do glúten

A estratégia de bloquear a toxicidade do glúten através do seu sequestro por um polímero não absorvível de alto peso molecular, evitando a sua digestão em péptidos imunogénicos do glúten, é bastante promissora no contexto da DC. O principal candidato desta classe é o co-polímero **sulfonato de polihidroxietilmetacrilato-co-estireno**, mais conhecido como **BL-7010**. Este fármaco, ao ligar-se com elevada afinidade às proteínas do glúten, previne a degradação da gliadina em péptidos imunogénicos e, conseqüentemente, a sua passagem para a lâmina própria, impedindo assim a resposta imune. Desta forma, este fármaco, ao inibir a o transporte paracelular do glúten, torna-se viável como terapia adjuvante à DIG (71).

Os vários estudos acerca deste fármaco confirmaram o perfil de segurança, uma vez que não existe absorção sistémica nem interações com vitaminas e enzimas digestivas (57,71). Após conclusão dos testes de Fase 1 e 2, os fabricantes começaram a promover o BL-7010 como um suplemento alimentar em vez de um medicamento, hipoteticamente, pela maior simplicidade do processo de aprovação como suplemento. Contudo, em janeiro de 2016, foi aprovado, na União Europeia, um ensaio de eficácia clínica para a possível classificação como dispositivo médico de classe IIb (57,71).

2.6.2.5 Vacinação

Como a DC é caracterizada pela perda da tolerância oral ao glúten proveniente da dieta, constitui uma estratégia promissora para o seu tratamento, a estimulação dos mecanismos reguladores que tentam contrabalançar a ativação imunológica anormal desencadeada pela gliadina. Na DC, para além dos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, verifica-se que a mucosa inflamada do intestino delgado destes doentes possui também IL-10 que, por ter um efeito inibitório da apresentação de antigénios, da infiltração e da ativação de linfócitos T específicos para gliadina, representa uma via anti-inflamatória compensatória. No entanto, na DC, este mecanismo não é suficiente para compensar a inflamação induzida pela gliadina, o que motivou o desenvolvimento de uma terapêutica que aumentasse a sua produção (4,50).

A **NexVax 2** é uma vacina dessensibilizadora composta por 3 péptidos do glúten, desenvolvida com o intuito de induzir tolerância imunitária ao glúten. O principal objetivo

desta terapêutica seria permitir, por completo, que os doentes celíacos pudessem aderir a uma dieta normal, sem restrição do glúten (72). O seu mecanismo de ação pretendia restaurar a tolerância imune ao glúten, reduzindo a inflamação nas vilosidades intestinais, através da reprogramação dos linfócitos T específicos para o glúten, cuja produção é desencadeada pela resposta imune à sua presença. Ou seja, através de dessensibilização por exposição repetida via intradérmica, com doses progressivamente maiores, pretendia-se reprogramar os linfócitos T que respondem aos epítomos do glúten, de forma que estas deixassem de responder defensivamente, inibindo assim uma resposta pró inflamatória com supressão da proliferação dos linfócitos T CD4+ e aumento da expressão dos linfócitos Tregs (resposta anti-inflamatórias) (17,65).

O desenvolvimento clínico da Nexvax2 foi liderado pela empresa americana de biotecnologia, *ImmusanT Inc*, cujos estudos de segurança de Fase 1 demonstraram que a segurança, eficácia e tolerabilidade da vacina. No entanto, no final de junho de 2019, a *ImmusanT Inc*. descontinuou o estudo de Fase 2, tendo por base os resultados de uma análise provisória que revelou que a Nexvax2 não estava a conseguir fornecer benefícios estatisticamente significativos comparativamente ao placebo em relação aos sintomas gastrointestinais observados. Posto isto, como o principal objetivo do estudo seria provar que a NexVax 2 não proporcionaria os mesmos sintomas causados pelo glúten, e tal não pôde ser demonstrado, o estudo foi suspenso e desde então não existem mais estudos acerca desta vacina (57,66).

2.6.2.6 Imunomoduladores

Os alvos mais atrativos para a imunoterapia na DC são as quimiocinas e os respetivos recetores que desempenham um papel crucial na patogénese desta doença.

A produção de IL-15 pelas CEI e pelas células dendríticas constitui o processo chave da resposta inata. Esta interleucina desempenha um papel crucial não só na ativação e proliferação dos IELs, especialmente dos linfócitos T CD8+ citotóxicos como na indução da expressão MICA nas CEI e dos recetores NKG2D e CD9/NGK2 nos IELs. Diminui, também, a função dos linfócitos T reguladores (Tregs), comprometendo a sua capacidade para manter a tolerância imunitária aos agentes que chegam ao lúmen intestinal, o que contribui para a autoimunidade e inflamação crónica (50). Dado o importante papel da IL-15 na perda de

tolerância ao glúten que resulta na inflamação e atrofia intestinal, a terapia anti-IL-15 apresenta-se como uma potencial nova estratégia terapêutica para a DC, particularmente, para a DC refratária (57,66).

O **Tofacitinib** é um potente inibidor seletivo das Janus Cinases (JAK), nomeadamente da JAK 1, 2 e 3. A sua inibição diminui a sinalização de interleucinas e interferões, o que resulta na modulação das respostas imunitária e inflamatória. Atualmente, faz parte do tratamento da artrite reumatoide entre outras situações relacionadas. No contexto da DC, este fármaco foi alvo de estudo em modelos de ratos transgênicos com DC com consequente elevada expressão da IL-15 humana, tendo demonstrado eficácia na reversão dos sintomas desta enteropatia (10).

Os relatos de *Case Reports* que utilizaram este fármaco em doentes específicos, apontaram também melhoria histológica não só nos doentes que praticavam uma dieta com glúten, mas também nos doentes com DC refratária (73,74). Entre novembro de 2019 e fevereiro de 2022, realizou-se um ensaio aberto de Fase 2 do tofacitinib como possível tratamento para a DC refratária que não responde ao tratamento com corticosteroides (75). Este estudo, à semelhança dos *Case Reports* anteriores, comprovou a remissão clínica imediata com melhoria histológica, mas revelou a rápida reincidência dos sintomas após a descontinuação do tratamento. Contudo, é importante considerar que estes estudos por terem sido realizados em pequena escala, merecem uma interpretação cautelosa. Assim, apesar do tofacitinib poder ser considerado uma possível estratégia terapêutica nos doentes celíacos com doença refratária, são necessários mais estudos amplificados da sua utilização a longo prazo (57,66).

Um outro exemplo de inibição da IL-15 é o anticorpo **AMG714 (PRV-015)** que inibe os efeitos antiapoptóticos da IL-15 nos IELs, evitando assim a acumulação dos IEL no intestino delgado. O AMG714 foi o primeiro anticorpo anti-IL-15 estudado na DC. No primeiro ensaio clínico randomizado de Fase 2a, com 64 pacientes com DC, demonstrou-se que o tratamento com o AMG714 diminuiu a contagem de IEL e a ocorrência de sintomas como a diarreia, contudo, não conseguiu mostrar benefícios em termos de serologia. Outro aspeto negativo, revelado por este estudo, foi a ocorrência de efeitos adversos significativos, como a tuberculose e a síndrome cerebelar. Acredita-se que, por esta razão, este anticorpo não tenha atraído mais investimento e investigação na DC (10,57,66).

2.6.2.7 Regeneração intestinal

A utilização de reguladores epigenéticos da regeneração intestinal constitui uma abordagem inovadora que visa modular a expressão genética com o intuito de promover a recuperação das lesões intestinais (76). A epigenética envolve mudanças nas expressões genéticas que não alterem a sequência do DNA, mas que influenciem de forma significativa o funcionamento das células. Na DC, a sucessão de acontecimentos que se inicia com a ativação dos linfócitos T CD4+ pelas células APC, com consequente segregação de várias citocinas, como IFN γ e IL-21 que ativam os IELs, culmina numa cascata imune que provoca danos na mucosa. Desta forma, as alterações morfológicas da mucosa na DC são causadas principalmente pelo aumento dos IELs que, por serem citotóxicos, provocam a atrofia das vilosidades da mucosa duodenal (4).

O **IMU 856** é um regulador epigenético que promove a renovação da parede intestinal, restaurando a arquitetura das vilosidades intestinais através de processos regenerativos do revestimento epitelial. Esta molécula inovadora destaca-se pela sua abordagem única, de restaurar a integridade da barreira intestinal ao mesmo tempo que modula a resposta imunológica. É importante referir que este fármaco ainda se encontra nas fases iniciais do seu desenvolvimento clínico e, como tal, apesar dos primeiros ensaios clínicos em humanos terem demonstrado resultados promissores não só em termos de segurança e eficácia, mas também nos quatro principais aspetos fisiopatológicos da doença, histologia, sintomas da doença, biomarcadores e absorção de nutrientes, são necessários mais estudos para que possa constituir um tratamento adjuvante de uma DIG (64,76).

2.6.2.8 Microbioma intestinal

A microflora intestinal tem um papel fundamental na manutenção da homeostasia intestinal. Existem vários estudos que evidenciam a existência de uma relação entre o desequilíbrio da microflora intestinal e as várias doenças sistémicas, como a obesidade, diabetes, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal e a DC. No caso específico da DC, torna-se difícil classificar se o desequilíbrio da microflora intestinal é uma causa ou consequência desta enteropatia. Fisiologicamente, a microbiota intestinal é constituída principalmente por *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Bifidobactérias* (29).

Os probióticos surgem como uma estratégia de tratamento na DC, dada a importância do seu papel na patogénese da doença. Os probióticos são organismos vivos não patogénicos, que, quando administrados por via oral em quantidades adequadas, alteram a microflora do hospedeiro e ajudam a melhorar a saúde intestinal (77). A administração destes microrganismos ajuda a restaurar o equilíbrio da microflora intestinal, frequentemente alterada nos doentes celíacos, melhora a função da barreira intestinal, reduzindo a sua permeabilidade e previne a translocação de antigénios e toxinas. Além disso, influenciam o sistema imunológico, promovendo uma resposta imune reguladora que pode reduzir a inflamação associada à DC que culmina na redução dos sintomas gastrointestinais. Contudo, apesar dos estudos recentes demonstrarem um impacto positivo na utilização de probióticos como adjuvantes de uma DIG, na redução dos sintomas gastrointestinais como a diarreia e melhoria na serologia e a função barreira do epitélio intestinal, são necessários mais estudos que confirmem a sua eficácia e segurança a longo prazo e fundamentem uma recomendação oficial de utilização conjunta com a DIG (10,77)

3. Complicações e comorbilidades autoimunes da Doença celíaca

3.1 Complicações

A maioria das complicações da DC relacionam-se com a má absorção intestinal consequente da lesão da mucosa característica desta enteropatia, embora existam outros mecanismos que contribuem para o aparecimento das complicações, nomeadamente a inflamação e autoimunidade, alterações hormonais, predisposição genética e disbiose (21).

3.1.1 Anemia

A anemia é, provavelmente, a consequência e manifestação extraintestinal mais frequente da DC, a qual pode aparecer associada a outros sintomas ou isoladamente como forma única de manifestação desta enteropatia (21).

Relativamente à sua prevalência, uma metanálise recente mostrou que varia entre 12% e 85%, sendo mais comum no sexo feminino (78).

A classificação da anemia na DC segue os critérios habitualmente usados, ou seja, o volume corpuscular médio (VCM), categorizando-se em normocítica, macrocítica ou microcítica e a concentração de hemoglobina (Hg), classificando-se em hipocrómica, normocrómica ou hiperocrómica (78).

A **anemia ferropénica** é caracterizada pela presença de hemácias hipocrómicas (com baixo VCM), e por baixas concentrações de séricas de ferro e de ferritina (proteína responsável pelo armazenamento do ferro no organismo). É importante diferenciar que a deficiência em ferro não é sinónimo de anemia por deficiência de ferro (anemia ferropénica), uma vez que a deficiência em ferro caracteriza-se por reservas de ferro reduzidas e pode progredir para anemia por deficiência de ferro, uma condição mais grave na qual os níveis baixos de armazenamento de ferro estão associados à anemia, ou seja, à diminuição da concentração de hemoglobina (79).

Este tipo de anemia é o mais comum a nível mundial, quer em indivíduos portadores de DC, quer em indivíduos não celíacos, embora os celíacos apresentem um maior risco para o seu desenvolvimento, devido à própria fisiopatologia da enteropatia (78).

As causas mais comuns da anemia ferropénica, nos adultos, incluem o aumento do fluxo menstrual, perdas consistentes de sangue (úlceras ou neoplasias) ou redução da absorção de ferro, como ocorre na DC. Já nas crianças, a ingestão inadequada, o aumento das necessidades diárias e a DC são as principais causas deste tipo de anemia (79,80).

O organismo adquire ferro através de duas formas: da dieta ou da reciclagem do ferro proveniente da destruição dos eritrócitos, uma vez que este constitui um elemento fundamental da estrutura das hemácias. O ferro dietético pode ser encontrado na forma orgânica ou na forma inorgânica. O ferro orgânico (Fe^{2+}), presente em alimentos como as carnes vermelhas e de caça, constitui parte integrante da estrutura da hemoglobina e da mioglobina. Por outro lado, o ferro na forma inorgânica (Fe^{3+}) está presente nos cereais, frutas, legumes, carnes de aves e peixes. No entanto, o ferro inorgânico apresenta-se na forma férrica (Fe^{3+}), possuindo, por isso, uma baixa solubilidade e, conseqüentemente, baixa biodisponibilidade. Contrariamente, o ferro ferroso (Fe^{2+}) que tem uma maior solubilidade e biodisponibilidade (80).

Este mineral essencial é absorvido no duodeno e na parte superior do jejuno, tirando partido do aumento da superfície de absorção promovido pelas vilosidades intestinais. Coincidentemente, estas são as zonas intestinais mais afetadas pelas lesões características da DC, o que dificulta a absorção deste elemento nesta doença. Por esta razão, este tipo de anemia constitui a principal complicação da DC (78).

O tratamento da anemia ferropénica na DC foca-se principalmente na reposição das reservas de ferro através substituição oral de ferro com sulfato ferroso. Esta constitui a abordagem mais barata e fácil de administrar. Contudo, este tratamento provoca alguns efeitos adversos gastrointestinais tais como dor abdominal, náuseas, diarreia, vômitos e obstipação, que afetam aproximadamente 50% dos doentes (80).

Recomenda-se que os sais de ferro sejam administrados com substâncias ácidas, como por exemplo, o ácido ascórbico (vitamina C), uma vez que o ambiente ácido favorece a absorção do ferro. A acidez gástrica favorece substancialmente a conversão de ferro férrico a ferro ferroso, que é mais bem absorvido. Por esta razão, é desaconselhada a administração de sais de ferro com antiácidos, alguns antibióticos, como as tetraciclina ou inibidores da bomba de prótons que diminuem a acidez gástrica e conseqüentemente diminuem a absorção do ferro (79,80).

Se o ferro oral não for tolerado ou não for absorvido devido à inflamação intestinal, deve-se optar pela administração de ferro intravenoso (79,80).

As deficiências de folato e vitamina B12, como resultado da má absorção intestinal devido à atrofia de vilosidades, também são comuns na DC. Ambas vitaminas são essenciais para a hematopoiese e para a função neurológica e a sua deficiência pode evoluir para anemia macrocítica, caracterizada por baixas concentrações de hemoglobina ou hematócrito e VCM elevado (81–83).

A **anemia megaloblástica** é categorizada como macrocítica devido ao aumento do tamanho dos eritrócitos, conhecidos como megaloblastos. O tamanho aumentado dessas células resulta da dessincronização entre o crescimento citoplasmático e o amadurecimento do núcleo, assim, enquanto o citoplasma aumenta de volume, o núcleo permanece num processo de maturação mais lento. Embora esse desarranjo no tamanho dos eritrócitos não interfira na sua função normal de transporte de oxigénio, confere-lhes um tempo de vida mais curto, o que por sua vez pode originar algumas manifestações clínicas tais como astenia, dores abdominais, náuseas, diarreia, alterações dermatológicas, queda de cabelo e fadiga (82).

A absorção da vitamina B12, ou cobalamina, está intimamente dependente do fator intrínseco, uma glicoproteína sintetizada pelas células parietais do estômago. A vitamina B12 é absorvida no íleo quando associada ao fator intrínseco e a sua deficiência pode resultar da atrofia da mucosa gástrica, o que leva à redução da concentração de fator intrínseco, ou de atrofia da mucosa intestinal, como ocorre na DC. As consequências da falta desta vitamina podem variar desde quadros mais leves até condições severas, que incluem anemia megaloblástica e defeitos neurológicos, como neuropatia periférica ou neuropatia ótica. As fontes dietéticas da cobalamina são os produtos de origem animal como carnes, ovos e leite e derivados (81,82).

A origem da anemia megaloblástica pode também estar relacionada com a deficiência de ácido fólico, também conhecido como vitamina B9 ou folato, presente nas hortaliças de cor verde-escura, feijões, carnes e fígado. Como o ácido fólico é fundamental para a síntese das bases azotadas que constituem o DNA e o RNA, o seu aporte insuficiente compromete a formação de proteínas no organismo, o que pode prejudicar funções essenciais como a divisão celular, resultando no desenvolvimento da anemia megaloblástica (83).

3.1.2 Osteoporose e Osteopenia

Os distúrbios metabólicos do osso são relativamente comuns na DC, sobretudo a osteopenia e a osteoporose (21). A **osteoporose** é uma doença caracterizada pela redução da densidade óssea e consequente aumento do risco de fratura, enquanto a **osteopenia** refere-se apenas à redução da densidade óssea, que quando não tratada, poderá agravar-se, evoluindo para osteoporose. Desta forma, a osteopenia antecede a osteoporose (84).

Estudos recentes indicam que a redução da massa óssea é mais acentuada nos doentes celíacos sintomáticos do que na forma silenciosa da doença (84,85). Contudo não existe consenso relativamente à avaliação da densidade mineral óssea nos doentes com DC e as diretrizes variam de acordo com a sociedade de cada país/região. A Sociedade Europeia para o Estudo da DC recomenda a realização de uma densitometria óssea no momento do diagnóstico em todos os doentes adultos com DC. A Sociedade Americana de Gastroenterologia não se pronuncia a favor ou contra a implementação da densitometria, enquanto a Sociedade Britânica de Gastroenterologia recomenda a sua realização, um ano após o início da DIG em doentes com mais de 55 anos ou naqueles que tenham fatores de risco adicionais para osteoporose. Esta falta de consenso das diferentes sociedades e organizações pode atrasar a identificação da redução da densidade mineral óssea e, consequentemente, a sua recuperação (85,86).

