

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Nutrição**

**Fernanda Marques Rodrigues**

**DOENÇA CELÍACA REFRACTÁRIA: UMA REVISÃO ABRANGENTE E ATUAL**

**São Paulo**  
**2023**

**Fernanda Marques Rodrigues**

**DOENÇA CELÍACA REFRATÁRIA: UMA REVISÃO ABRANGENTE E ATUAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Priscila Sala Kosal, como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista.

**São Paulo**

**2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Rodrigues, Fernanda Marques

Doença celíaca refratária: uma revisão abrangente e atual / Fernanda Marques Rodrigues. --  
São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

50 p.

Orientação de Priscila Sala Kobal.

Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição (Graduação),  
Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Deficiências nutricionais 2. Doença celíaca 3. Nutrientes 4.  
Recuperação nutricional 5. Tratamento farmacológico I. Kobal,  
Priscila Sala II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 615.854

**Fernanda Marques Rodrigues**

**DOENÇA CELÍACA REFRATÁRIA: UMA REVISÃO ABRANGENTE E ATUAL**

---

**Professor Orientador (Priscila Sala Kobal)**

---

**Professor Examinador (Fernanda Ferreira Correa)**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu marido, companheiro, amigo, parceiro, Wanderley Chan, o primeiro, principal e incondicional incentivador e apoiador da minha empreitada na Nutrição e que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos desta caminhada.

Ao Corpo Docente da Universidade São Judas Tadeu, onde iniciei minha trajetória, por concretizar o meu interesse profundo e genuíno pela Nutrição... Agradecimento especial aos docentes Aline R. Teixeira, Carlos A. Falconi, Luciana Rossi e Mike Y. Hamasaki.

Ao Corpo Docente do Centro Universitário São Camilo, onde fui tão gentilmente recebida e pude seguir com minha jornada, por contribuir para a transformação do interesse em paixão... Agradecimento especial aos docentes Ana Paula de Q. Mello, Andrea F. G. Costa, Andrea Lorenzi, Cinthia Giaimo, Clara K. Freiberg, Fernanda F. Correa, Jurucê Borovac, Rosana T. Ferreira, Roseli E. Balchiunas, Marcus V. L. Dos Santos e Silvia de F. B. Nogueira e às coordenadoras de curso Mônica Galisa e Sandra Chemin.

À minha orientadora, Prof. Dra. Priscila Sala Kobal, por me aceitar como orientanda, me direcionar e motivar, sempre com tanta paciência e generosidade.

Ao meu grupo de estudos de Iniciação Científica, CETO USP, da Universidade de São Paulo, em especial à minha orientadora, Prof. Dra. Nágila R. T. Damasceno e aos colegas Júlia Galbiati de Souza, Glaucivan G. Gurgel, Ribanna A. M. Braga e Rosana A. M. S. Freitas, por me acolherem com tanto carinho, me abrindo as portas da área acadêmica e me ensinado com tanta sabedoria.