Nos adultos, a normalização da densidade mineral óssea só é conseguida nos casos diagnosticados e tratados precocemente, de outro modo, dificilmente se atingem os valores normais. Por outro lado, a densidade mineral óssea nas crianças melhora, em grande parte, um a dois anos após o tratamento com uma DIG (87).

O tratamento da osteoporose ou da osteopenia na DC constitui outro ponto de discórdia e de falta de consenso das diretrizes das diferentes organizações. Em teoria, o tratamento ideal para estes distúrbios ósseos na DC seria a suplementação adequada de cálcio e vitamina D que são os pilares essenciais para a redução da perda de densidade óssea e, consequentemente, do risco de fratura. Contudo, a suplementação não é ainda recomendada pela maioria das sociedades. Atualmente, existem poucas evidências sobre o tratamento farmacológico da osteopenia e da osteoporose, especificamente na DC (87). A suplementação probiótica pode tornar-se uma nova estratégia na prevenção das alterações ósseas, embora

o papel da microbiota intestinal ainda não esteja bem estabelecido e, como tal, sejam necessários mais estudos nesta área (85,86).

As principais hipóteses acerca da etiologia destes distúrbios ósseos relacionam-se com a deficiência de cálcio e vitamina D secundárias à má absorção intestinal e com a ação de citocinas inflamatórias sobre o osso (84,85).

Para entender os mecanismos fisiopatológicos que originam a redução da densidade óssea, importa compreender os processos do metabolismo ósseo e a ação não só do cálcio e da vitamina D, mas também das células envolvidas. O osso é um tecido mineralizado cuja matriz é composta por elementos orgânicos (fibras de colagénio, proteoglicanos e glicoproteínas) e elementos inorgânicos como iões fosfato, cálcio, bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato (88). O metabolismo ósseo consiste no equilíbrio entre a reabsorção e a deposição óssea, determinado pela ação sinérgica entre osteoblastos e osteoclastos, que desempenha um papel crucial na manutenção dos níveis normais de cálcio. Este processo é regulado principalmente por três hormonas: a hormona paratiroideia (PTH), a vitamina D e a calcitonina. A calcitonina promove a deposição óssea, diminuindo, assim, os níveis de cálcio sérico, em contraste, a PTH estimula a reabsorção óssea, aumentando os níveis de cálcio no sangue. Os níveis de vitamina D são regulados pela PTH e esta vitamina desempenha um papel vital ao aumentar a absorção de cálcio no intestino e ao estimular a sua deposição óssea (89)(figura 3.1).

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

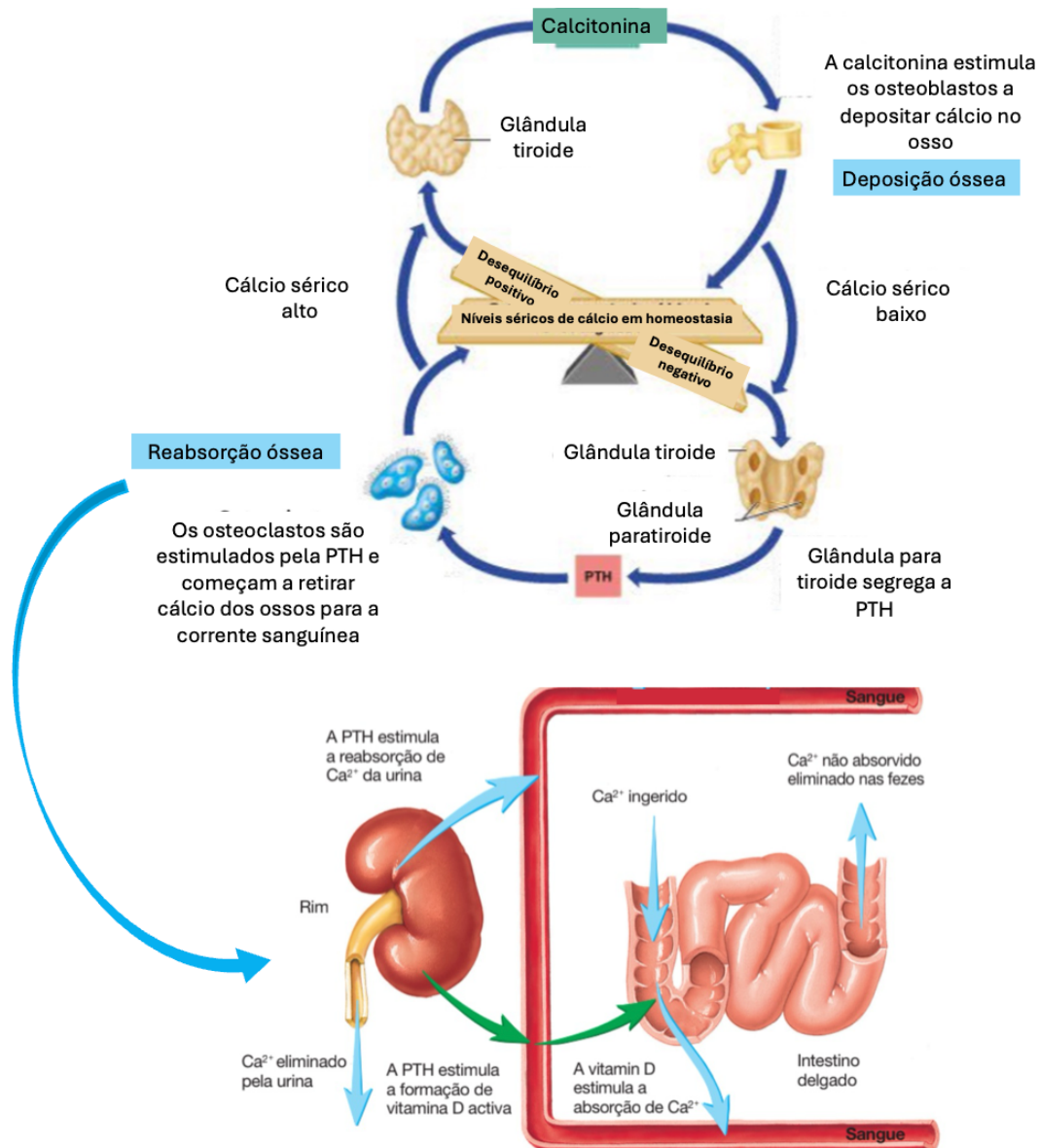


Figura 3.1. Equilíbrio entre a reabsorção e deposição óssea. Os níveis séricos de cálcio baixos fazem com que a glândula paratiroide aumente a sua produção da a hormona paratiroideia (PTH) que, por sua vez, irá estimular os osteoclastos a degradarem o osso e libertarem o cálcio na corrente sanguínea. Desta forma, a PTH regula os níveis de cálcio sanguíneo pela estimulação indireta da atividade dos osteoclastos, aumentando a libertação de cálcio no sangue. Nos rins, a PTH aumenta a reabsorção de cálcio da urina ao mesmo tempo que promove a formação de vitamina D activa, necessária na absorção intestinal de cálcio. Quando os níveis séricos de cálcio se encontram elevados, a calcitonina estimula a atividade dos osteoblastos a depositar cálcio nos ossos que constituem o principal depósito de cálcio. Adaptado de (88,89)

O pico de massa óssea é geralmente atingido entre os 20 e 25 anos de idade. A partir dos 30 anos de vida, o processo de reabsorção óssea começa a sobrepôr-se à deposição, o que contribui para uma perda óssea progressiva. Esta situação agrava-se no contexto da DC em que a absorção de cálcio e vitamina D podem ser reduzidos devido aos danos na mucosa intestinal (84).

Relativamente às citocinas pró-inflamatórias, estas desempenham um papel significativo na perda de densidade óssea, particularmente nas doenças inflamatórias crónicas, como a artrite reumatoide, a doença celíaca e outras patologias autoimunes. Estas moléculas sinalizadoras contribuem para o desequilíbrio entre a reabsorção e a deposição óssea, favorecendo a perda de massa óssea. As citocinas pró-inflamatórias aumentam a atividade dos osteoclastos ao induzir a expressão do ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) nos osteoblastos e noutras células do estroma ósseo, o que, por sua vez, ativa o recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) nos osteoclastos. Esta ativação conduz à diferenciação e maturação dos osteoclastos, resultando num aumento da reabsorção óssea. Assim, em condições inflamatórias, as citocinas pró-inflamatórias promovem a ativação dos osteoclastos, acelerando a reabsorção óssea e, conseqüentemente, contribuindo para a perda de densidade óssea (85).

3.1.3 Doenças cardiovasculares

Nos últimos anos, tem-se verificado um reconhecimento crescente das manifestações extraintestinais da DC, sobretudo da sua associação com as doenças cardiovasculares (DCV) (21).

As DCV são a principal causa de morte no mundo, provocando cerca de 17,9 milhões de mortes por ano. São exemplos de DCV, as doenças arteriais coronárias, como a angina de peito e o enfarte agudo do miocárdio, os acidentes vasculares cerebrais, as cardiopatias, as arritmias, as valvulopatias, a doença arterial periférica e a trombose venosa. (90).

Estudos recentes sugerem que os indivíduos com DC apresentam um maior risco de desenvolver DCV em comparação com a população geral, apesar de exibirem uma menor prevalência de fatores de risco cardiovascular comportamentais, como o tabagismo, o sedentarismo e o consumo elevado de álcool (91–93). Esses dados sugerem que o risco cardiovascular está predominantemente associado à própria DC. Embora existam estudos e meta-análises mais antigas que contrariam estes dados, a bibliografia mais recente tem identificado um aumento do risco de doença arterial coronariana, enfarte agudo do miocárdio e fibrilhação auricular nos doentes celíacos (92).

Estes resultados mais recentes, que apontam para um risco acrescido de DCV em indivíduos com DC, são dotados de uma relevância clínica significativa, uma vez que a

identificação precoce e o tratamento adequado dos fatores de risco cardiovascular, nesta população, podem reduzir significativamente o risco de DCV. Contudo, é importante salientar que a maioria destes estudos foi realizada em países nórdicos, Europa Ocidental e América do Norte, o que sublinha a necessidade de mais pesquisas noutras regiões do globo (92).

O aumento da inflamação crónica é apontado como uma forte hipótese de correlação entre a DC e as DCV, uma vez que a inflamação crónica potencia a estimulação da cascata da coagulação e a inibição dos fatores anticoagulantes, que são fatores chave para a disfunção endotelial (93). Desta forma, o aumento das citocinas pró- inflamatórias e do stress oxidativo que se verifica na DC pode ser a causa das lesões epiteliais que cursam com DCV. Esta teoria é sustentada pelas evidências recolhidas por estudos recentes que revelaram um maior risco de DCV em doentes com outras doenças autoimunes, o que sugere veementemente que a inflamação crónica possa contribuir para a aterosclerose, tanto na DC como noutras condições autoimunes (91,92,94).

Outra hipótese que pode explicar as DCV associadas à DC relaciona-se com a resposta imunitária desencadeada contra antígenos presentes tanto no miocárdio como no intestino delgado, incluindo a tTG, o que sugere uma possível ligação entre os mecanismos autoimunes nas duas condições (95).

A partir destas hipóteses, surgiu a hipótese de que uma DIG poderia reduzir a inflamação sistémica e, conseqüentemente, mitigar o risco de DCV, mesmo na população sem DC. Contudo, até ao momento, esta hipótese carece de evidências robustas, conforme demonstrado por estudos que analisaram a relação entre o consumo de glúten e o risco de doença coronariana (94,96). Além disso, a adoção de uma DIG pode levar a deficiências nutricionais, uma vez que esta dieta tende a ser pobre em fibras e nutrientes essenciais, e rica em gorduras saturadas, o que pode promover o desenvolvimento de aterosclerose (20).

Embora a DIG seja fundamental para o tratamento da DC, a sua eficácia na redução do risco de DCV ainda não foi estabelecida (94,96). A popularidade crescente da DIG, entre os indivíduos sem DC, pode ser uma preocupação no contexto das DCV, uma vez que não existem evidências científicas suficientes que ilustrem benefícios cardiovasculares consideráveis (96).

O risco de eventos tromboembólicos pode ser exacerbado pela coexistência de outras doenças autoimunes, com as quais a DC partilha múltiplos *loci* de suscetibilidade genética. Os fenómenos tromboembólicos, decorrentes de um estado de hipercoagulabilidade provocado

por diversos mecanismos pró-inflamatórios, constituem potenciais manifestações extraintestinais da DC, podendo, em alguns casos, ser a apresentação clínica inicial. Estima-se que o risco de trombose venosa é aproximadamente 25% superior em doentes celíacos, sendo mais acentuado no primeiro ano após o diagnóstico, com uma tendência para redução ao longo do tempo, atribuída ao efeito terapêutico da DIG (91,92).

Em suma, os mecanismos subjacentes à associação entre DC e DCV parecem envolver vias inflamatórias comuns, disfunção endotelial e fatores de suscetibilidade genética comuns (91–93). Portanto, são necessários mais estudos de relação entre estas duas doenças que permitam uma compreensão mais aprofundada destes mecanismos, para que possam ser desenvolvidas terapêuticas direcionadas e estratégias preventivas eficazes, tanto para a DC como para as DCVs (92).

3.2 Comorbilidades

As doenças autoimunes são dez vezes mais comuns nos doentes celíacos que na população geral. Algumas das doenças mediadas pelo sistema imunitário que foram associadas à DC incluem: dermatite hepática, diabetes *mellitus* tipo 1, tiroidite autoimune e hepatite autoimune (21,97).

3.2.1 Dermatite Herpetiforme

A dermatite herpetiforme (DH) é uma manifestação extraintestinal da DC, caracterizada pela presença de lesões cutâneas pápulo-vesiculares pruriginosas, que ocorrem predominantemente nas regiões dos joelhos, cotovelos, ancas e costas (98–100). Esta afeição cutânea autoimune, associada à DC, está presente em cerca de 10 a 20% dos doentes com DC, e, tal como a DC, manifesta-se em indivíduos com predisposição genética, correlacionando-se fortemente com a ingestão de glúten. Tanto a DH como a DC estão intimamente associadas aos haplótipos DQ2 e DQ8 do HLA, estimando-se que cerca de 90% dos casos estejam relacionados com o HLA-DQ2 e os restantes com o HLA-DQ8 (100).

A fisiopatologia da DH é semelhante à da DC, na medida em que envolve interações complexas entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Na DC, o consumo de glúten desencadeia a produção de Ac IgA contra a tTG intestinal que é o principal autoantígeno. Por

outro lado, na DH, ocorre a produção de Ac IgA contra a transglutaminase epidérmica [transglutaminase 3 (TG3)], uma enzima presente na pele. Estes Ac depositam-se nas papilas dérmicas, estruturas responsáveis por fornecer nutrientes e oxigénio às células da epiderme, formando as lesões inflamatórias cutâneas (98,101).

O diagnóstico da DH é confirmado através de uma biopsia das zonas lesadas, onde se procura a deposição granular dos Ac IgA nas papilas dérmicas, característica predominante desta doença cutânea que permite distingui-la de outras afeções pruriginosas como urticária, dermatite atópica, eczema, sarna, entre outras (99,100).

A adesão restrita a uma DIG constitui, atualmente, o tratamento de eleição da DH, pois não só diminui os sintomas cutâneos, como previne também as complicações associadas à DC. No entanto, o alívio dos sintomas pode demorar várias semanas ou mesmo meses e a resolução completa das lesões cutâneas pode demorar, em média, dois anos. O desaparecimento dos depósitos de IgA e TG3 da derme papilar é um processo ainda mais demorado, persistindo mesmo nos doentes assintomáticos que seguem rigorosamente uma DIG durante vários anos (99,100,102).

Nos doentes que apresentam uma erupção cutânea generalizada e prurido intenso, torna-se necessário um tratamento adicional com dapsona. A dapsona é um fármaco com fortes propriedades anti-inflamatórias que alivia rapidamente o prurido e as lesões cutâneas da DH, embora não exerça efeito sobre a enteropatia ou sobre os depósitos de IgA na pele. À medida que as lesões começam a desaparecer, a dose de dapsona deverá ser gradualmente reduzida e eventualmente descontinuada, uma vez que a DIG, por si só, consegue controlar as erupções cutâneas. Contudo, a resposta ao tratamento pode variar, e muitos doentes continuam a necessitar da dapsona por vários anos, mesmo praticando uma DIG frequentemente, devido a falhas inadvertidas na dieta ou à sua adesão insuficiente (99,100).

Apesar da sua eficácia, a dapsona pode causar efeitos adversos hematológicos, como a hemólise dose-dependente e meta-hemoglobinemia, sendo os doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, particularmente, suscetíveis a estas complicações. Assim, torna-se imprescindível uma monitorização clínica e laboratorial regular, incluindo a realização de um hemograma completo para detetar precocemente estas alterações (100).

Nas situações em que a dapsona não é bem tolerada, podem ser considerados tratamentos alternativos como a sulfassalazina ou o rituximab (101,102).

Outra opção para mitigar os efeitos adversos hematológicos da dapsona é a utilização da sua formulação em gel tópico a 5%, embora esta esteja apenas disponível nos EUA e no Canadá. Esta formulação tópica, ao evitar a absorção sistémica, é isenta de efeitos adversos sistémicos e tem-se mostrado eficaz no tratamento das lesões localizadas, especialmente no rosto e no peito (100).

Adicionalmente, em situações excepcionais, os corticosteroides tópicos, como o valerato de betametasona ou o propionato de clobetasol, podem ser utilizados para aliviar o prurido e reduzir as lesões. Contudo, os corticosteroides sistémicos não são eficazes no tratamento da DH. É importante sublinhar que nem os corticosteroides tópicos nem a dapsona tópica a 5% devem ser utilizados como monoterapia, mas sim como tratamentos complementares no controlo local das lesões, durante as crises agudas desencadeadas pela ingestão do glúten. Assim, estes fármacos tópicos devem ser usados em combinação com um tratamento sistémico adequado, como a dapsona ou outra alternativa terapêutica (100).