## RESUMO

**Introdução:** a doença celíaca (DC) é uma enteropatia crônica imunomediada do intestino delgado. É caracterizada por perfis sorológico e histológico específicos, impulsionados e sustentados pela ingestão de glúten por indivíduos geneticamente predispostos. O processo inflamatório leva à atrofia das vilosidades da mucosa do intestino delgado, causando má absorção de nutrientes. As manifestações clínicas incluem sintomas intestinais, extra-intestinais e de carências nutricionais. O diagnóstico de DC baseia-se em achados clínicos e histopatológicos do intestino delgado e detecção de autoanticorpos associados à doença. O tratamento dietético tende a ser suficiente e eficaz para promover a cicatrização da mucosa intestinal. A DC tem prevalência de 0,5-1% da população geral e vem crescendo em países ocidentais. A doença celíaca não responsiva (DCNR) se caracteriza pela atrofia das vilosidades intestinais diante da ineficácia do tratamento dietético estrito e, a persistência deste quadro por mais de 12 meses, identifica a doença celíaca refratária (DCR). A DCR apresenta alto risco de progressão para linfoma de células T associado à enteropatia (LTAE), que pode levar a uma sobrevida de 50% em 5 anos com terapias tradicionais. **Justificativa:** A DCR apresenta diagnóstico difícil, tratamento complexo e prognóstico crítico. O fator nutricional tem papel fundamental como gatilho e tratamento da doença. Desta forma, torna-se substancial esclarecer seu impacto na saúde e na qualidade de vida dos portadores de DCR, para a compreensão do papel, adjuvante ou principal, do enfoque nutricional no manejo terapêutico da doença. **Objetivo:** apresentar uma visão ampla e atual dos aspectos relacionados a DCR. **Metodologia:** revisão integrativa, com pesquisa realizada em 17 e 18 de julho de 2022, de artigos científicos de revisão, revisão sistemática, ensaios clínicos, meta-análises, ensaios controlados randomizados, livros e documentos, indexados nas bibliotecas virtuais SciELO, BVS e MEDLINE/PubMed, publicados entre 2012 e 2022, com os descritores, “doença celíaca refratária” e “doença celíaca” nos idiomas português, inglês e espanhol, valendo-se da técnica booleana “e” nos idiomas mencionados. **Resultados e discussão:** foram utilizados quinze estudos, sendo a maioria artigos de revisão que apresentaram visões amplas da DCR, descrevendo seus subtipos, etiologia, fisiopatologia, epidemiologia, sinais e sintomas, diagnóstico e tratamento. A DCR tem etiologia multifatorial, resultante da interação entre fatores ambientais - ingestão de glúten, genéticos e imunológicos. Sua fisiopatologia baseia-se na imunidade e a desnutrição é um sintoma crônico. A DCR é subdividida nos tipos I e II, com características imunofenotípicas distintas. O tratamento não se restringe a dieta sem glúten, sendo necessárias terapias farmacológicas. **Conclusão:** o diagnóstico de DCR requer o desenvolvimento de melhores ferramentas diagnósticas, dado que sua patogênese ainda é pouco esclarecida. Terapias adjuvantes têm sido propostas para além do tratamento dietético, mas apresentam resultados pouco satisfatórios. São necessários mais estudos clínicos para assegurar resultados que tragam avanços positivos no prognóstico da doença. Face a limitação qualitativa e quantitativa dos dados sobre o tratamento, é imprescindível o fomento de centros de informações de cooperação internacional para uma gestão ampla da doença.

**Palavras-chave:** doença celíaca; doença celíaca refratária.

## ABSTRACT

**Introduction:** celiac disease (CD) is a chronic immune-mediated enteropathy of the small intestine. It is characterized by specific serological and histological profiles, driven and sustained by gluten ingestion by genetically predisposed individuals. The inflammatory process leads to small intestine mucosa villous atrophy, causing nutrients malabsorption. Clinical manifestations include intestinal, extraintestinal and nutritional deficiency symptoms. The CD diagnosis is based on clinical and histopathological findings of the small intestine and detection of disease-associated autoantibodies. Dietary treatment tends to be sufficient and effective to promote intestinal mucosa healing. CD has a prevalence of 0,5-1% of the general population and has been growing in Western countries. Non-responsive celiac disease (NRCD) is characterized by intestinal villous atrophy due to the strict dietary treatment ineffectiveness and, the persistence of this condition for more than 12 months, identifies refractory celiac disease (RCD). RCD carries a high risk of progression to enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL), which can lead to a 50% 5-year survival with standard therapies. **Justification:** RCD presents difficult diagnosis, complex treatment and critical prognosis. The nutritional factor plays a fundamental role in triggering and treating the disease. Thus, it becomes essential to clarify its impact on the health and quality of life of patients with RCD, in order to understand the role, adjuvant or main, of the nutritional approach in the disease therapeutic management. **Objective:** to present a broad and current view of RCD related aspects. **Methodology:** integrative review with research carried out on July 17 and 18, 2022 of scientific articles indexed in the virtual libraries SciELO, BVS and MEDLINE/PubMed, published between 2012 and 2022, with the descriptors, “refractory celiac disease” and “disease celiac” in Portuguese, English and Spanish, using the Boolean technique “and” in the mentioned languages. **Results and discussion:** fifteen studies were selected, most of which were review articles that presented broad views of RCD, describing its subtypes, etiology, pathophysiology, epidemiology, signs and symptoms, diagnosis and treatment. RCD has a multifactorial etiology, resulting from the interaction between environmental factors - gluten ingestion, genetics and immunology. Its pathophysiology is based on immunity and malnutrition is a characteristic symptom. RCD is subdivided into types I and II, with distinct immunophenotypic characteristics. Treatment is not restricted to a gluten-free diet. Pharmacological therapies are needed. **Conclusion:** the diagnosis of RCD requires the development of better diagnostic tools, since its pathogenesis is still unclear. Adjuvant therapies have been proposed in addition to dietary treatment, but have shown ineffective results. More clinical studies are needed to ensure results that bring positive advances in the disease prognosis. Due to the qualitative and quantitative data on treatment, it is essential to promote international cooperation information centers for a wide disease management.

**Keywords:** celiac disease; refractory celiac disease.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Passo a passo da metodologia da RI .....	17
Figura 2 – Vilosidades intestinais na DC .....	25
Figura 3 – Resumo da interação do glúten com a mucosa intestinal e mecanismos imunológicos da DC .....	26
Figura 4 – Mecanismos de ativação e transformação maligna de linfócitos intraepiteliais na doença celíaca e na doença celíaca refratária tipo II.....	28
Figura 5 – Manifestações da Doença Celíaca .....	29
Figura 6 – Algoritmo para investigação de pacientes celíacos com sintomas persistentes .....	33



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Apresentação da síntese de artigos incluídos na RIL.....	18
---	----

## LISTA DE SIGLAS

- Anti-DPG IgA Anticorpo anti peptídeo de gliadina deaminado
- Anti-tTG Anticorpos contra a Transglutaminase Tecidual, IgA
- APCs Sigla inglesa de *Antigen Presenting Cells* para células apresentadoras de antígenos profissionais
- Células NK Células *Natural Killer*
- DC Doença celíaca
- DCNR Doença celíaca não-responsiva
- DCR Doença Celíaca Refratária
- DCR I Doença celíaca refratária tipo I
- DCR II Doença celíaca refratária tipo II
- DGP Gliadina deaminada
- DSG Dieta sem glúten
- EATL Sigla inglesa de *enteropathy-associated T-cell lymphoma*
- HLA Sigla inglesa de *Human Leukocyte Antigen* para Antígenos leucocitários humanos
- IEL Sigla inglesa de *intraepithelial lymphocytes* para Linfócitos intra-epiteliais
- IFN- $\gamma$  Interferon  $\gamma$
- IgA Imunoglobulina do isótipo A
- IL Interleucina
- IL-10 Interleucina 10
- IL-15 Interleucina 15
- IL-2 Interleucina 2
- IL-21 Interleucina 21
- LIE Linfócitos intra-epiteliais
- LTAE Linfoma de células T associado a enteropatia
- NKRs Sigla inglesa de *natural killer receptors* para receptores *Natural Killer*
- RNA Ácido ribonucleico
- SGNC Sensibilidade ao glúten não-celíaca

SIBO Sigla inglesa de *Small intestinal bacterial overgrowth* para supercrescimento bacteriano do intestino delgado

SNP Sigla inglesa de *single nucleotide polymorphism* para polimorfismos de nucleotídeo único

TCMS Transplante de células-mesenquimais

TCR Receptor expresso pelos linfócitos T

TCTH Transplante de células-tronco hematopoéticas

TCTM Transplante de células-tronco hematopoéticas mesenquimais

T-IELs Sigla inglesa de *T-intraepithelial lymphocytes* para Linfócitos T- intra-epiteliais