3.2.2 Diabetes *mellitus* tipo 1

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é a doença crónica predominante dos jovens. Trata-se de um distúrbio endócrino de origem autoimune caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas, mediada por Ac, que culmina na insuficiência absoluta de insulina, o que resulta num estado de hiperglicemia crónica (103).

A DC é mais prevalente entre os doentes com DM1 em comparação com a população em geral. Uma meta-análise recente, cujo objetivo foi estimar a prevalência agrupada de DC em doentes com DM1, revelou que a prevalência de DC foi superior na Ásia (6,53%) em comparação com os EUA (4,89%) e com a Europa (4,76%). Torna-se importante referir que estes números representam as prevalências clássicas de DC e não consideram a estimativa da forma silenciosa da doença. Deste modo, a prevalência da DC pode ser comparada a um *iceberg*, onde os casos sintomáticos representam apenas a ponta visível e os casos assintomáticos representam a parte submersa (104).

Outra meta-análise que incluiu dados de várias regiões do globo, encontrou uma prevalência média, de DC nos jovens com DM1, de 3,5%. A prevalência variou conforme a região, com taxas mais elevadas na Alemanha e na Áustria (5,2%) e mais baixas nos Estados Unidos (1,9%). A DC revelou-se mais comum no género feminino (4,3%) do que no género

masculino (2,7%). A idade média de diagnóstico de DC nas crianças com DM1 foi de 8,1 anos, com uma faixa interquartil de 5,3 a 11,2 anos (105).

A literatura disponível dá maior ênfase ao estudo da prevalência da DC na DM1, em comparação com a análise inversa. Presume-se que haja menos estudos sobre a prevalência da DM1 em doentes celíacos, devido ao subdiagnóstico da DC, especialmente, em casos assintomáticos ou silenciosos, além da tendência de diagnóstico ocorrer em idades mais avançadas (104).

Num estudo sobre a prevalência da DM1, em indivíduos com DC, verificou-se uma variação significativa conforme o género, sendo de 8,0% nos homens e 1,8% nas mulheres, em comparação com 0,7% e 0,3%, respetivamente, na população em geral. Observou-se uma representação marcante da DM1 nos doentes celíacos do género masculino. Além disso, constatou-se que a proporção de DM1, entre homens e mulheres, varia consoante as faixas etárias, sendo maior na faixa etária dos 30 aos 64 anos e menor na faixa dos 65 ou mais anos (tabela 3.1). Nos homens com DC, entre os 30 e os 64 anos, a prevalência de DM1 foi cerca de cinco vezes superior à observada nos homens com 65 ou mais anos (106). Esta menor prevalência de DM1, nos doentes celíacos mais velhos, pode ser explicada pelo aumento da mortalidade associada à DM1. Estudos indicam que a coexistência da DC, por um período superior a 15 anos, aumenta o risco de mortalidade em indivíduos com DM1, em comparação com aqueles que possuem apenas a DM1 (106,107).

Tabela 3.1- Prevalência da Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) na Doença celíaca (DC) e na população geral, em diferentes faixas etárias e por género. Adaptado de (106)

		DM1	
		Doença celíaca	População em geral
Idade	sexo	%	%
≥30	M	8.0	0.7
	F	1.8	0.3
30–64	M	10.0	0.7
	F	1.9	0.4
≥ 65	M	2.2	0.8
	F	1.1	0.2

F- Feminino; M- masculino

Os indivíduos com DM1 apresentam um risco elevado de desenvolver outros distúrbios autoimunes, dos quais se destaca a DC, devido à partilha de fatores genéticos comuns e à interação com fatores ambientais e imunológicos (97).

A investigação sobre os fatores ambientais externos associados à DM1 e à DC tem-se intensificado, numa tentativa de compreender melhor a predisposição para ambas doenças e o aumento da sua incidência. No caso da DC, a exposição ao glúten é identificada como o principal fator precipitante, estando esta relação amplamente documentada na literatura (40,46). No entanto, no que diz respeito à DM1, os fatores precipitantes permanecem ainda pouco definidos de forma consensual (103,108,109).

Contudo, a literatura científica demonstra cada vez mais que certos fatores ambientais contribuem para a etiologia da doença, nomeadamente, o momento da introdução de alimentos durante os primeiros meses de vida (109) em conjunto com as infeções virais (42) relevando o papel da amamentação como fator protetor (110), na medida em que possui um papel determinante nos riscos subsequentes de desenvolvimento destas doenças (108).

Estudos recentes de coorte que envolvem mães e filhos sugerem que a exposição ao glúten no início da vida, sobretudo antes dos 4 meses de idade, pode influenciar o risco de desenvolver DM1. A introdução de cereais na dieta entre os 4 e os 6 meses de idade parece estar associada a um menor risco de autoimunidade. Contudo, a exposição tardia, depois dos 7 meses, também constitui um risco acrescido de desenvolver estas doenças autoimunes. No entanto, ainda existe literatura contraditória sobre esta matéria, o que reflete a necessidade de mais estudos acerca desta questão (111,112).

A infeção por rotavírus tem sido amplamente investigada como fator ambiental precipitante da DM1, em indivíduos geneticamente suscetíveis (42,113,114).

Assim como a DC, o modelo de mimetismo molecular é uma das hipóteses mais aceites para explicar a perda de tolerância imunitária característica da autoimunidade. A infeção por rotavírus, nos macrófagos, resulta na expressão de péptidos virais na superfície dessas células, os quais são posteriormente apresentados aos linfócitos T através do MHC-II (figura 3.2) (114).

Estudos demonstraram que a proteína viral VP7 do rotavírus possui uma estrutura semelhante à dos péptidos *Insulinoma-associated protein 2* (IA2) e *Glutamic acid decarboxylase 65* (GAD65), que são alvos do sistema imunitário na DM1. A semelhança estrutural entre a VP7 e estas proteínas endógenas pode levar a um fenómeno de

reconhecimento cruzado (42). Desta forma, quando o sistema imunitário identifica e ataca o rotavírus, devido à presença da VP7, pode também inadequadamente reconhecer e atacar as proteínas IA2 e GAD65 (114). Este reconhecimento cruzado ocorre, porque as sequências de epítomos presentes em ambos os péptidos se ligam às moléculas de antígenos leucocitários humanos associadas à DM1, como o HLA-DRB1*04. Assim, acredita-se que este mecanismo pode estar na origem das respostas proliferativas dos linfócitos T citotóxicos contra as células beta das ilhotas pancreáticas, contribuindo para o desenvolvimento da DM1 (42).

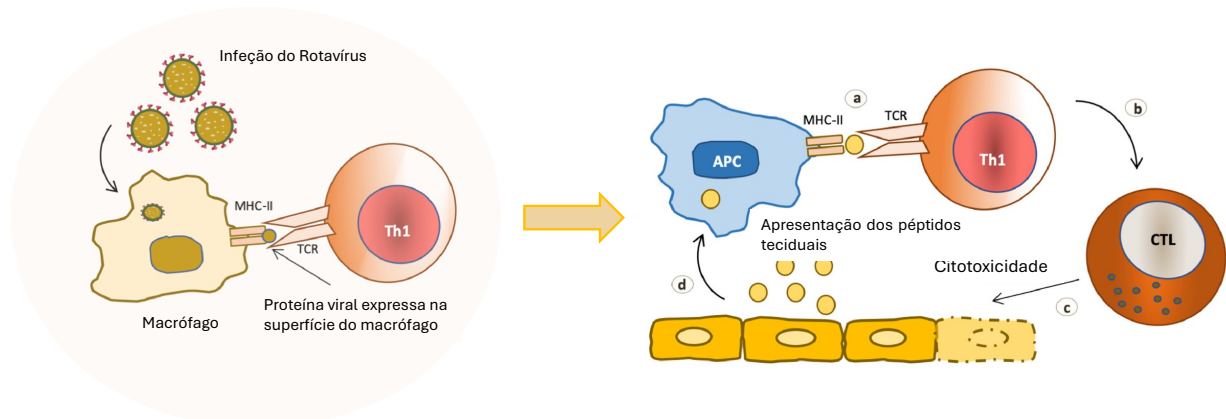


Figura 3.2 - Modelo de mimetismo molecular que descreve a reatividade cruzada do Rotavírus. (a) apresentação das proteínas virais [com estrutura semelhante aos autoantígenos da Diabetes *melitus* tipo 1 (DM1)] pelas células apresentadoras de antígenos (APC) aos linfócitos T auxiliares (Th1); (b) ativação dos linfócitos Th1 que reagem de forma cruzada, reconhecendo tanto o peptídeo do rotavírus como os autoantígenos; (c) a ativação dos linfócitos Th1 resulta na liberação de citocinas e quimiocinas que, por sua vez, recrutam e ativam os linfócitos T citotóxicos; (d) a libertação subsequente de antígenos dos próprios tecidos ativa as células APCs, perpetuando assim o processo autoimune. Legenda: TCR- recetor dos linfócitos T; CTL- linfócito T citotóxico; APC- células apresentadoras de antígenos Adaptado de (42)

A amamentação desempenha um papel protetor significativo no desenvolvimento de várias doenças autoimunes, como a DM1 e a DC. Este efeito protetor deve-se aos vários fatores presentes no leite materno e às interações imunitárias que ocorrem durante a lactação. O leite materno é rico em IgA e outros Ac que protegem o recém-nascido contra infecções. A menor exposição a agentes patogénicos reduz a potencialidade de desencadear respostas autoimunes. Além disso, o leite materno contém citocinas e fatores de crescimento que regulam o sistema imunitário do bebé, contribuindo para um desenvolvimento equilibrado e reduzindo a probabilidade de reações autoimunes (110).

Por outro lado, a amamentação favorece também o desenvolvimento de uma microbiota intestinal saudável, essencial para a maturação do sistema imunitário e para a

manutenção da tolerância imunitária (115). Comparado com o leite de vaca ou com as fórmulas infantis, o leite materno é menos propenso a desencadear respostas autoimunes, pois evita a exposição precoce a proteínas potencialmente imunogénicas. Estudos indicam que uma amamentação prolongada, exclusiva, em particular, durante os primeiros seis meses de vida, está associada a um menor risco de desenvolvimento de doenças autoimunes (115,116).

Um dos avanços mais recentes na compreensão da coexistência da DC e da DM1 é a presença de disbiose que se refere a um desequilíbrio na microbiota intestinal normal, que pode estar associado a uma variedade de sintomas. Nos doentes com DC e DM1, foi observada uma composição bacteriana intestinal semelhante, caracterizada por elevados níveis de bactérias como *Bacteroides* e baixos níveis de outras, como *Coprococcus* e *Prevotella*. Este desequilíbrio pode influenciar o desenvolvimento da sintomatologia clássica da DC, já que algumas dessas bactérias utilizam o glúten como fonte de energia e os subprodutos desse metabolismo podem ainda contribuir para os sintomas característicos da doença. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar e aprofundar essas observações (117).

Dada a partilha de fatores genéticos e fatores ambientais comuns, as doenças autoimunes tendem a manifestar-se simultaneamente em determinados indivíduos. Os fatores genéticos em comum da DM1 e da DC são principalmente os genes HLA classe II como DQ2 e DQ8, pois estão presentes em 95% dos pacientes com DM1 e 98% dos pacientes com DC. No entanto, essa predisposição genética, por si só, não é suficiente para que as doenças se manifestem (112).

Atualmente, sabe-se que os alelos DQA105 e DQB102 que codificam para as moléculas HLA-DQ2.5, e que os alelos DQA103 e DQB103 codificam para as moléculas HLA-DQ8 são os principais fatores genéticos da DM1. A identificação exata da localização desses alelos permite a utilização dos testes HLA em doentes de alto risco para diagnosticar a coexistência destas doenças autoimunes em indivíduos assintomáticos. Contudo, devido à alta prevalência desses alelos, na população em geral, não se recomenda testar todos os doentes, pois não seria economicamente viável (117).

Embora a presença do gene HLA-DQ2.5 (codificada por DQA1*05 e DQB1*02) também esteja associada à DM1, o gene HLA-DQ8 é considerado o fator genético mais significativo em termos de risco, contrariamente ao que acontece na DC, onde este contribui para um risco

menor comparativamente ao HLA-DQ2.5. A presença do gene HLA-DQ8, particularmente em indivíduos que também possuem o HLA-DR4, aumenta substancialmente a predisposição para desenvolver DM1 (112).

O processo fisiopatológico autoimune que ocorre na DM1 pode ser causado por múltiplos fatores, os quais ainda não estão completamente determinados (108,117). Apesar de ser uma doença autoimune e como tal a participação dos Ac na patogénese desta doença ser inequívoca, ainda não são totalmente conhecidos os mecanismos através dos quais o processo se desenvolve. O fato de determinados Ac se relacionarem com perfis genéticos de risco, é um indício do seu envolvimento na destruição das células beta pancreáticas. Por outro lado, a existência de casos raros de indivíduos com Ac positivos, mas sem doença clínica, vêm questionar esta correlação direta (118).

Os autoantígenos responsáveis por ativar a resposta autoimune da DM1 não foram completamente identificados, mas os candidatos mais prováveis são os antígenos específicos dos ilhéus pancreáticos como a insulina, a glutamato descarboxilase (GAD) e o insulinoma antígeno-2 ou IA-2. Estes antígenos constituem componentes da via de secreção das células pancreáticas, a maioria são proteínas de membrana e quase todos têm expressão génica específica do tecido pancreático (119).

A relevância na DM1 dos Ac contra estes autoantígenos relaciona-se com o facto de estes constituírem marcadores da ocorrência do processo fisiopatológico antes do desenvolvimento da doença. Podem ser também utilizados na distinção de diferentes tipos da diabetes. Contudo, a sua presença não confere diferente grau de gravidade patológica relativamente à DM1 (118).

Após início da doença clínica, o marcador histológico da DM1 é a insulite que corresponde ao processo inflamatório com infiltrado de células imunes nos ilhéus pancreáticos e no tecido circundante. Estas alterações são dispersas e não atingem a totalidade dos ilhéus (118).

Os Ac anti insulina são geralmente os primeiros a surgir e formam-se na sequência do reconhecimento de um epítipo na cadeia da insulina, pelos linfócitos T CD8+. Estes Ac têm a desvantagem de deixarem de ser úteis para a deteção precoce após a administração exógena de insulina (119).

A enzima GAD é uma proteína de membrana, presente nos ilhéus pancreáticos, mas também noutras células do sistema nervoso central. Esta enzima é essencial na síntese de GABA, produzido em níveis elevados nas células beta, que intervém na libertação de insulina, na proliferação das células beta e nos fenómenos anti-apoptóticos (118).

A proteína 2 associada ao insulinoma é também uma proteína de membrana relacionada com a família de proteínas tirosina-fosfatases (PTP). Após clivagem, entra no núcleo celular e participa na regulação da transcrição genética, nomeadamente do gene da insulina. Os Ac contra estas proteínas surgem geralmente após os Ac anti insulina e anti GAD (118).

As respostas imunes iniciais que desencadeiam a insulite na DM1 são inatas e envolvem a ativação dos recetores de PAMPs e dos recetores de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs). Em resultado desta ativação, as células beta, juntamente com outras células presentes nas ilhotas pancreáticas, produzem interferões tipo I, como o IFN α , que recrutam mais células imunes. As primeiras células a responder a estes sinais são os macrófagos, os principais produtores de TNFs. Estes, por sua vez, ativam a via NF- κ B nas células beta, um processo maioritariamente pró-apoptótico. Posteriormente, o ambiente inflamatório, nas ilhotas pancreáticas, promove o aumento da permeabilidade vascular, facilitando a infiltração dos linfócitos T. Estes infiltrados celulares são predominantemente constituídos por linfócitos T CD8+, mas também incluem linfócitos B CD20+, linfócitos T CD4+ e macrófagos CD68+, que se localizam dentro e ao redor das ilhotas pancreáticas. A resposta das células beta às citocinas, como IL1- β e IFN γ , presentes nesta fase infiltrativa, envolve a ativação de vias anti-inflamatórias, como aquelas mediadas pela IL10 e IL4/13 (120).

É importante referir que as células beta não são apenas alvos passivos, mas desempenham um papel ativo e, possivelmente, amplificador nos processos fisiopatológicos da DM1. Estas células utilizam mecanismos compensatórios em resposta ao stress, que, embora inicialmente sejam protetores, podem tornar-se prejudiciais a longo prazo. Assim, coloca-se a questão se a DM1 é caracterizada por uma inflamação crónica de baixa intensidade mediada pelas células T nos ilhéus pancreáticos, ou se, pelo contrário, resulta de uma perda rápida e significativa das células beta, causada por um infiltrado inflamatório agudo que ocorre antes do início dos sintomas clínicos (120).

A apresentação clínica mais comum da DM1 ocorre tipicamente em jovens de constituição física magra, com um início súbito da doença. Nesta fase, o péptido C sérico

encontra-se praticamente ausente, refletindo a ausência de produção endógena de insulina. Durante a fase de insulite, os pacientes permanecem assintomáticos, embora testem positivo para marcadores autoimunes séricos específicos da DM1 como os Ac anti-insulina, anti-GAD e anti-IA-2 (117,120).

Os sintomas clínicos associados à hiperglicemia só se manifestam quando a massa das ilhotas pancreáticas é reduzida em cerca de 30% da sua capacidade original. A hiperglicemia prolongada, característica da DM1, pode levar a perda de peso acentuada, poliúria, polidipsia e polifagia (117).

O diagnóstico de diabetes é sugerido pelas queixas e confirmado pelos valores de glicose no sangue (glicemia). O diagnóstico é estabelecido por glicemias em jejum ≥ 126 mg/dl, glicemias ocasionais ≥ 200 mg/dl com sintomas ou valores de hemoglobina glicada (HbA1C) $\geq 6,5\%$, representando esta última uma glicemia média dos últimos 3 meses >140 mg/dl. A Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO) consiste na ingestão de 75g de glicose dissolvida em água, determinando-se a glicemia duas horas depois e, se a glicemia for ≥ 200 mg/dL, confirma-se (121).

O tratamento padrão para DM1 envolve a administração de insulina exógena, enquanto a DIG, que exclui trigo, centeio e cevada, é o tratamento indicado para a DC (122). A gestão dietética é crucial para ambos os distúrbios; no entanto, torna-se particularmente desafiadora quando as duas condições coexistem, dado que as opções dietéticas de uma dieta sem glúten tendem a apresentar um índice glicémico elevado, complicando o controlo metabólico na DM1 (111,123).