TJ Sigla inglesa para *Tight Junction*

tTG Transglutaminase Tecidual

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>17</b>
4.1	SUBTIPOS DA DCR e ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	20
4.1.1	<b>Subtipos da DCR</b> .....	<b>20</b>
4.1.2	<b>Aspectos epidemiológicos</b> .....	<b>20</b>
4.2	ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA DC.....	22
4.2.1	<b>Glúten</b> .....	<b>22</b>
4.2.2	<b>Genética</b> .....	<b>23</b>
4.2.3	<b>Resposta imune</b> .....	<b>24</b>
4.3	APRESENTAÇÃO CLÍNICA .....	28
4.4	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DC E DCR .....	30
4.4.1	<b>Dieta sem glúten e Dieta sem glúten isenta de contaminação</b> .....	<b>34</b>
4.4.2	<b>Anti-inflamatórios</b> .....	<b>37</b>
4.4.3	<b>Quimioterapia</b> .....	<b>38</b>
4.4.4	<b>Transplante de células tronco hemopoéticas (TCTH)</b> .....	<b>39</b>
4.4.5	<b>Citocinas/intereuquinas</b> .....	<b>40</b>
4.4.6	<b>Quimocina/Citocina/Bloqueadores de Receptores/Anticorpos Monoclonais</b> .....	<b>40</b>
4.4.7	<b>Bloqueadores de CD/anticorpos monoclonais</b> .....	<b>41</b>
4.5	ESTUDOS RECENTES EM DCR.....	42
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>48</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é definida como uma enteropatia crônica imunomediada do intestino delgado, caracterizada por perfis sorológicos e histológicos específicos, impulsionados e sustentados pela ingestão de glúten por indivíduos geneticamente predispostos, portadores dos alelos HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 (gene HLA - *human leukocyte antigens* - antígeno leucocitário humano), sendo que a expressão dessas moléculas é necessária, mas não suficiente para o desenvolvimento da doença. O processo inflamatório mediado pelas células T leva à atrofia das vilosidades da mucosa do intestino delgado, causando má absorção de nutrientes (CAIO et al., 2019; MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019).

Hoje a DC é reconhecida como uma doença autoimune sistêmica que pode se desenvolver em qualquer idade, e que tem demonstrado crescente abrangência, além de estar frequentemente associada à uma morbidade variável e não específica e ao aparecimento de complicações, resultantes de carências nutricionais, incluindo doenças malignas do trato gastrointestinal, razões pelas quais vêm sendo considerada um problema de saúde pública mundial (ARAÚJO et al., 2010; LEONARD; CURETON; FASANO, 2017).

A apresentação clínica dos pacientes com DC é variável e pode incluir sintomas de manifestações intestinais (diarreia, dor abdominal), extra-intestinais (fadiga, mal-estar) e de síndrome de má absorção (deficiências nutricionais diversas, anemia, osteoporose, artralgia, desnutrição grave e perda de peso), embora os sinais clínicos também possam ser sucintos ou até mesmo ausentes (MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019; WIERDSMA et al., 2016).

O diagnóstico de DC é baseado em um conjunto de achados clínicos, achados histopatológicos anormais do intestino delgado e detecção de autoanticorpos circulantes associados à DC. O tratamento da doença é, na maioria dos casos, essencialmente dietético, consistindo em uma dieta sem glúten (DSG), que costuma também se apresentar como eficaz, levando à cicatrização da mucosa intestinal e resolução dos sintomas. Todavia, alguns indivíduos experimentam sintomas gastrointestinais contínuos ou recorrentes, com atrofia das vilosidades, mesmo com a adesão estrita à DSG, e são considerados portadores de doença celíaca não

responsiva (DCNR) (SODERQUIST et al., 2021).

A cicatrização lenta ou incompleta da mucosa pode ser atribuída à ingestão acidental de glúten por uma proporção significativa de indivíduos com DCNR. No entanto, se a ingestão de glúten e outras etiologias associadas a DC forem excluídas, mas os sintomas persistentes tiverem duração maior que 12 meses, o paciente torna-se refratário e é considerado portador de doença celíaca refratária (DCR) (MALAMUT; CELLIER, 2015; SODERQUIST et al., 2021). Ou seja, a DCR é uma complicação rara da DC e é definida como a recorrência ou persistência de sintomas e sinais de má absorção, com atrofia vilositária intestinal contínua, por mais de 12 meses, apesar de uma estrita DSG (HUJOEL; MURRAY, 2020). Seu diagnóstico só deve ser feito após exclusão de outras doenças de dano intestinal persistente com atrofia de vilosidades e má absorção. Entretanto, apesar de rara, a DCR é grave pois tem alto risco de progressão para um linfoma de células T associado à enteropatia (LTAE) evidente (HUJOEL; MURRAY, 2020; MALAMUT; CELLIER, 2015; WOODWARD, 2016).

Considerando a dificuldade do diagnóstico da DCR, a complexidade do tratamento, a severidade do prognóstico, bem como a relevância do fator nutricional como, concomitantemente, parte do gatilho e do tratamento da doença, é substancial compreender sua magnitude e repercussões na saúde e na qualidade de vida dos portadores, para realizar se um enfoque nutricional assertivo tem o papel adjuvante ou principal no manejo terapêutico da doença.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Apresentar, por meio de revisão integrativa, uma visão ampla e atual dos aspectos relacionados a doença celíaca refratária (DCR).