3.2.3 Doenças autoimunes da tiroide

As doenças autoimunes da tiroide (DAIT) são doenças genéticas e multifatoriais, sendo as principais a tiroidite de Hashimoto (TH) e a doença de Graves (DG). Ambas resultam de uma resposta autoimune em que o sistema imunitário ataca a glândula tiroide, levando a distúrbios da função tiroideia.

Estima-se que a frequência das DAIT seja duas vezes maior nos doentes celíacos em comparação com a população geral (124).

A incidência da TH é de, aproximadamente 3,5 novos casos em cada 1000 pessoas por ano, com uma prevalência entre os doentes celíacos de 2% a 3%. Este distúrbio da tiroide é

mais prevalente nas mulheres, e é a DAIT mais prevalente não só na DC, mas também na população em geral. Consequentemente, é a doença autoimune mais associada a outras doenças endócrinas, nomeadamente à DC. (125,126).

A DG afeta 1% a 2% das mulheres e 0,1% a 0,2% dos homens (127). Apresenta-se como a causa mais comum de hipertireoidismo, responsável por 60% a 80% dos casos. Estima-se que tenham uma incidência de 20/100.000 a 50/100.000, sendo mais comum na faixa etária dos 20 aos 50 anos (128).

As DAIT são causadas por uma resposta autoimune inadequada, onde o sistema imunitário reconhece a tiroide como um antigénio e ataca as células da glândula tiroide e os seus constituintes. A TH caracteriza-se por hipotireoidismo, ou seja, hipofunção da glândula com diminuição da produção de hormonas tiroideias, enquanto a DG cursa com hipertireoidismo, hiperfunção da tiroide, com aumento da produção das hormonas tiroideias. Nos doentes com DC, esta resposta autoimune contra a tiroide pode ser exacerbada pela exposição ao glúten, devido a uma predisposição genética comum (129).

Suspeita-se que a perda da tolerância imunitária que está na origem destas doenças, seja provocada pela interação entre suscetibilidade genética e os fatores ambientais como por exemplo, défices nutricionais de selénio, ferro, iodo, infeções virais e tabagismo (130).

O aporte adequado, de selénio, ferro e iodo, é crucial para o bom funcionamento da tiroide (131). No entanto, por vezes, o aporte nutricional desses micronutrientes revela-se, insuficiente, sobretudo nos doentes com DAIT (131). A deficiência de selénio é uma preocupação relevante na Europa e em várias regiões da China, onde os solos são pobres neste micronutriente. No que diz respeito ao ferro, as carências são particularmente frequentes em mulheres em idade fértil, especialmente no final da gravidez, quando as necessidades de ferro aumentam significativamente (132).

A glândula da tiroide contém a maior concentração de selénio entre todos os tecidos do corpo humano. Este mineral desempenha um papel fundamental como cofator de várias enzimas reguladoras redox, como a glutathione peroxidase e a tioredoxina reductase, que são responsáveis por proteger as células da tiroide dos danos oxidativos. O selénio atua, assim, como um agente protetor contra o stress oxidativo que pode causar danos nas células e nos tecidos. A deficiência de selénio tem sido associada a uma função imunitária comprometida, o que pode contribuir para o desenvolvimento ou a progressão das DAIT. Nesses casos, a

insuficiência de selênio pode exacerbar a resposta autoimune, promovendo um ataque do próprio sistema imunitário às células da tiroide, resultando numa disfunção da glândula e, eventualmente, em hipo ou hipertiroidismo de origem autoimune (130).

Por outro lado, a deficiência de ferro é também um fator significativo nas DAIT, particularmente na TH. O ferro é essencial para a função da tireoperoxidase (TPO), uma enzima chave na produção de hormonas tiroideias. A carência deste mineral compromete a atividade desta enzima e, conseqüentemente, a produção das hormonas da tiroide. Estudos indicam que 5 a 10% dos pacientes tratados com levotiroxina continuam a apresentar sintomas de cansaço e fadiga, mesmo com níveis adequados de hormonas tiroideias, o que pode estar relacionado com a insuficiência de ferro. Este déficit é comum, sobretudo nas mulheres em idade fértil, e pode agravar-se durante a gravidez (132).

O iodo é um componente essencial das hormonas tiroideias, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), cuja síntese ocorre nas células foliculares da glândula tiroide. A síntese dessas hormonas envolve a captação de iodeto pela glândula da tiroide e a sua oxidação e incorporação na tirosina, conduzindo à formação de T4 e T3 (132).

Embora os mecanismos subjacentes não estejam completamente esclarecidos, sabe-se que o excesso de iodo pode ser um importante fator ambiental para o desenvolvimento de DAIT, especialmente nos indivíduos geneticamente predispostos (133). O aumento da ingestão de iodo, especialmente em áreas geográficas onde o sal é iodado, tem sido associado a um aumento dos níveis de Ac circulantes contra a tiroide (127). Um dos fatores que explicam este aumento é a elevada imunogenicidade da tiroglobulina (Tg) altamente iodada, que pode desencadear uma resposta imune anormal, levando ao ataque autoimune da glândula. A Tg é uma glicoproteína de grandes dimensões, produzida pelas células foliculares da glândula tiroide que desempenha um papel crucial na síntese das hormonas tiroideias, atuando como uma matriz onde os iões de iodo se ligam à tirosina para formar a T4 e T3 (132).

O efeito Wolff-Chaikoff é outro mecanismo associado ao excesso de iodo. Trata-se de uma resposta inibitória, na qual a exposição a uma grande quantidade de iodeto bloqueia temporariamente a organização do iodeto, reduzindo a síntese hormonal como um mecanismo de autorregulação por feedback negativo. No entanto, em indivíduos predispostos, esta resposta pode ser prolongada, comprometendo ainda mais a função tiroideia e exacerbando o risco de desenvolvimento de DAIT (127).

O excesso de iodo pode ser adquirido através de várias fontes, incluindo medicamentos como a amiodarona, antissépticos, conservantes alimentares e meios de contraste usados em exames de imagem, todos eles potenciais fatores desencadeantes para DAIT em indivíduos suscetíveis (133).

Tanto o vírus da hepatite C (HCV) como o vírus Epstein-Barr (EBV) têm sido identificados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de DAIT, devido à sua capacidade de alterar a resposta imunológica e de promover a inflamação crónica em indivíduos geneticamente predispostos (127,130).

O HCV está fortemente associado ao desenvolvimento de DAIT, particularmente a TH, graças à sua capacidade de estimular uma resposta imunitária exacerbada, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-8 (IL-8) que promove a inflamação no tecido tiroideu. Esta inflamação pode desencadear uma resposta autoimune que destrói a glândula tiroide (130). Algumas proteínas virais do HCV, como a proteína E2, apresentam semelhanças estruturais com proteínas da tiroide, como a Tg. Estas semelhanças podem favorecer o fenómeno de mimetismo molecular faz com que o sistema imunitário confunda as proteínas virais com as estruturas tiroideias, provocando uma resposta autoimune contra a tiroide (132).

Por outro lado, o tratamento da infeção pelo HCV com IFN α pode intensificar a resposta autoimune e aumentar os níveis de Ac contra a tiroide, promovendo o desenvolvimento de DAIT (127).

O EBV é um vírus onipresente que infecta a maioria dos humanos durante a vida e, após a fase aguda, persiste pelo resto da vida. Este herpes vírus amplamente difundido, está também implicado no desenvolvimento de DAIT, principalmente, através de mecanismos de reativação da infeção latente, indução da inflamação crónica e mimetismo molecular (134).

Ao estabelecer uma infeção latente nos linfócitos B e reativar-se em momentos de imunossupressão ou stress, o EBV pode aumentar a produção de autoanticorpos contra proteínas tiroideias, contribuindo para o desenvolvimento de autoimunidade (127).

Por outro lado, a capacidade de induzir inflamação crónica prolongada nos tecidos infetados, incluindo a tiroide, pode predispor o sistema imunitário para atacar as células da tiroide (134).

Assim como o HCV, o EBV tem semelhanças antigénicas com algumas proteínas humanas, conduzindo a uma reação cruzada do sistema imunitário. Este mecanismo é considerado um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento de doenças autoimunes após infeções por EBV (127,134). Em ambos os casos, a combinação da predisposição genética (como a presença de alelos HLA de risco) e infeções virais cria um ambiente propício ao desenvolvimento de DAIT, resultando na inflamação da tiroide e produção de autoanticorpos que atacam as células tiroideias (130).

O fumo do tabaco contém várias substâncias tóxicas, incluindo a nicotina e o cianeto, que podem interferir na função normal do sistema imunológico. Estudos demonstram que os fumadores têm uma maior prevalência de Ac antitiroideus anti-tiroperoxidase (anti-TPO) e anti-Tg, o que pode indicar que o fumo provoca um estado de inflamação crónica, aumentando o risco de reações autoimunes contra a glândula tiroide (130). Em particular, a TH e o hipotiroidismo são mais comuns em ex-fumadores do que na população em geral, sugerindo que o tabaco pode iniciar ou agravar a autoimunidade mesmo após a cessação. O cianeto, presente no fumo, é metabolizado em tiocianato que inibe a captação de iodo pela tiroide. Como o iodo é essencial na síntese das hormonas tiroideias (T3 e T4), a exposição ao tiocianato pode prejudicar a função da glândula (130). O tabagismo é particularmente associado à DG, proporcionando um risco aumentado de desenvolver orbitopatia de Graves, uma complicação oftalmológica grave. Acredita-se que a interação entre os componentes do tabaco e os mecanismos autoimunes agrave a resposta inflamatória, contribuindo para o aumento dos sintomas da orbitopatia (127).

Mais uma vez, o mimetismo molecular pode ser considerado como hipótese para explicar a ligação entre o fator ambiental (tabaco) e a DAIT. Suspeita-se que as substâncias presentes no fumo do cigarro, nomeadamente os hidrocarbonetos, possam ter semelhança estrutural com componentes da glândula tiroide, desencadeando uma resposta imunitária que ataca erradamente as células tiroideias, levando à autoimunidade (127).

As DAIT são fortemente influenciadas por fatores genéticos, especialmente, pelos genes do complexo HLA e pelos genes que codificam proteínas relacionadas com a resposta imunitária e à regulação da tiroide (129,130,135).

Os genes do complexo HLA, particularmente os genes que codificam os heterodímeros DR3 e DR4, têm sido associados a um aumento do risco de desenvolver tanto a TH quanto a

DG (135,136). Sabe-se que o sistema HLA desempenha um papel crucial na apresentação de antígenos ao sistema imunitário, em especial, aos linfócitos T auxiliares CD4+, e que na presença de uma alteração nesses genes, existe uma maior probabilidade dos linfócitos T reconhecerem erradamente constituintes próprios como estranhos, desencadeando uma resposta autoimune (129,135).

O haplótipo HLA-DR3 (com os alelos DQB1*02, DQA1*0501, DRB1*03) está fortemente associado a um maior risco de desenvolver DG, devido ao elevado grau de desequilíbrio de ligação entre os *loci* DQA1, DQB1 e DRB1 (136). O haplótipo DR7 (com os alelos DQB1*0302, DRB1*07 ou DQA1*0201, DQB1*02, DRB1*07), por outro lado, parece ter um efeito protetor. Esta interação entre os haplótipos sugere que, na presença de ambos, o DRB1*07 pode mitigar o efeito suscetível do DRB1*03, diminuindo o risco de desenvolvimento de DG (130).

Outro haplótipo que confere maior predisposição para a DG é o HLA-DR4, mais concretamente, o alelo DRB1*04. O HLA-DR4 é importante na ativação dos linfócitos T contra antígenos específicos presentes na tiroide, o que pode levar à formação de autoanticorpos que cursam com o hipertireoidismo característico da DG. Esta associação entre o HLA-DR4 e as DAIT é menos prevalente do que a observada com o HLA-DQ2 e o HLA-DQ8 na DC, mas ainda assim é significativa, especialmente nas doenças mediadas por respostas autoimunes a antígenos das células tiroideias (124,130).

Embora os genótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 estejam fortemente associados à DC, também têm sido implicados na patogénese das DAIT (136).

Nas DAIT, os haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 desempenham, um papel importante, embora a associação seja menos prevalente do que na DC. O haplótipo HLA-DQ2, formado pelos alelos DQA1*05 e DQB1*02, tem uma associação significativa com a TH, uma das principais formas de DAIT (135). A presença destes alelos, em doentes com DC, predispõe também para o desenvolvimento de disfunções tiroideias autoimunes. No entanto, a prevalência de HLA-DQ2, nas DAIT, é menor comparativamente com a sua presença em doentes com DC (129). A sua presença parece estar mais associada à TH do que à DG. Já o haplótipo HLA-DQ8, composto pelos alelos DQA1*03 e DQB1*0302, é mais fortemente associado à DG (137). Nos indivíduos, portadores de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, há uma maior eficácia na apresentação de antígenos próprios, como a Tg e o recetor da TSH, aos linfócitos T, resultando na ativação do sistema imunitário que ataca a tiroide. No caso da TH, o

reconhecimento anormal das proteínas da tiroide leva à produção de Ac contra a tiroide, resultando no hipotireoidismo. Por outro lado, na DG, ocorre a ativação autoimune contra o recetor da TSH, conduzindo à hiperfunção tiroideia (137).

Outro gene importante na suscetibilidade da resposta imunitária, nas DAIT, é o gene Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) que tem um papel central na regulação da resposta imune e está fortemente associado à predisposição para as DAIT. O CTLA-4 é uma proteína expressa nos linfócitos T que atua como um regulador da ativação excessiva dos linfócitos T na resposta imune (130). Para compreender a importância desta proteína na regulação da resposta imune, é importante recordar a base da resposta mediada pelos linfócitos T e B que culmina na produção dos plasmócitos e dos Ac. Os linfócitos T são ativados pelas APC através da interação entre as moléculas MHC-II e o recetor dos linfócitos T (TCR). Para que a ativação dos linfócitos T seja concretizada, é necessária a interação entre o CD-28 (expresso na superfície dos linfócitos T) e o CD-80 (expresso na superfície das APC) (47,48). Os linfócitos T, já ativados, vão interagir com os linfócitos B para a diferenciação dos plasmócitos e, posteriormente, produção dos Ac (47). Para impedir a excessiva ativação dos linfócitos T, existe um mecanismo de controlo mediado pelo CTLA-4, uma proteína expressa a superfície dos linfócitos T que, por apresentar uma estrutura muito semelhante ao CD-28, é reconhecido pelo CD-80 das APC (47,48). A interação entre o CTLA-4 e o CD-80 não constitui uma interrupção completa da ativação dos linfócitos T, mas sim uma redução da mesma. Desta forma a expressão do CTLA-4 pelos linfócitos T faz com que haja uma redução da sinalização de ativação destas células (47). Contudo, os linfócitos T continuam a expressar o CD-28 na sua superfície, propagando a sinalização embora amenizada pela presença do CTLA-4 (figura 3.3) (138).

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

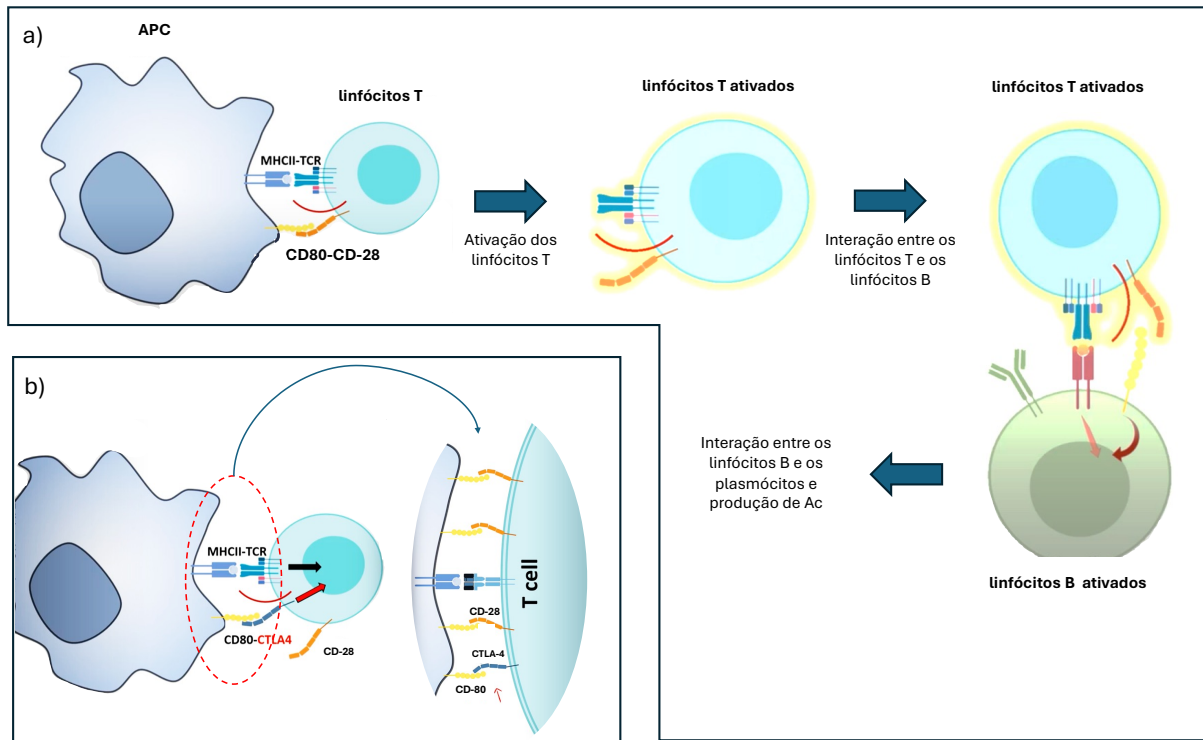


Figura 3.3. Resposta imune mediada pelos linfócitos T e mecanismo de controlo da ativação dos linfócitos pelo Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4). a) Resposta imune mediada por linfócitos T. As células apresentadoras de antígenos (APC) ativam os linfócitos T através da interação entre o MHC-II e o (recetor dos linfócitos T) TCR e da co sinalização entre o CD-80 e o CD-28. Uma vez ativados, os linfócitos T vão interagir com os linfócitos B promovendo a sua diferenciação em plasmócitos que culmina na produção de Ac. b) Mecanismo de controlo da ativação dos linfócitos T. Os linfócitos T começam a expressar a molécula CTLA-4 à superfície que ao interagir com o CD-80, desacelera a ativação dos linfócitos T. Adaptado de (138)

Dada a importância da regulação da ativação da resposta imune mediada pelo CTLA-4, os polimorfismos no gene que codifica esta proteína têm um impacto significativo nos processos imunes, mais concretamente na autoimunidade. O SNP rs1883832, localizado na região promotora do gene CTLA-4, que consiste na substituição de uma citosina por uma tirosina, e é o polimorfismo mais prevalente relacionado com as DAIT. A sua presença afeta diretamente a expressão do gene CTLA-4, com consequente redução da expressão do recetor CTLA-4 na superfície dos linfócitos T. Desta forma, indivíduos que sejam portadores deste polimorfismo, terão uma menor capacidade de controlo da ativação dos linfócitos T, o que resulta numa maior ativação dos linfócitos T autorreativos, promovendo o desenvolvimento de respostas autoimunes (130).

O gene da proteína tirosina fosfatase não recetor tipo 22 (PTPN22) está envolvido na regulação da ativação dos linfócitos T (127,130,137). A ativação do TCR resulta na fosforilação de várias proteínas intracelulares, mediada por enzimas como a linfócito fosfatase (Lyp). Essas fosforilações ativam uma série de vias de sinalização intracelulares que promovem a

proliferação, sobrevivência e diferenciação dos linfócitos T. O gene PTPN22 codifica a proteína Lyp, uma tirosina fosfatase que atua como regulador negativo neste processo de ativação, revertendo as fosforilações induzidas pelo TCR, o que ajuda a diminuir a intensidade e a duração da ativação dos linfócitos T (137). Do ponto de vista fisiológico, este mecanismo é crucial para evitar uma ativação excessiva que poderia resultar em respostas autoimunes. Polimorfismos no gene PTPN22 têm sido fortemente associados a várias DAIT. Alterações, nesse gene, podem levar à hiperativação dos linfócitos T, favorecendo a destruição das células tiroideias através de uma resposta autoimune. O polimorfismo R620W do gene PTPN22 é o mais conhecido, cuja presença dificulta a capacidade da Lyp de controlar a resposta imunitária, resultando numa ativação mais intensa e prolongada dos linfócitos T, e consequentemente, numa resposta imunitária descontrolada, que aumenta o risco de desenvolver autoimunidade (130).

O gene do recetor de TSH (TSHR), que codifica o recetor da hormona estimulante da tiroide (TSH), é crucial para a regulação da função tiroideia. Alterações nesse gene são particularmente associadas à DG, uma vez que esse recetor é frequentemente o alvo dos Ac desta doença que mimetizam a hormona TSH, e conduzem à hiperestimulação da tiroide com consequente produção excessiva das hormonas tiroideias T3 e T4 (127,130,137,139). Desta forma, as mutações ou polimorfismos no gene do TSHR podem facilitar a produção de autoanticorpos contra o recetor, levando à hiperativação da tiroide, característica da DG (137,139). Embora o TSHR esteja mais associado à DG, também desempenha um papel significativo na TH (130). Na TH, a glândula tiroide sofre um ataque autoimune que resulta na inflamação e destruição progressiva do tecido tiróideo, levando ao hipotiroidismo. Embora o gene do TSHR não tenha o mesmo papel direto na TH que tem na DG (onde há hiperestimulação da tiroide), uma redução na expressão do TSHR pode contribuir para o atraso na regeneração da função tiroideia após o ataque autoimune, tornando o hipotiroidismo mais persistente (130,132). Assim, embora o TSHR não seja o alvo principal do ataque autoimune na TH (ao contrário do que ocorre na DG), alterações na sua função podem contribuir indiretamente para o agravamento e persistência do quadro de hipotiroidismo (130).

Os polimorfismos nos genes relacionados às interleucinas têm um papel crucial no desenvolvimento das doenças autoimunes, nomeadamente nas DAIT, uma vez que podem

afetar de forma negativa a resposta imune (140). A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que inibe a produção de outras citocinas pró-inflamatórias. O SNP rs1800896, que consiste na troca de um nucleótido adenosina por uma guanina na posição 1082, reduz os níveis de IL-10, o que reduz a resposta anti-inflamatória desta citocina, aumentando o risco de autoimunidade. Este polimorfismo é particularmente sobreponível com a DC visto que a IL-10 também tem um papel ativo na fisiopatologia desta enteropatia como visto anteriormente (141).

O SNP rs2275913, no gene que codifica a IL17, que consiste na substituição do nucleótido adenina por guanina na posição 197, também constitui um fator genético importante na predisposição das DAIT. A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por linfócitos T auxiliares, que desempenha um papel importante na promoção da inflamação e na resposta imunitária, especialmente nas condições inflamatórias e autoimunes. A presença deste polimorfismo conduz a uma maior expressão de IL-17, o que resulta num aumento da resposta inflamatória e influência a predisposição a condições inflamatórias e autoimunes, como a DC e as DAIT (142).

Na fisiopatologia da DG, o sistema imunitário produz autoanticorpos que estimulam o TSHR ao mimetizarem a ação da hormona TSH. Consequentemente, a glândula da tiroide produz excessivamente as hormonas tiroideias T3 e T4, levando ao hipertiroidismo, mesmo quando os níveis de TSH estão baixos (143). A estimulação excessiva da tiroide conduz ao bócio difuso (crescimento da glândula tiroide) e ao aumento da secreção de T3 e T4, responsáveis pelos sintomas de hipertiroidismo, como perda de peso, aumento da frequência cardíaca, tremores, intolerância ao calor e nervosismo. Um dos sinais clínicos característicos da DG é a exoftalmia, onde os Ac atacam os músculos e tecidos ao redor dos olhos, levando à protrusão ocular (143,144).

Em contraste, a TH é uma doença na qual os linfócitos T autorreativos e os autoanticorpos provocam a destruição progressiva da glândula da tiroide, conduzindo ao hipotiroidismo com diminuição da produção hormonas tiroideias T3 e T4. O sistema imunitário produz Ac contra a tiroide, principalmente os Ac anti-Tg e Ac anti-TPO. Esses Ac atacam e destroem progressivamente as células da tiroide, comprometendo a sua capacidade de produzir as hormonas T3 e T4. Esta redução da produção de hormonas tiroideias cursa com

o hipotireoidismo que provoca sintomas como fadiga, ganho de peso, intolerância ao frio, constipação, pele seca e depressão (145).

A infiltração dos linfócitos na tiroide causa inflamação crónica, favorecendo a destruição da glândula. Os linfócitos T citotóxicos CD8+ atacam diretamente as células da tiroide, enquanto os linfócitos T auxiliares CD4+ ativam linfócitos B para produzirem os autoanticorpos, enquanto segregam citocinas inflamatórias que agravam o processo autoimune, como a IL-17, IL-6 e o TNF- α que estão envolvidas no recrutamento e ativação de mais células imunes que atacam a tiroide (144,146).

Apesar dos efeitos opostos da DG e da TH sobre a função tiroideia, existem várias evidências de uma ligação enigmática entre estas duas patologias. Para além dos fatores de risco genéticos comuns, os Ac estimulantes da tiroide, que são típicos da DG, também estão presentes em doentes com TH. Da mesma forma, os autoanticorpos anti-TPO e anti-Tg, os principais marcadores da TH, estão presentes em cerca de 70% dos doentes com DG, o que reforça a sobreposição imunológica entre as duas doenças (144).

Tanto a DG como a TH partilham a infiltração de linfócitos B e T autorreativos no parênquima tiroideu. Este processo inflamatório leva ao ataque imunitário dirigido contra a glândula tiroide, que resulta na disfunção tiroideia, hipertireoidismo na DG e hipotireoidismo na TH (144).

Assim, a DG e a TH, apesar de apresentarem efeitos clínicos opostos, hipertireoidismo na DG e hipotireoidismo na TH, partilham fatores de risco genéticos e imunitários significativos, reforçando a hipótese de que ambas fazem parte de um espectro comum de autoimunidade tiroideia (143).

O diagnóstico da DG baseia-se na avaliação integrada das manifestações clínicas, análises laboratoriais e exames imagiológicos da tiroide. Clinicamente, os sintomas clássicos da DG incluem perda de peso, taquicardia, tremores, intolerância ao calor, nervosismo e aumento da sudorese. O bócio difuso (hipertrofia da tiroide) e a exoftalmia (proeminência ocular) são sinais distintivos da doença. No perfil laboratorial, a DG caracteriza-se por níveis de TSH baixos, devido ao feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide, enquanto os níveis de T3 e T4 estão elevados, confirmando o estado de hipertireoidismo (147). A deteção de Ac estimulantes do TSHR é altamente sugestiva da DG. Além disso, os Ac anti-TPO e anti-

Tg podem ser encontrados nos doentes com DG (até 70%), embora estes sejam mais tipicamente associados à TH (144).

A ultrassonografia permite visualizar o aumento difuso da glândula tiroideia, embora seja considerada menos específica (147).

O tratamento da DG tem como objetivo controlar a produção excessiva de hormonas tiroideias (T3 e T4). Para tal, são utilizados fármacos, como o metimazol e o propiltiouracil, que inibem a síntese hormonal. O metimazol é, geralmente, a primeira escolha nos adultos, enquanto o propiltiouracil é preferencial durante o primeiro trimestre da gravidez, devido ao seu perfil de segurança. Betabloqueadores, como o propranolol, são frequentemente utilizados para o alívio sintomático, ajudando a controlar os sinais adrenérgicos, como a taquicardia e os tremores (148).

A iodoterapia com iodo radioativo (I-131) é uma opção terapêutica amplamente utilizada no tratamento da DG. O I-131 é absorvido pelas células da tiroide, onde emite radiação que destrói seletivamente o tecido tiroideu, reduzindo a capacidade da glândula de produzir hormonas tiroideias (T3 e T4). Este tratamento é considerado definitivo em muitos casos de hipertiroidismo, conduzindo à remissão da doença (147). No entanto, devido à destruição parcial ou total da glândula, acrescenta um risco elevado de desenvolvimento de hipotiroidismo após o tratamento, sendo, frequentemente, necessária a reposição hormonal com levotiroxina para manter níveis hormonais normais a longo prazo. A iodoterapia é eficaz, simples de administrar e evita a necessidade de cirurgia, mas requer uma monitorização contínua das hormonas tiroideias (148).

O diagnóstico da TH baseia-se na integração das manifestações clínicas típicas do hipotiroidismo, como fadiga, ganho ponderal, obstipação, intolerância ao frio, pele seca, depressão e bradicardia, com a presença de Ac anti-TPO. No entanto, a TH seronegativa pode ser observada em cerca de 5% a 10% dos casos, o que significa que estes Ac podem não estar presentes. A avaliação dos níveis séricos das hormonas tiroideias é crucial para o diagnóstico. O bócio pode estar presente, mas, ao contrário da DG, tende a ser irregular e não difuso (149).

Laboratorialmente, os níveis elevados de TSH indicam uma resposta compensatória do organismo para estimular a produção das hormonas T3 e T4 pela tiroide. A redução dos níveis de T3 e T4, especialmente da T4, confirma o hipotiroidismo. A presença de Ac anti-TPO e anti-Tg confirma o diagnóstico de TH, refletindo a autoimunidade subjacente (150).

O tratamento da TH é direcionado para a reposição hormonal nos casos de hipotiroidismo manifestado. A levotiroxina (T4 sintética) é o tratamento de eleição para corrigir a deficiência hormonal. A dosagem deve ser ajustada com base nos níveis séricos de TSH e T4 livre, com o objetivo de normalizar a TSH e minimizar os sintomas associados ao hipotiroidismo. A monitorização regular dos níveis da TSH é essencial para ajustar a dose de levotiroxina de forma adequada, especialmente nos idosos, gestantes ou doentes com patologia cardíaca que requerem ajustes mais rigorosos (149).

A adoção de uma DIG é parte fundamental do tratamento em doentes com TH ou DG que também têm DC concomitante. A DIG oferece diversos benefícios importantes para estes doentes, nomeadamente a redução da inflamação autoimune, a melhoria da absorção de nutrientes e uma resposta mais eficaz ao tratamento com levotiroxina (151).

O glúten tem a capacidade de agravar a inflamação sistémica, especialmente em indivíduos com predisposição genética para doenças autoimunes. A sua exclusão da dieta pode atenuar a inflamação geral, o que, por sua vez, pode reduzir a atividade autoimune dirigida contra a glândula tiroide, mitigando os efeitos patológicos sobre o tecido tiroideu (152).

No contexto da DC, quando não tratada adequadamente, a presença de danos na mucosa intestinal, compromete a absorção de nutrientes essenciais, como o iodo, selénio e zinco, que são essenciais para o funcionamento normal da tiroide. A adoção de uma DIG promove a regeneração da mucosa intestinal, o que melhora a absorção destes nutrientes e, conseqüentemente, otimiza a função tiroideia e o equilíbrio hormonal (151).

Nos doentes com hipotiroidismo associado à TH e DC concomitante, a má absorção da levotiroxina pode ser causada pela disfunção intestinal resultante da DC não controlada. A implementação de uma DIG permite a regeneração da mucosa intestinal, aumentando assim a eficácia da absorção do fármaco e, torna conseqüentemente, o tratamento mais eficiente (151).

Além de controlar os sintomas da DC, uma DIG contribui para a redução da inflamação sistémica, o que pode prevenir o agravamento da autoimunidade tiroideia. Desta forma, nos doentes com TH ou DG e DC concomitante, a adesão rigorosa a uma dieta sem glúten não é apenas essencial para o tratamento da DC, mas melhora também o controlo das disfunções

tiroideias, aumentando a eficácia dos tratamentos e promovendo uma melhoria significativa na qualidade de vida dos doentes (152).

Os benefícios de uma DIG como parte do tratamento das DAIT, como a TH e a DG, sem a presença de DC concomitante, continuam a ser um tema de debate, principalmente devido à falta de estudos robustos que comprovem a sua eficácia nestes casos. Embora existam algumas evidências que apontam para a possibilidade da exclusão do glúten poder reduzir a inflamação autoimune e melhorar a função tiroideia, a aplicação de uma DIG nos doentes com DAIT sem DC ainda não é uma recomendação padrão, pois não há consenso científico sólido que sustente o seu benefício direto (153).

3.2.4 Hepatite autoimune

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença crónica caracterizada pela inflamação progressiva do fígado, cuja causa exata permanece desconhecida. Acredita-se que o desenvolvimento da HAI resulte da interação entre a predisposição genética, fatores ambientais e a perda de tolerância do sistema imunitário. Este processo provoca uma resposta autoimune inadequada que culmina na inflamação persistente dos hepatócitos (células do fígado), podendo evoluir para fibrose hepática e, em casos graves, para cirrose (154).

Existem dois tipos principais de HAI, que se distinguem pela presença de autoanticorpos específicos (155).

A HAI Tipo 1 é a forma mais prevalente, representando aproximadamente 80% dos casos. Caracteriza-se pela presença de Ac antinucleares (ANA) e/ou Ac anti-músculo liso (ASMA). Este tipo pode manifestar-se em qualquer faixa etária, mas é mais prevalente nos adultos jovens e de meia-idade. Está frequentemente associada a outras doenças autoimunes, como a DC, TH e lúpus eritematoso sistémico (154).

A HAI Tipo 2 é mais rara e incide sobretudo nas crianças e adolescentes. É caracterizada pela presença de Ac anti-microsoma fígado-rim (anti-LKM-1) ou Ac anti-citosol hepático (anti-LC1). Este tipo tende a ser mais agressivo, com maior risco de progressão rápida para cirrose (155).

A HAI é uma doença relativamente rara, com uma prevalência global estimada entre 10 e 17 casos por 100.000 pessoas, sendo mais comum em mulheres, numa proporção de 3:1 em

relação ao género masculino. A DC afeta cerca de 1% da população mundial, e a prevalência de HAI em doentes com DC é superior à da população em geral, variando entre 1% e 6%. A ocorrência de HAI e DC reflete uma maior predisposição para doenças autoimunes nas pessoas com DC. Além disso, a prevalência de DC nos doentes com HAI é também superior (4,7%) à da população em geral (156).

A etiologia da HAI é multifatorial e envolve a combinação entre os fatores genéticos, ambientais e imunológicos (155). Tal como na DC, a HAI é desencadeada por uma disfunção do sistema imunitário, levando à destruição dos hepatócitos (154,155). Quando associada à DC, acredita-se que existam componentes genéticos e mecanismos imunológicos em comum que predisõem os doentes à múltipla autoimunidade (157).

Apesar da suscetibilidade genética ser um fator essencial para o desenvolvimento da HAI, muitos indivíduos com predisposição genética não manifestam a doença, o que sugere que os fatores ambientais desempenham um papel crucial como potenciadores da ativação do sistema imunitário. Entre os fatores ambientais mais associados à HAI, destacam-se as infeções virais que podem iniciar ou exacerbar a resposta imune contra o fígado e a exposição a xenobióticos (158).

Entre os vírus implicados, os vírus da hepatite A, B e C são particularmente relevantes. Embora a HAI não seja diretamente causada por estes vírus, infeções anteriores ou co-infeções podem desencadear uma resposta imunitária disfuncional, provocando o ataque autoimune ao fígado. O vírus da hepatite A (HAV), por exemplo, geralmente provoca uma infeção autolimitada, mas, em alguns casos, pode induzir uma resposta imune exagerada, semelhante à observada na HAI (159). Já os vírus da hepatite B e C (HBV e HCV) são conhecidos por serem potenciais fatores de risco da HAI, em indivíduos geneticamente predispostos. Em particular, o HCV tem sido associado a várias doenças autoimunes, como crioglobulinemia e artrite, e pode estar ligado ao desenvolvimento de HAI em determinados casos. Contudo, os mecanismos que sustentam estas suposições, não são ainda conhecidos (158). A hipóteses mais documentadas relacionam-se com o mimetismo molecular entre as proteínas virais e os autoantígenos do fígado (159).

O EBV é outro agente viral frequentemente associado a doenças autoimunes, incluindo a HAI. Este vírus é capaz de provocar mimetismo molecular, um processo em que o sistema imunitário confunde proteínas virais com proteínas endógenas, como as dos hepatócitos,

levando à destruição das células do fígado (158). No contexto da HAI, o EBV pode induzir uma resposta imunitária contra proteínas hepáticas devido à semelhança estrutural entre os antígenos virais e os autoantígenos presentes no fígado. Além disso, o EBV pode estimular a produção de Ac antinucleares (ANA), que estão frequentemente presentes na HAI tipo 1. A infecção crónica por EBV pode persistir no organismo, mantendo uma inflamação de baixo grau que perpetua a autoimunidade hepática (160).