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- (i) Descrever os subtipos da DCR e aspectos epidemiológicos;
- (ii) Compreender a etiologia e a fisiopatologia da DCR;
- (iii) Apresentar os sinais e sintomas clínicos da DC e da DCR;
- (iv) Descrever o diagnóstico e o tratamento da DCR;
- (v) Identificar os estudos mais recentes em DCR.

### 3 METODOLOGIA

Trata-se o presente trabalho de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) para conjugar informações de estudos sobre a DCR. Foram utilizadas seis etapas de pesquisa para elaboração da RIL, conforme Sousa et al. (2017): (i) identificação do tema e seleção da hipótese/questão de pesquisa; (ii) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou pesquisa de literatura; (iii) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização de estudos; (iv) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; (v) interpretação dos resultados e (iv) apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

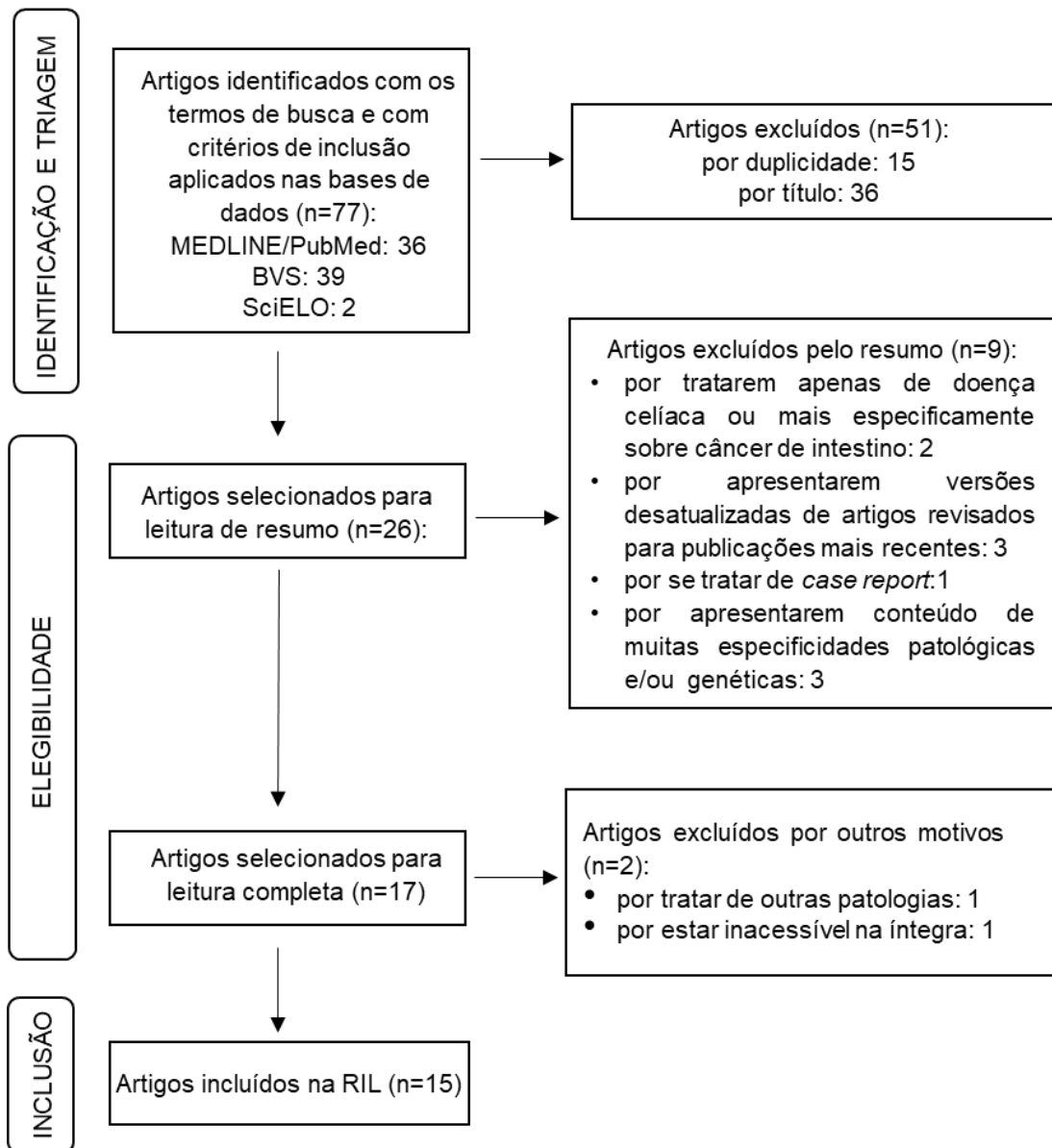
A pesquisa foi realizada nos dias 17 e 18 de julho de 2022. Utilizou-se diretrizes, documentos oficiais, revistas online e artigos científicos indexados nas bibliotecas virtuais *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na base de dados *National Library of Medicine* (MEDLINE/PubMed). Os descritores, consultados no DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde), utilizados foram “doença celíaca refratária” e “doença celíaca” nos idiomas português, inglês e espanhol, valendo-se da técnica booleana “e” nos idiomas mencionados. Foram considerados os seguintes critérios de elegibilidade para inclusão dos artigos na presente revisão: (i) estudos de revisão, revisão sistemática, ensaios clínicos, metanálises, ensaios controlados randomizados, livros e documentos que abordassem a DCR de forma ampla e/ou detalhada; (ii) idiomas espanhol/inglês/português; (iii) publicações entre os anos de 2012 e 2022; (iv) publicações com resumos e texto inteiros disponíveis nas bases selecionadas. Como critérios de exclusão, foram excluídos (i) artigos repetidos em mais de uma das bases selecionadas; (ii) estudos que tratassem exclusivamente de outros tipos de DC e doenças relacionadas ao glúten, (iii) estudos que não atendessem aos critérios de inclusão.