A interação entre substâncias xenobióticas e o sistema imunitário pode desencadear respostas autoimunes nos indivíduos com predisposição genética. Dentro dos xenobióticos, certos fármacos têm sido associados ao desenvolvimento da HAI, destacando-se a nitrofurantoína, um antibiótico amplamente utilizado no tratamento de infeções do trato urinário devido à sua eficácia antimicrobiana. No entanto, este fármaco possui um elevado potencial hepatotóxico e imunogénico. Embora a hepatotoxicidade seja um efeito adverso reconhecido, o uso prolongado da nitrofurantoína pode, em alguns casos, conduzir ao desenvolvimento de uma condição semelhante à HAI, particularmente em indivíduos com predisposição genética (159).

A hipótese central para o papel da nitrofurantoína como fator de risco ambiental na HAI assenta no fenómeno de mimetismo molecular. Este ocorre quando os componentes da nitrofurantoína ou dos seus metabolitos são identificados pelo sistema imunitário de forma semelhante aos autoantígenos hepáticos. Adicionalmente, este fármaco pode induzir modificações nas proteínas presentes nos hepatócitos, transformando-as em novos alvos para a resposta imunitária. Quando estas proteínas modificadas são reconhecidas como estranhas, desencadeia-se uma resposta autoimune direcionada contra o fígado, contribuindo para a inflamação crónica e agravamento dos danos hepatocelulares (158).

Além da nitrofurantoína, outros fármacos e xenobióticos também foram implicados no desenvolvimento de HAI, incluindo isoniazida (usada no tratamento da tuberculose), minociclina (antibiótico) e diclofenac (anti-inflamatório) (158)

O proeminente papel dos alelos HLA, especialmente HLA-DR3 e HLA-DR4, na HAI, tem sido amplamente estudado ao longo do tempo. A associação entre os haplótipos DRB1*0301 e DRB1*0401 com a suscetibilidade HAI Tipo 1, tem sido demonstrada em diversas populações caucasianas da Europa e América do Norte (158,161). O alelo DRB1*0301 é encontrado com mais frequência em pacientes com HAI Tipo 1, especialmente em regiões da Europa e América

do Norte. É um dos principais fatores genéticos associados a uma predisposição para a HAI e outras doenças autoimunes. Os indivíduos portadores deste alelo tendem a desenvolver a doença mais cedo e apresentam maior probabilidade de progressão rápida para cirrose. Além disso, o HLA-DRB1*03:01 também está fortemente associado à DC, o que explica em parte a co-ocorrência das duas patologias (158).

O alelo DRB1*04:01 (HLA-DR4) é mais prevalente nas populações asiáticas e na América do Sul. Indivíduos portadores do HLA-DR4 tendem a desenvolver a doença em idades mais avançadas em comparação com o HLA-DR3 (161).

No que diz respeito ao HAI Tipo 2, existem poucos estudos devido à baixa prevalência deste subtipo da doença (cerca de 10% de todos os casos de HAI na Europa e na América do Norte) (156). No entanto, o alelo DRB1*07:01, que codifica o heterodímero HLA-DR7 foi associado à predisposição para a HAI Tipo 2. Pacientes com HLA-DR7 apresentam maior risco de desenvolver esta forma mais agressiva da doença que pode evoluir rapidamente para cirrose. Além disso, o HLA-DR7 é também um fator de risco para outras doenças autoimunes, como a DC e a síndrome de Sjögren (161).

Assim, a predisposição genética conferida pelos alelos HLA influencia não só a gravidade da doença, mas também a resposta ao tratamento e o risco de complicações. Por exemplo, portadores de HLA-DR3, normalmente, necessitam de um tratamento imunossupressor mais intenso e têm maior probabilidade de desenvolver cirrose mesmo nas fases iniciais da HAI (161).

Além da associação bem estabelecida com os genes da região HLA, a suscetibilidade genética para a HAI e para a DC também está relacionada com genes fora da região HLA que participam na regulação do sistema imunitário e na resposta inflamatória. Esses genes adicionais podem influenciar não só a predisposição para a autoimunidade, mas também o equilíbrio entre a ativação e a tolerância imunitária. Os principais genes fora do complexo HLA que aumentam o risco de desenvolver HAI são os genes que codificavam citocinas pró-inflamatórias e reguladoras da resposta imune (162). Um exemplo bem documentado é o Polimorfismo rs231775 do gene CTLA-4 que consiste na troca de um nucleótido adenosina por uma guanina na posição 49. Este polimorfismo afeta a atividade reguladora da proteína CTLA-4, e como tal tem sido associado a uma maior suscetibilidade para a HAI Tipo 1. A variante G

está associada a uma diminuição da capacidade de controlo da resposta imune, o que pode facilitar a ativação autoimune, favorecendo a autoimunidade (163).

Outro candidato é o gene PTPN22 que está envolvido na regulação negativa da ativação dos linfócitos T. Polimorfismos neste gene estão fortemente associados a várias doenças autoimunes, incluindo a HAI e a DC. O polimorfismo R620W, do gene PTPN22, é o mais conhecido, cuja presença dificulta a capacidade da Lyp de controlar a resposta imunitária, o que resulta numa ativação mais intensa e prolongada dos linfócitos T, levando a uma resposta imunitária descontrolada, e aumentando o risco de desenvolver autoimunidade (164).

A fisiopatologia da HAI é complexa e envolve a interação entre os fatores genéticos, imunitários e ambientais, originando uma resposta autoimune dirigida contra os hepatócitos (154,165). Esta doença crónica é caracterizada pela infiltração de células imunitárias, nomeadamente, linfócitos T citotóxicos, no fígado e pela produção de autoanticorpos que provocam uma inflamação progressiva que pode evoluir para fibrose hepática (165). Para além dos fatores genéticos e ambientais já mencionados, outro fator chave na fisiopatologia da HAI é a perda da tolerância imunitária central e periférica. A tolerância central refere-se aos mecanismos que eliminam ou inativam células imunitárias autorreativas (que podem atacar os próprios tecidos) durante a fase inicial do desenvolvimento dos linfócitos, no timo (para os linfócitos T) e na medula óssea (para os linfócitos B). Durante o desenvolvimento dos linfócitos T no timo, os linfócitos imaturos são expostos a uma ampla gama de autoantígenos presentes no corpo. Os linfócitos T que reagem fortemente a esses autoantígenos são eliminadas através de um processo chamado seleção negativa. Este mecanismo garante que os linfócitos T autorreativos são eliminados antes de entrarem na circulação. No entanto, alguns linfócitos T com baixa afinidade por autoantígenos podem escapar deste processo e entrar na circulação, onde os mecanismos de tolerância periférica se tornam cruciais para a sua eliminação. Desta forma, é exetável que a tolerância periférica impeça a ativação dos linfócitos T autorreativos que escaparam do timo. Contudo, nas doenças autoimunes este processo pode estar comprometido. Esta falha leva à ativação de linfócitos T contra antígenos hepáticos (160).

Os autoantígenos específicos da HAI variam de acordo com o tipo da doença. A HAI Tipo 1, está associada à presença de Ac ANA e Ac ASMA, sendo o principal alvo o antígeno nuclear.

Os Ac ANA são dirigidos contra proteínas nucleares, presentes no núcleo de quase todas as células, incluindo os hepatócitos. Embora a presença de Ac ANA não seja exclusiva da HAI, a sua deteção em títulos elevados sugere a ativação de uma resposta imune contra os autoantígenos nucleares no fígado (154). Estes Ac são frequentemente associados a outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistémico, mas na HAI, indicam a existência de uma autoagressão dirigida especificamente aos hepatócitos. Por outro lado, os Ac ASMA são Ac dirigidos contra a actina, uma proteína presente no citoesqueleto celular e envolvida na contração muscular. Embora o seu nome sugira uma associação com o tecido muscular, os Ac ASMA atacam igualmente os hepatócitos devido à presença da actina nas suas estruturas internas. A presença de Ac ASMA é característica da HAI tipo 1 e reflete a disfunção do sistema imunitário ao direcionar uma resposta imune contra componentes essenciais do citoesqueleto celular (165).

Já a HAI Tipo 2, caracteriza-se pela presença de Ac anti-LKM-1 e Ac anti-LC1. Estes autoanticorpos dirigem-se para estruturas intracelulares dos hepatócitos, desencadeando uma resposta imune destrutiva (155). Os Ac anti-LKM-1 são dirigidos contra as enzimas presentes nos microsomas, estruturas intracelulares responsáveis por vários processos metabólicos, incluindo a desintoxicação e metabolismo de xenobióticos no fígado. Estes Ac reconhecem especificamente o citocromo P450 2D6 (CYP2D6), uma enzima presente nos hepatócitos. Por outro lado, os Ac Anti-LC1 são dirigidos contra uma enzima específica do citoplasma dos hepatócitos, a formiminotransferase ciclodeaminase (FTCD), envolvida no metabolismo da histidina. Apesar dos anti-LC1 serem menos prevalentes que os anti-LKM-1, são também marcadores da HAI tipo 2, e a sua presença está associada a formas mais graves da doença (160).

Embora a presença de autoanticorpos seja um marcador diagnóstico importante, o seu papel direto na lesão hepatocelular ainda não está completamente elucidado (160,165). O principal mecanismo através do qual os autoanticorpos participam na destruição hepática envolve o mimetismo molecular e a ativação dos linfócitos T. Os linfócitos T, especialmente os T citotóxicos CD8+, desempenham um papel fundamental na destruição dos hepatócitos. Os autoanticorpos facilitam o reconhecimento dos hepatócitos como alvos, promovendo a infiltração dos linfócitos T no tecido hepático. Os linfócitos T são ativados após o reconhecimento de autoantígenos pelos recetores de antígenos presentes nas células APC,

como as células de Kupffer (macrófagos hepáticos). A ativação destas células leva à libertação de citocinas inflamatórias, como o IFN- γ e o TNF- α , que amplificam a resposta inflamatória, causando necrose e eventual fibrose hepática (166,167).

As manifestações clínicas da HAI podem ser classificadas em três categorias principais, sintomas iniciais inespecíficos, manifestações hepáticas e manifestações extra-hepáticas (168).

Os sintomas iniciais dificultam, frequentemente, o diagnóstico precoce devido à sua inespecificidade. A fadiga extrema é o sintoma mais comum, muitas vezes, desproporcional à gravidade da inflamação hepática. Outros sintomas incluem mal-estar, sensação generalizada de desconforto, cansaço, perda de apetite e dor abdominal, geralmente localizada no quadrante superior direito, onde se encontra o fígado. Esta dor pode variar desde uma leve sensação de peso até uma dor moderada (154). Apesar de ser menos frequente nos estágios iniciais, alguns pacientes podem apresentar icterícia leve, caracterizada pela coloração amarelada da pele e dos olhos, resultante da acumulação de bilirrubina no sangue (169).

À medida que a doença progride, as manifestações hepáticas tornam-se mais evidentes, refletindo a inflamação e disfunção hepática. A icterícia tende a ser mais significativa em estágios avançados, sendo um dos sinais mais comuns devido à incapacidade do fígado para metabolizar e excretar adequadamente a bilirrubina (154). O aumento do fígado (hepatomegalia) é frequentemente observado no exame físico e pode ser acompanhado de desconforto ou dor abdominal. O aumento do baço (esplenomegalia) pode também ocorrer, particularmente em estágios mais avançados da doença, como consequência da hipertensão portal (pressão aumentada na veia porta do fígado). Nos casos mais graves, pode haver acumulação de líquido no abdómen (ascite) e inchaço nas pernas e pés (edema), resultado da retenção de líquidos associada à insuficiência hepática progressiva (169).

Como a HAI é uma doença autoimune, pode afetar outros órgãos e sistemas além do fígado. As manifestações extra-hepáticas mais comuns são as artralguas (dores articulares), especialmente nas grandes articulações, como joelhos, pulsos e tornozelos. Em alguns casos, pode ocorrer artrite inflamatória, embora, geralmente, sem deformação articular significativa. Estas manifestações refletem a natureza sistémica da doença e a sua associação com outras condições autoimunes (168).

O diagnóstico da HAI requer a integração dos critérios clínicos, laboratoriais, serológicos e histológicos, dada a diversidade da apresentação clínica que pode ser inespecífica (155,168–170). Os sintomas iniciais da HAI, como fadiga, mal-estar, dor abdominal e icterícia, são frequentemente difíceis de distinguir de outras doenças hepáticas. Por esta razão, o diagnóstico clínico depende, assim, de uma avaliação pormenorizada, que considere outras manifestações autoimunes, antecedentes familiares de doenças autoimunes e a ausência de causas identificáveis de hepatite, como infeções virais ou consumo de álcool (155,170).

As análises laboratoriais desempenham um papel fundamental no diagnóstico da HAI, sendo um dos primeiros sinais a elevação das enzimas hepáticas, particularmente a alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) que refletem inflamação hepática ativa. Estas elevações podem ser moderadas ou significativas, com a ALT geralmente mais acentuada, o que indica diretamente lesão hepatocelular (168). Em contraste, a fosfatase alcalina, outra enzima hepática, tende a estar apenas ligeiramente elevada ou mesmo normal, o que ajuda a diferenciar a HAI de outras condições hepáticas colestáticas, como a cirrose biliar primária. Além disso, a elevação da IgG constitui uma característica marcante da HAI, refletindo a hiperatividade do sistema imunitário contra os tecidos hepáticos (169).

A deteção de autoanticorpos específicos é igualmente um pilar central no diagnóstico da HAI, sendo essencial para diferenciar os diferentes tipos da doença. Na HAI tipo 1, os autoanticorpos predominantes são os Ac anti-ANA e os Ac anti-ASMA, enquanto na HAI tipo 2, os Ac anti-LKM1 e os Ac anti-LC1 são mais comuns. Estes autoanticorpos auxiliam não só no diagnóstico, mas também na distinção da HAI de outras causas de inflamação hepática, como as hepatites virais ou intoxicações por medicamentos (168,169).

A biópsia hepática é fundamental no diagnóstico da HAI, pois é essencial para confirmar a inflamação autoimune. O exame histológico do fígado revela infiltração linfocítica periportal e, frequentemente, a presença de rosetas de hepatócitos (arranjos de células hepáticas dispostas de forma circular). Essas características refletem a destruição autoimune dos hepatócitos e ajudam a confirmar o diagnóstico. Adicionalmente, a biópsia pode ser útil para avaliar o grau de fibrose e determinar a presença de cirrose, fornecendo informações valiosas sobre o prognóstico e orientando assim o tratamento (170).

Por fim, é crucial excluir outras causas de hepatite no diagnóstico da HAI. O rastreio de hepatites virais (A, B, C), hepatites induzidas por medicamentos ou toxinas, e hepatite

alcoólica, é essencial, dado que estas condições podem mimetizar clinicamente a HAI. As hepatites virais, especialmente, as hepatites B e C, são de particular importância, já que podem apresentar-se de forma semelhante à HAI, em termos de manifestações clínicas e laboratoriais (165,169,170). Assim, a exclusão destas condições é necessária para estabelecer um diagnóstico correto de HAI. O reconhecimento precoce e a confirmação do diagnóstico permitem iniciar o tratamento adequado, prevenindo a progressão para fibrose ou cirrose (165).

O tratamento da HAI tem como principal objetivo suprimir a resposta imune exacerbada que leva à inflamação hepática, com a finalidade de prevenir a progressão para fibrose, cirrose e insuficiência hepática (170–172). A base do tratamento é a terapêutica imunossupressora, sendo que a intervenção precoce é crucial para melhorar o prognóstico a longo prazo (171).

A prednisolona é o fármaco de primeira linha, devido à sua potente ação anti-inflamatória e imunossupressora, capaz de reduzir a inflamação e a atividade autoimune no fígado (172,173). O seu mecanismo de ação envolve a ligação aos recetores de glicocorticoides que inibem genes pró-inflamatórios e estimulam genes anti-inflamatórios. Adicionalmente, os glicocorticoides promovem a proliferação dos linfócitos Tregs, fundamentais na modulação da resposta imune. A dosagem inicial de prednisolona depende da gravidade da HAI. As diretrizes da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) recomendam doses entre 0,5 e 1 mg/kg/dia em adultos (174), enquanto as diretrizes da Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas (AASLD) sugerem iniciar com 60 mg/dia nos casos graves, ou 20-40 mg/dia em situações menos severas (171). Nas crianças, a dose inicial recomendada é de 2 mg/kg/dia, com um limite máximo de 60 mg/dia. A dose deve ser reduzida gradualmente, sendo a rápida diminuição das aminotransferases nas primeiras oito semanas, um bom indicador de resposta terapêutica (171).

A azatioprina é frequentemente adicionada ao tratamento com glicocorticoides, uma vez que permite a redução gradual da dose de prednisolona. Trata-se de um imunossupressor que inibe a proliferação dos linfócitos, diminuindo assim a resposta autoimune (175). Usualmente, a azatioprina é introduzida após a fase inicial de indução da remissão com glicocorticoides, começando com uma dose de 50 mg/dia que pode ser ajustada até uma dose de manutenção de 1-2 mg/kg/dia (171). A principal vantagem da azatioprina é o seu uso prolongado, apresentando, geralmente, menos efeitos adversos graves em comparação com

os glicocorticoides. No entanto, podem ocorrer complicações como a supressão medular e hepatotoxicidade, sendo necessário monitorizar periodicamente o hemograma e as enzimas hepáticas (176).

Nos casos em que os doentes não toleram a azatioprina ou não conseguem a remissão com o tratamento convencional, podem ser consideradas outras opções de segunda linha, como micofenolato de mofetil, ciclosporina, tacrolimus ou metotrexato. Contudo, a evidência que suporta o uso destes agentes alternativos é limitada, e a sua aplicação tende a ser reservada para casos refratários ao tratamento padrão (175).

Nos casos em que a HAI e a DC coexistem, a adesão rigorosa a uma DIG é fundamental para controlar a inflamação intestinal e evitar a ativação do sistema imune que pode agravar a HAI. A inflamação crónica causada pela ingestão de glúten nos doentes com DC, pode desencadear ou exacerbar as respostas autoimunes noutros órgãos, como o fígado (177). Nestes pacientes, a eliminação do glúten pode reduzir a carga inflamatória sistémica e melhora a HAI (178,179).