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca realizada (Figura 1) foram encontrados 77 trabalhos, dos quais, 15 foram utilizados nesta revisão, conforme quadro 1 abaixo, sendo que, 04 foram publicações do ano de 2016 (26,4%), seguidos por 03 (19,8%) publicados em 2019, 02 (13,2%) publicados em cada um dos anos de 2013 e 2021 e 01 estudo publicado em cada um dos anos de 2014, 2015, 2017 e 2020 (6,6%). Tais estudos serão discutidos no item 4.5.

**Figura 1 - Passo a passo da metodologia da revisão integrativa da literatura**



Fonte: Adaptado do fluxograma PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021).

**Quadro 1 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na RIL**

<b>Título/Revista</b>	<b>Autoria/Ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia / tipo de estudo</b>
Doença celíaca refratária. Arquivos de Medicina.	CUNHA; CARNEIRO; AMIL, 2013.	Apresentar os aspectos relacionados à patogênese, diagnóstico, classificação, prognóstico e tratamento da DCR.	Estudo de revisão
ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. American Journal of Gastroenterology.	RUBIO-TAPIA et al., 2013;	Diretriz que aborda o diagnóstico, tratamento e manejo geral de pacientes com DC, incluindo abordagem para a avaliação da DCNR.	Estudo de revisão - Guideline
Hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant gastrointestinal diseases. World Journal of Gastroenterology.	AL-TOMA et al., 2014.	Demonstrar como o Transplante de células-tronco hematopoéticas TCTH e/ou TCTM têm sido bem sucedido como tratamento de doenças gastrointestinais, dentre elas, a DCR II.	Estudo de revisão
Refractory celiac disease: Epidemiology and clinical manifestations. Digestive Diseases.	MALAMUT; CELLIER, 2015.	Descrever os diferentes tipos de DCR, propondo diretrizes diagnósticas e terapêuticas para o manejo clínico.	Estudo de revisão
Current and novel therapeutic strategies in celiac disease. Expert Review of Clinical Pharmacology.	KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016	Extrair artigos focados em pesquisas patofisiológicas e novas terapêuticas para a DC, adjuvantes a DSG.	Estudo de revisão
Refractory celiac disease. Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.	RISHI; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2016	Revisar as características da DCR, abrangendo seus aspectos patogênicos, clínicos, diagnósticos e estratégias terapêuticas.	Estudo de revisão
Refractory celiac disease and LTAE patients show severe malnutrition and malabsorption at diagnosis. Clinical Nutrition.	WIERDSMA et al., 2016	Avaliar o estado nutricional e a capacidade de absorção intestinal de pacientes com DCR II e LTAE, em comparação com dados de pacientes recém-diagnosticados com DC.	Estudo transversal observacional
Improving outcomes of refractory celiac disease – Current and emerging treatment strategies. Clinical and Experimental Gastroenterology.	WOODWARD, 2016.	Contextualizar a DCR e demonstrar as estratégias de tratamento atuais e emergentes.	Estudo de revisão