Embora a DIG seja essencial para doentes com DC, não existe evidência científica sólida que suporte a sua aplicação como tratamento da HAI em pacientes sem esta comorbidade (178). No entanto, em indivíduos que apresentam ambas condições, a adoção da DIG pode desempenhar um papel complementar relevante, melhorando não só a qualidade de vida, mas diminuindo também potencialmente a necessidade de tratamentos imunossupressores (178,179).

4. Conclusão

A Doença Celíaca é uma doença autoimune crónica que afeta principalmente o intestino delgado, desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos.

A sua prevalência varia geograficamente, com maior incidência na Europa e América do Norte, e estima-se que afete aproximadamente 1% da população. A etiologia da DC resulta de uma combinação entre os fatores genéticos e ambientais.

Os principais genes associados à DC estão localizados na região HLA, com destaque para os alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, presentes em quase todos os doentes. No entanto, apenas uma minoria dos portadores destes alelos desenvolve a doença, o que sublinha a importância dos fatores ambientais, como o consumo de glúten e possíveis infeções virais na infância que podem atuar como catalisadores para o desenvolvimento da DC.

A fisiopatologia da DC envolve a ingestão de glúten, uma proteína presente no trigo, cevada e centeio, que provoca uma resposta imune anormal nos indivíduos predispostos. O glúten é decomposto em péptidos que, nos doentes celíacos, atravessam a barreira intestinal, desencadeando uma resposta inflamatória mediada pelos linfócitos T. Essa resposta imune resulta na destruição das vilosidades intestinais, levando à má absorção de nutrientes e a diversas manifestações clínicas.

As manifestações clínicas da DC podem variar largamente, desde sintomas gastrointestinais clássicos, como diarreia, perda de peso e distensão abdominal, até manifestações extraintestinais, como anemia, osteoporose, fadiga, e distúrbios neurológicos. Esta enteropatia pode ser assintomática, sendo identificada apenas por rastreio em pacientes de risco elevado.

O diagnóstico da DC é baseado numa combinação de critérios clínicos, serológicos e histológicos. A deteção de Ac específicos, como os Ac anti-tTG e Ac anti-EMA, é essencial para o diagnóstico inicial. A confirmação definitiva é feita através de biópsia do intestino delgado que revela a atrofia das vilosidades, característica da doença.

O tratamento padrão da DC consiste na adesão vitalícia a uma dieta isenta de glúten, que promove a recuperação das vilosidades intestinais e o alívio dos sintomas gastrointestinais. No entanto, a adesão a esta dieta pode ser um desafio para muitos doentes, exigindo um acompanhamento contínuo. Nos casos de DC refratária, os sintomas persistem

mesmo após a eliminação do glúten, onde o tratamento pode envolver o uso de imunossupressores.

No que diz respeito a novas opções terapêuticas, existem diversas abordagens em investigação, como a inibição da transglutaminase tecidual, vacinas que induzam tolerância ao glúten e o uso de enzimas que possam degradar o glúten no trato gastrointestinal. Embora promissoras, estas terapias ainda não estão disponíveis na prática clínica, e a adesão rigorosa à DIG permanece como tratamento padrão.

A DC, para além das suas manifestações gastrointestinais e extraintestinais, está associada a diversas complicações que decorrem da má absorção de nutrientes, resultante da atrofia das vilosidades intestinais. Entre as complicações mais frequentes, encontram-se a anemia, osteoporose, osteopenia e as doenças cardiovasculares que exigem uma abordagem multidisciplinar no seu diagnóstico e tratamento.

O farmacêutico comunitário tem um papel central na gestão destas complicações, podendo contribuir para a educação do doente celíaco, promovendo a adesão à DIG e ajudando na suplementação de nutrientes e no controlo dos fatores de risco associados.

A anemia, causada frequentemente pela má absorção de ferro, ácido fólico e vitamina B12, é uma complicação comum da DC, manifestando-se por sintomas como fadiga, palidez e fraqueza. O farmacêutico comunitário pode desempenhar um papel crucial na identificação destes sintomas, recomendando exames laboratoriais complementares e aconselhando a suplementação adequada de ferro, ácido fólico ou vitamina B12. É também fundamental garantir que os doentes celíacos não ingerem glúten nas formulações medicamentosas que consomem, sendo essencial o papel do farmacêutico na sua identificação.

A osteoporose e a osteopenia são outras complicações relevantes, resultantes da má absorção de cálcio e vitamina D, que leva à desmineralização óssea e ao aumento do risco de fraturas. O farmacêutico pode aconselhar os doentes celíacos sobre a ingestão adequada de cálcio e vitamina D, recomendando o uso de suplementos apropriados e instigando a adesão rigorosa à DIG, que permite a recuperação da integridade intestinal e melhora a absorção intestinal destes nutrientes.

Em relação às doenças cardiovasculares, a inflamação crónica e a má absorção de nutrientes, como os ácidos gordos, podem aumentar o risco cardiovascular nos doentes celíacos. Embora a relação entre a DC e as doenças cardiovasculares ainda não esteja

totalmente esclarecida, o farmacêutico comunitário pode ser proativo na avaliação dos fatores de risco, como hipertensão e dislipidemias, aconselhando sobre a adoção de uma dieta equilibrada que, além de excluir o glúten, melhore, também, a saúde cardiovascular.

O papel do farmacêutico comunitário vai além do controlo das complicações da DC, pois constitui um elemento essencial na educação contínua dos doentes celíacos, garantindo o cumprimento rigoroso da DIG, identificando interações medicamentosas e sugerindo alternativas seguras para o tratamento das comorbilidades. Adicionalmente, o farmacêutico também pode contribuir para a identificação precoce das complicações e para a gestão integrada da doença celíaca, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e prevenindo a progressão das complicações.

As comorbilidades autoimunes são frequentes em doentes com DC, devido aos fatores genéticos e imunológicos comuns. A dermatite herpetiforme é a manifestação cutânea autoimune mais frequente. A diabetes *mellitus* tipo 1 é outra comorbidade frequentemente associada à DC, devido à partilha da predisposição genética HLA. As doenças autoimunes da tiroide, como a Tiroidite de Hashimoto e a Doença de Graves, são também comuns nos doentes com DC. Como tal, o rastreio da função tiroideia deve ser feito de forma regular para a sua identificação precoce. Por fim, a hepatite autoimune pode ocorrer em associação com a DC, sendo importante considerar uma DIG nestes pacientes, já que a inflamação intestinal pode exacerbar a resposta autoimune hepática.

A Doença Celíaca e as suas comorbilidades autoimunes: Uma revisão das suas relações clínicas e estratégias terapêuticas

5. Referências bibliográficas

1. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1 de Janeiro de 2021;160(1):63–75.
2. Liu E, Dong F, Barón AE, Taki I, Norris JM, Frohnert BI, et al. High Incidence of Celiac Disease in a Long-term Study of Adolescents With Susceptibility Genotypes. *Gastroenterology*. 2017; 152:1329–1336.
3. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 de Junho de 2018;16(6):823-836.
4. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 1 de Dezembro de 2019;5(1):1-19.
5. Koehler P, Wieser H, Konitzer K. *Celiac Disease and Gluten Multidisciplinary Challenges and Opportunities*. 1 ed. Academic Press; 2014.
6. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27.
7. Adams DW, Moleski S, Jossen J, Tye-Din JA. Clinical Presentation and Spectrum of Gluten Symptomatology in Celiac Disease. *Gastroenterology*. Abril de 2024;1:1-13.
8. Ben Houmich T, Admou B. Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects. *International Journal of Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:1-22.
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Janeiro de 2012;54(1):136–60.
10. Ghazanfar H, Javed N, Lee S, Shaban M, Cordero D, Acherjee T, et al. Novel Therapies for Celiac Disease: A Clinical Review Article. *Cureus*. 14 de Maio de 2023; 15(5):1-9.
11. König J, Holster S, Bruins MJ, Brummer RJ. Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus Niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Scientific reports*. 1 de Dezembro de 2017;7(1).
12. Murray JA, Syage JA, Wu TT, Dickason MA, Ramos AG, Van Dyke C, et al. Latiglutenase Protects the Mucosa and Attenuates Symptom Severity in Patients With Celiac Disease Exposed to a Gluten Challenge. *Gastroenterology*. 1 de Dezembro de 2022;163(6):1510-1521.
13. Makharia GK. Current and emerging therapy for celiac disease. *Frontiers in Medicine (Gastroenterology)*. 2014;1(6).
14. Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim CY, Khosla C, et al. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(20):6565–73.
15. Okura Y, Ikawa-Teranishi Y, Mizoroki A, Takahashi N, Tsushima T, Irie M, et al. Characterizations of a neutralizing antibody broadly reactive to multiple gluten peptide:HLA-DQ2.5 complexes in the context of celiac disease. *Nature Communications*. 1 de Dezembro de 2023;14(1).
16. Hoilat GJ, Altowairqi AK, Ayas MF, Alhaddab NT, Alnujaidi RA, Alharbi HA, et al. Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 1 de Janeiro de 2022;46(1).
17. Di Sabatino A, Lenti M V., Corazza GR, Gianfrani C. Vaccine immunotherapy for celiac disease. *Frontiers in Medicine*. 1 de Junho de 2018;(5):187.
 18. Yokoyama S, Watanabe N, Sato N, Perera Y, Filkoski L, Tanaka T, et al. Antibody-mediated blockade of IL-15 reverses the autoimmune intestinal damage in transgenic mice that overexpress IL-15 in enterocytes. *Medical sciences*. 2009;106(37):15849-15854.
 19. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebwohl B, Green PHR, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia—A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology*. 1 de Agosto de 2018;155(2):374-382.
 20. Abdi F, Zuberi S, Blom JJ, Armstrong D, Pinto-Sanchez MI. Nutritional Considerations in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 1 de Março de 2023;15(6):1475
 21. Laurikka P, Kivelä L, Kurppa K, Kaukinen K. Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1 de Julho de 2022;56(1):64–72.
 22. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A, et al. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 de Setembro de 2019;17(10):1954-1968.
 23. Vivas S. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2015;6(4):207.
 24. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World Journal of Clinical Pediatrics*. 9 de Julho de 2021;10(4):53–71.
 25. Abadie V, Han AS, Jabri B, Sollid LM. New Insights on Genes, Gluten, and Immunopathogenesis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. Abril de 2024; 167(1):4-22
 26. Bascuñán KA, Araya M, Roncoroni L, Doneda L, Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Advances in Nutrition*. 1 de Janeiro de 2020;11(1):160–174.
 27. Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):1797–1805.
 28. Caminero A, Herrán AR, Nistal E, Pérez-Andrés J, Vaquero L, Vivas S, et al. Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: Isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. *FEMS Microbiology Ecology*. 2014;88(2):309–319.
 29. Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, et al. Effect of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity. *Nutrients*. 1 de Junho de 2020;12(6):1–23.
 30. Chibbar R, Dieleman LA. The gut microbiota in celiac disease and probiotics. *Nutrients*. 1 de Outubro de 2019;11(10):2375.
 31. Goldberg AC arla, Rizzo LV icente. MHC structure and function – antigen presentation. Part 1. *Einstein (Sao Paulo)*. 1 de Janeiro de 2015;13(1):153–156.
 32. Roujon P, Guidicelli G, Moreau JF, Taupin JL. Immunogénétique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*. Abril de 2013;61(2):5-11.

33. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB102: A systematic review with meta-analysis. *Plos One*. 1 de Fevereiro de 2019;14(2).
34. Aboulaghras S, Piancatelli D, Taghzouti K, Balahbib A, Alshahrani MM, Al Awadh AA, et al. Meta-Analysis and Systematic Review of HLA DQ2/DQ8 in Adults with Celiac Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 1 de Janeiro de 2023;24(2):1188.
35. Pisapia L, Camarca A, Picascia S, Bassi V, Barba P, Del Pozzo G, et al. HLA-DQ2.5 genes associated with celiac disease risk are preferentially expressed with respect to non-predisposing HLA genes: Implication for anti-gluten T cell response. *Journal of Autoimmunity*. 1 de Junho de 2016;70:63–72.
36. Gualandris F, Castellani L, Falanga A. The Association of HLA-DQ2 with Celiac Disease. Em: *Celiac Disease*. IntechOpen; 2021.
37. Choung RS, Mills JR, Snyder MR, Murray JA, Gandhi MJ. Celiac disease risk stratification based on HLA-DQ heterodimer (HLA-DQA1/DQB1) typing in a large cohort of adults with suspected celiac disease. *Human Immunology*. 1 de Fevereiro de 2020;81(2–3):59–64.
38. Sharma A, Liu X, Hadley D, Hagopian W, Liu E, Chen WM, et al. Identification of non-HLA genes associated with celiac disease and country-specific differences in a large, international pediatric cohort. *Plos One*. 1 de Março de 2016;11(3).
39. Sallese M, Lopetuso LR, Efthymakis K, Neri M. Beyond the HLA Genes in Gluten-Related Disorders. *Frontiers in Nutrition*. 12 de Novembro de 2020;7.
40. Calado J, Verdelho MacHado M. Celiac Disease Revisited. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 17 de Março de 2022;29(2):111–124.
41. Vazquez DS, Schilbert HM, Doderó VI. Molecular and structural parallels between gluten pathogenic peptides and bacterial-derived proteins by bioinformatics analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 1 de Setembro de 2021;22(17):9278.
42. Gómez-Rial J, Rivero-Calle I, Salas A, Martínón-Torres F. Rotavirus and autoimmunity. *Journal of Infection*. 1 de Agosto de 2020;81(2):183–189.
43. Rodrigues F, Medeiros P, Prata M. Fisiologia da barreira intestinal. Em Reinaldo Barreto Oriá, Aguiar dos Santos A, Lima A, Ribeiro A, Ponte A. editores. *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica*. Brazil: Editora Blucher; 2016.p441-463.
44. Elbrashy MM, Metwally H, Kishimoto T. Guardians of Intestinal Homeostasis: Focus on Intestinal Epithelial Cells. *Journal of Cellular Immunology*. 2024;6(1):1–6.
45. Valitutti F, Fasano A. Breaking Down Barriers: How Understanding Celiac Disease Pathogenesis Informed the Development of Novel Treatments. *Digestive Diseases and Sciences*. 15 de Julho de 2019;64(7):1748–1758.
46. Cebolla Á, Moreno M de L, Coto L, Sousa C. Gluten immunogenic peptides as standard for the evaluation of potential harmful prolamins content in food and human specimen. *Nutrients*. 1 de Dezembro de 2018; 10(12):1927.
47. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P. *Kuby Immunology*. 7th ed. 2013. 2–24 p.
48. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. Em: *Immunobiology*. 5 ed. 2001.
49. Voisine J, Abadie V. Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease. *Frontiers in Immunology*. 2 de Junho de 2021;12:674313.
50. Patt YS, Lahat A, David P, Patt C, Eyade R, Sharif K. Unraveling the Immunopathological Landscape of Celiac Disease: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 1 de Outubro de 2023;24(20):15482.

51. Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: Actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Bailliere Tindall Ltd.* 2015;29:425–435.
52. Dunne MR, Byrne G, Chirdo FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Frontiers in Immunology.* 8 de Julho de 2020;11:1374.
53. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 1 de Maio de 2015;148(6):1175–1186.
54. Popp A, Kivelä L, Fuchs V, Kurppa K. Diagnosing Celiac Disease: Towards Wide-Scale Screening and Serology-Based Criteria?. *Gastroenterology Research and Practice.* 2019;2019: 2916024.
55. Kowalski K, Mulak A, Jasińska M, Paradowski L. Diagnostic challenges in celiac disease. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 1 de Julho de 2017;26(4):729–737.
56. Bai J, Ciacci C, Corazza G, Fried M, Olano C, González A. WGO Global Guideline Doença celíaca. 2016;
57. Noori E, Hashemi N, Rezaee D, Maleki R, Shams F, Kazemi B, et al. Potential therapeutic options for celiac Disease: An update on Current evidence from Gluten-Free diet to cell therapy. *International Immunopharmacology.* 30 de Maio de 2024;133:112020.
58. Coeliac UK. How to test for coeliac disease [Internet]. [citado 16 de Julho de 2024]. Disponível em: <https://www.coeliac.org.uk/healthcare-professionals/diagnosis/how-to-test/>
59. Shiha MG, Nandi N, Raju SA, Wild G, Cross SS, Singh P, et al. Accuracy of the No-Biopsy Approach for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 1 de Abril de 2024;166(4):620–630.
60. Losurdo G, Leo M Di, Santamato E, Arena M, Rendina M, Luigiano C, et al. Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults? *World Journal of Gastroenterology.* 14 de Novembro de 2021;27(42):7233–7239.
61. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond. *Nutrients.* 1 de Novembro de 2021;13(11):3993.
62. Comissão Europeia. Regulamento de execução (UE) N.º 828/2014 da comissão - de 30 de julho de 2014. *Jornal Oficial da União Europeia* 2014.
63. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (EССD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal.* 1 de Junho de 2019;7(5):583–613.
64. Crepaldi M, Palo M, Maniero D, Bertin L, Savarino EV, Anderson RP, et al. Emerging Pharmaceutical Therapies to Address the Inadequacy of a Gluten-Free Diet for Celiac Disease. *Pharmaceuticals.* 1 de Janeiro de 2024;17(1):4.
65. Discepolo V, Kelly CP, Koning F, Schuppan D. How Future Pharmacologic Therapies for Celiac Disease Will Complement the Gluten-Free Diet. *Gastroenterology.* 1 de Junho de 2024;167(1):90–103.
66. Machado MV. New Developments in Celiac Disease Treatment. *International Journal of Molecular Sciences.* 1 de Janeiro de 2023;24(2):945.
67. Stefanolo JP, Segura V, Grizzuti M, Heredia A, Comino I, Costa AF, et al. Effect of *Aspergillus niger* prolyl endopeptidase in patients with celiac disease on a long-term gluten-free diet. *World Journal of Gastroenterology.* 21 de Março de 2024;30(11):1545–1555.

68. Stricker S, de Laffolie J, Zimmer KP, Rudloff S. Inhibition of Transglutaminase 2 as a Therapeutic Strategy in Celiac Disease—In Vitro Studies in Intestinal Cells and Duodenal Biopsies. *International Journal of Molecular Sciences*. 1 de Março de 2023;24(5):4795.
69. Hoilat GJ, Altowairqi AK, Ayas MF, Alhaddab NT, Alnujaidi RA, Alharbi HA, et al. Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 1 de Janeiro de 2022;46(1):101782.
70. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: Role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020;9(1):69.
71. McCarville JL, Nisemblat Y, Galipeau HJ, Jury J, Tabakman R, Cohen A, et al. BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity. *Plos One*. 3 de Novembro de 2014;9(11):109972.
72. Di Sabatino A, Lenti M V., Corazza GR, Gianfrani C. Vaccine immunotherapy for celiac disease. *Frontiers in Medicine*. 1 de Junho de 2018;5:187.
73. Grewal JK, Kassardjian A, Weiss GA. Successful novel use of tofacitinib for type II refractory coeliac disease. *BMJ Case Reports*. 13 de Abril de 2022;15(4).
74. Lenfant M, De Hertogh G, Verstockt B. Tofacitinib for celiac disease and microscopic colitis: killing two birds with one stone. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 1 de Abril de 2023;86(2):374–376.
75. Dieckman T, Schumann M, Beaumont H, Bontkes HJ, Koning F, Bouma G, et al. Enduring clinical remission in refractory celiac disease type II with tofacitinib: an open-label clinical study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Maio de 2024;
76. Immunic, IMU-856 - Terapêutica Imunológica [Internet]. [citado 1 de Agosto de 2024]. Disponível em: <https://imux.com/pipeline/imu-856/>
77. Ali B, Khan AR. Efficacy of Probiotics in Management of Celiac Disease. *Cureus*. 8 de Fevereiro de 2022; 14(2):22031.
78. Seidita A, Mansueto P, Compagnoni S, Castellucci D, Soresi M, Chiarello G, et al. Anemia in Celiac Disease: Prevalence, Associated Clinical and Laboratory Features, and Persistence after Gluten-Free Diet. *Journal of Personalized Medicine*. 1 de Outubro de 2022;12(10):1582.
79. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron deficiency anemia in celiac disease. *Nutrients*. 1 de Maio de 2021;13(5):1695.
80. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA. Iron deficiency in celiac disease: Prevalence, health impact, and clinical management. *Nutrients*. 1 de Outubro de 2021;13(10):3437.
81. Martín-Masot R, Nestares MT, Diaz-Castro J, López-Aliaga I, Alférez MJM, Moreno-Fernandez J, et al. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: A comprehensive review. *Nutrients*. 1 de Novembro de 2019;11(11):2557.
82. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Clinical Trials and Observations*. 2007;109(2): 412-421.
83. Balaban DV, Popp A, Radu FI, Jinga M. Hematologic manifestations in celiac disease—A practical review. *Medicina (Lithuania)*. 2019;55(7):373.
84. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: Etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition*. Janeiro de 2014;30(1):16–24.

85. Kondapalli A V., Walker MD. Celiac disease and bone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2022;66(5):756–764.
86. Lungaro L, Manza F, Costanzini A, Barbalinardo M, Gentili D, Caputo F, et al. Osteoporosis and Celiac Disease: Updates and Hidden Pitfalls. *Nutrients*. 1 de Março de 2023;15(5):1089.
87. Al-Toma A, Herman A, Lems WF, Mulder CJJ. The Dietary and Non-Dietary Management of Osteoporosis in Adult-Onset Celiac Disease: Current Status and Practical Guidance. *Nutrients*. 1 de Novembro de 2022;14(21):4554.
88. Universidade Federal de Alfenas. Tecido ósseo [Internet]. [citado 16 de Agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/tecido-osseo/>
89. Seeley R, Stephens T, Tate P. Sistema esquelético: ossos e tecido ósseo. In: Leal M, Durão C, Abecassis L, editores. *Anatomia e Fisiologia*. 6ª ed. Lisboa: Lusodidacta; 2003. p. 194-195.
90. Cardiovascular diseases [Internet]. [citado 24 de Agosto de 2024]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1
91. Conroy M, Allen N, Lacey B, Soilleux E, Littlejohns T. Association between coeliac disease and cardiovascular disease: prospective analysis of UK Biobank data. *BMJ Medicine*. Janeiro de 2023;2(1):000371.
92. Wang Y, Chen B, Ciaccio EJ, Jneid H, Virani SS, Lavie CJ, et al. Celiac Disease and the Risk of Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):9974.
93. Salton YD, Possamai JA, Schiavon L de L, Narciso-Schiavon JL. Celiac disease and cardiovascular diseases. *Revista Contemporânea*. 22 de Abril de 2024;4(4):4037.
94. Schmucker C, Eisele-Metzger A, Meerpohl JJ, Lehane C, Kuellenberg de Gaudry D, Lohner S, et al. Effects of a gluten-reduced or gluten-free diet for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022(2):13556.
95. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *The Lancet*. 3 de Setembro de 2022;400(10354):733–743.
96. Lebwohl B, Cao Y, Zong G, Hu F, Green P, Neugut A. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2 de Maio de 2017;1892.
97. López Casado MÁ, Lorite P, Ponce de León C, Palomeque T, Torres MI. Celiac Disease Autoimmunity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 1 de Dezembro de 2018;66(6):423–430.
98. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Annals of Medicine*. 2 de Janeiro de 2017;49(1):23–31.
99. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 1 de Maio de 2021;22(3):329–338.
100. Nguyen CN, Kim SJ. Dermatitis herpetiformis: An update on diagnosis, disease monitoring, and management. *Medicina (Lithuania)*. 1 de Agosto de 2021;57(8):843.

101. Kaunisto H, Salmi T, Lindfors K, Kemppainen E. Antibody Responses to Transglutaminase 3 in Dermatitis Herpetiformis: Lessons from Celiac Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 1 de Março de 2022;23(6):2910.
102. Fasano A. Novel therapeutic/integrative approaches for celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:959061.
103. Arora S, Tayade A, Bhardwaj T, Pathak SS. Unveiling the Link: A Comprehensive Narrative Review of the Relationship Between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease. *Cureus*. 26 de Outubro de 2023;15(10):47726.
104. Albatineh AN, Dehvan F, Shariari H, Moradi Y, Moradveisi B, Gheshlagh RG. Prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Diabetology*. 2021;10(6):447–461.
105. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: International comparison across three continents. *Diabetes Care*. 1 de Agosto de 2017;40(8):1034–1040.
106. Kylökäs A, Kaukinen K, Huhtala H, Collin P, Mäki M, Kurppa K. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: Prevalence and effect on clinical and histological presentation. *BMC Gastroenterol*. 25 de Julho de 2016;16(1):76.
107. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ. All-cause mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes: The Allegheny County type 1 diabetes registry. *Diabetes Care*. Dezembro de 2010;33(12):2573–2579.
108. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: Clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Current Diabetes Reports*. 2014;14(8):517.
109. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. *Journal of Personalized Medicine*. 1 de Março de 2023; 13(3):422.
110. Lund-Blix NA, Sander SD, Størdal K, Nybo Andersen AM, Rønningen KS, Joner G, et al. Infant feeding and risk of type 1 diabetes in two large scandinavian birth cohorts. *Diabetes Care*. 1 de Julho de 2017;40(7):920–927.
111. Passali M, Josefsen K, Frederiksen JL, Antvorskov JC. Current evidence on the efficacy of gluten-free diets in multiple sclerosis, psoriasis, type 1 diabetes and autoimmune thyroid diseases. *Nutrients*. 1 de Agosto de 2020;12(8):1–26.
112. Flores Monar G V, Islam H, Puttagunta SM, Islam R, Kundu S, Jha SB, et al. Association Between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Autoimmune Disorders With a Shared Genetic Background. *Cureus*. 7 de Março de 2022; 14(3):22912.
113. Honeyman MC, Laine D, Zhan Y, Londrigan S, Kirkwood C, Harrison LC. Rotavirus infection induces transient pancreatic involution and hyperglycemia in weanling mice. *Plos One*. 2014; 9(9):106560.
114. Honeyman MC, Stone NL, Falk BA, Nepom G, Harrison LC. Evidence for Molecular Mimicry between Human T Cell Epitopes in Rotavirus and Pancreatic Islet Autoantigens. *The Journal of Immunology*. 15 de Fevereiro de 2010;184(4):2204–2210.
115. Alotiby AA. The role of breastfeeding as a protective factor against the development of the immune-mediated diseases: A systematic review. *Frontiers in Pediatrics*. 22 de Fevereiro de 2023;11:1086999.
116. Çiçekli İ, Durusoy R. Breastfeeding, nutrition and type 1 diabetes: a case-control study in Izmir, Turkey. *International Breastfeeding Journal*. 1 de Dezembro de 2022;17(1):42.

117. Prieto J, Singh KB, Nnadozie MC, Abdal M, Shrestha N, Abe RAM, et al. New Evidence in the Pathogenesis of Celiac Disease and Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus*. 29 de Julho de 2021; 13(7):16721.
118. Ramalho S, Ramalho S, Nortadas R. Anticorpos na Diabetes Mellitus Tipo 1 Antibodies in Type 1 Diabetes Mellitus. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2021;16(2):73–79.
119. Mitchell AM, Michels AW. Self-Antigens Targeted by Regulatory T Cells in Type 1 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 1 de Março de 2022;23(6):3155.
120. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, Šket R, Čugalj Kern B, Jenko Bizjan B, et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes (Basel)*. 1 de Abril de 2022;13(4):706.
121. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Diabetes tipo 1 [Internet]. 2024 [citado 3 de Setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/diabetes-tipo-1>
122. Kaur N, Bhadada SK, Minz RW, Dayal D, Kochhar R. Interplay between type 1 diabetes mellitus and celiac disease: Implications in treatment. *Digestive Diseases*. 1 de Outubro de 2018;36(6):399–408.
123. Eland I, Klieverik L, Mansour AA, Al-Toma A. Gluten-Free Diet in Co-Existent Celiac Disease and Type 1 Diabetes Mellitus: Is It Detrimental or Beneficial to Glycemic Control, Vascular Complications, and Quality of Life?. *Nutrients*. 1 de Janeiro de 2023;15(1):199.
124. Dore MP, Fanciulli G, Rouatbi M, Mereu S, Pes GM. Autoimmune Thyroid Disorders Are More Prevalent in Patients with Celiac Disease: A Retrospective Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*. 1 de Outubro de 2022;11(20):6027.
125. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebwohl B, Green PHR, Kämpe O, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid*. 1 de Julho de 2016;26(7):880–890.
126. Sun X, Lu L, Yang R, Li Y, Shan L, Wang Y. Increased incidence of thyroid disease in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 1 de Dezembro de 2016;11(12):0168708.
127. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1 de Janeiro de 2020;34(1):101387.
128. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease—real life data. *Endocrine*. 1 de Junho de 2017;56(3):568–578.
129. Ashok T, Patni N, Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease: The Two Peas in a Pod. *Cureus*. 23 de Junho de 2022; 14(6):26243.
130. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge*. 2014;18:3611–3618.
131. Ihnatowicz P, Drywien M, Wator P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of hashimoto's thyroiditis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2020;27(2):184–193.
132. Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1 de Fevereiro de 2019;78(1):34–44.

133. Luo Y, Kawashima A, Ishido Y, Yoshihara A, Oda K, Hiroi N, et al. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 21 de Julho de 2014;15(7):12895–12912.
134. Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *Journal of Clinical Pathology*. 1 de Abril de 2016;69(4):279–291.
135. Chin LC ng, Jones MK, Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clinical Medicine and Research*. Outubro de 2007;5(3):184–192.
136. Kacem HH, Rebai A, Ayadi H, Farid NR. The genetics of autoimmune thyroid disease. *Journal of Endocrine Genetics*. 2003;3(3–4):115–128.
137. Vejrazkova D, Vcelak J, Vaclavikova E, Vankova M, Zajickova K, Duskova M, et al. Genetic predictors of the development and recurrence of Graves' disease. *Physiological Research*. 2018;67:S431–439.
138. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 1 de Março de 2019;19(3):133–150.
139. Radziszewski M, Kuś A, Bednarczuk T. Genotype-phenotype correlations in Graves' disease. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1 de Março de 2023;37(2):101745.
140. Hunt PJ, Marshall SE, Weetman AP, Bell JI, Wass JAH, Welsh KI. Cytokine Gene Polymorphisms in Autoimmune Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(5):1984–1988.
141. Jung JH, Song GG, Kim JH, Choi SJ. Association of Interleukin 10 Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease: Meta-Analysis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1 de Novembro de 2016;84(5):272–277.
142. Cai T, Wang G, Yang Y, Mu K, Zhang J, Jiang Y, et al. Association between Polymorphisms of IL-23/IL-17 Pathway and Clinical Phenotypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Iranian Journal of Immunology*. 1 de Junho de 2022;19(2):139–149.
143. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinologia y Nutricion*. 1 de Outubro de 2016;63(8):421-429.
144. Milo T, Korem Kohanim Y, Toledano Y, Alon U. Autoimmune thyroid diseases as a cost of physiological autoimmune surveillance. *Trends Immunology*. 1 de Maio de 2023;44(5):365–371.
145. Cela J. Pathophysiology of Hashimoto's Thyroiditis and its Treatment. *Journal of Contemporary Medical Education*. 2022;12(10).
146. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;33(6):101367.
147. Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta medica Indonesiana*. 2018;50(2)177-182.
148. Prasek K, Płazińska MT, Królicki L. Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. General state of knowledge. *Nuclear Medicine Review*. 2015;18(2):110–116.
149. Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*. 30 de Março de 2022;132(3):16222
150. Wilson S, Steam L, Bruehlman R. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *American family physician*. 15 de Maio de 2021;103(10):605–613.

151. Malandrini S, Trimboli P, Guzzaloni G, Virili C, Lucchini B. What about TSH and Anti-Thyroid Antibodies in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Celiac Disease Using a Gluten-Free Diet? A Systematic Review. *Nutrients*. 12 de Abril de 2022;14(8):1681.
152. Pobłocki J, Pańka T, Szczuko M, Telesiński A, Syrenicz A. Whether a gluten-free diet should be recommended in chronic autoimmune thyroiditis or not?—a 12-month follow-up. *Journal of Clinical Medicine*. 1 de Agosto de 2021;10(15):3240.
153. Piticchio T, Frasca F, Malandrino P, Trimboli P, Carrubba N, Tumminia A, et al. Effect of gluten-free diet on autoimmune thyroiditis progression in patients with no symptoms or histology of celiac disease: a meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 24 de Julho de 2023; 14:1200372.
154. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. Julho de 2011;55(1):171–182.
155. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *Journal of Hepatology*. 2015;62(1):100–111.
156. Najafi M, Sadjadei N, Eftekhari K, Khodadad A, Motamed F, Fallahi GH, et al. Prevalence of Celiac Disease in Children with Autoimmune Hepatitis and vice versa. *Iran J Pediatr*. 24 de Dezembro de 2014;24(6):723–728
157. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, Zamani F, Khalilipour E, Khatibian M, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: A cross-sectional study and a systematic review. *Digestive and Liver Disease*. 1 de Setembro de 2010;42(9):620–623.
158. Zachou K, Arvaniti P, Lyberopoulou A, Dalekos GN. Impact of genetic and environmental factors on autoimmune hepatitis. *Journal of Translational Autoimmunity*. 1 de Janeiro de 2021;4:100125.
159. Lammert C, Chalasani SN, Atkinson EJ, McCauley BM, Lazaridis KN. Environmental risk factors are associated with autoimmune hepatitis. *Liver International*. 1 de Outubro de 2021;41(10):2396–2403.
160. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of autoimmune hepatitis—Cellular and molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 1 de Dezembro de 2021;22(24):13578.
161. Lapiere P, Alvarez F. Type 2 autoimmune hepatitis: Genetic susceptibility. *Frontiers in Immunology*. 29 de Setembro de 2022;13:1025343.
162. Ellinghaus D. How genetic risk contributes to autoimmune liver disease. *Seminars in Immunopathology* 2022;44(4):397–410.
163. Ahuja N, Singh J, Minz RW, Anand S, Das A, Taneja S. HLA and Non-HLA gene polymorphisms in autoimmune hepatitis patients of North Indian adults. *Front Immunol*. 18 de Janeiro de 2023;13:984083.
164. Serrano NC, Millan P, Páez MC. Non-HLA associations with autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. Março de 2006;5(3):209–214.
165. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Journal of Immunology Research*. 2019; 9437043.
166. Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac disease and liver disorders: From putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients*. 12 de Julho de 2018;10(7):892.
167. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, Cazzagon N, Grillo F, Baciocchi F, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica*. 1 de Junho de 2021;113(3):185–193.

168. Krawitt EL. Clinical features and management of autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(21):3301–3305.
169. Lucey MR, Vierling JM. Clinical presentation and natural history of autoimmune hepatitis. *Clinical Liver Disease*. Janeiro de 2014;3(1):9–11.
170. Mercado LA, Gil-Lopez F, Chirila RM, Harnois DM. Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *Diagnostics*. 1 de Fevereiro de 2024;14(4):382.
171. Yadav V, Irfan R, Safdar S, Sunkara V, Ekhtor C, Pendyala PR, et al. Advances in Understanding and Managing Autoimmune Hepatitis: A Narrative Review. *Cureus*. 23 de Agosto de 2023; 15(8):43973.
172. Sierra R, Marenco-Flores A, Alsaqa M, Barba R, Cuellar-Lobo M, Barberan C, et al. Autoimmune Hepatitis Management: Recent Advances and Future Prospects. *Livers*. 1 de Junho de 2024;4(2):240–252.
173. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2020;27(1):58–69.
174. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.
175. Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World Journal of Gastroenterology*. 7 de Setembro de 2017;23(33):6030–6048.
176. Lee Wong L, Fisher HF, Stocken DD, Rice S, Khanna A, Heneghan MA, et al. The Impact of Autoimmune Hepatitis and Its Treatment on Health Utility. *Hepatology*. 2018;68(4):1487–1497.
177. Arizaga G, Castiella A, Zubiaurre L, Zapata E. Autoimmune hepatitis and coeliac disease. Simultaneous onset of both diseases. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. Junho de 2019;42(6):391–392.
178. Iqbal U, Chaudhary A, Karim MA, Siddiqui MA, Anwar H, Merrell N. Association of autoimmune hepatitis and celiac disease: Role of gluten-free diet in reversing liver dysfunction. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 1 de Abril de 2017;5(2):1–3.
179. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122(4):881–888.