<b>Título/Revista</b>	<b>Autoria/Ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia / tipo de estudo</b>
Indications and use of the gluten contamination elimination diet for patients with non-responsive celiac disease. <i>Nutrients</i> , 2017. v. 9, n. 10.	LEONARD; CURETON; FASANO, 2017.	Propor uma abordagem para avaliar pacientes com DC com sintomas persistentes, sorologia persistentemente elevada e/ou atrofia vilositária persistente apesar de uma DSG.	Estudo de revisão
Celiac disease: A comprehensive current review. <i>BMC Medicine</i> , 2019. v. 17, n. 1, p. 1–20.	CAIO et al., 2019.	Apresentar uma avaliação sobre vários aspectos que caracterizam a DC, entre eles, epidemiologia, patofisiologia, diagnóstico, classificação e tratamento.	Estudo de revisão
Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. <i>F1000Research</i> .	MALAMUT; CORDING; CERF- BENSUSSAN, 2019.	Definir DC e DCR, apresentando suas características diferenças clínicas, diagnósticas, epidemiológicas, fisiopatológicas e terapêuticas.	Estudo de revisão
Celiac Disease. <i>GeneReviews®</i> .	TAYLOR et al., 2019.	Descrever características clínicas da DC; diagnóstico; manejo; tipos e terapias aplicáveis.	Estudo de revisão
Refractory Celiac Disease. <i>Current Gastroenterology Reports</i> .	HUJOEL; MURRAY, 2020.	Revisar a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, manejo e prognóstico da DCR.	Estudo de revisão
Immunophenotypic Spectrum and Genomic Landscape of Refractory Celiac Disease Type II. <i>American Journal of Surgical Pathology</i> .	SODERQUIST et al., 2021.	Buscar informações via análises imunofenotípicas, de sequenciamento rearranjos cromossômicos de 11 casos de DCR II.	Ensaio clínico (Multicenter Study)
Cellular and molecular bases of refractory celiac disease. <i>International Review of Cell and Molecular Biology</i> .	SODERQUIST; BHAGAT, 2021.	Descrever a compreensão atual dos fatores ambientais, imunológicos e genéticos associados ao desenvolvimento de DCR e apresentar considerações diagnósticas e terapêuticas.	Estudo de revisão

Abreviações: DCR: doença celíaca refratária; DC: doença celíaca; DCNR: doença celíaca não responsiva; TCTH: Transplante de células-tronco hematopoéticas; TCTM: Transplante de células-tronco hematopoéticas mesenquimais; DSG: dieta sem glúten; DCR: doença celíaca refratária; DCR II: doença celíaca refratária tipo II; LTAE: linfoma de células T associado a enteropatia.

## 4.1 SUBTIPOS DA DCR e ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

### 4.1.1 Subtipos da DCR

A DCR é dividida em dois subtipos que podem ser distinguidos clinicamente, histologicamente e molecularmente. É fundamental a distinção entre esses tipos, pois as opções de tratamento e o prognóstico diferem significativamente. Pacientes com DCR tipo I (imunofenótipo normal), ou DCR I, geralmente respondem a uma DSG continuada, somada a um suporte nutricional e ao uso de agentes terapêuticos adequados como corticosteróides. Em contraste, a DCR tipo II (imunofenótipo aberrante), ou DCR II, marcada pela presença de uma população de células T clonais aberrantes, está associada a mau prognóstico e tem sido referida como pré-linfoma e até linfoma de baixo grau devido ao risco de transformação em LTAE, não apresentando boa resposta clínica ao mesmo tratamento dado à DCR I (RISHI; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2016).

### 4.1.2 Aspectos epidemiológicos

A DC é uma das doenças autoimunes mais comuns, com uma prevalência relatada de 0,5-1% da população geral adulta (confirmada por triagem sorológica e biópsia duodenal), com exceção de áreas em que a população apresenta baixa predisposição genética à DC e baixo consumo de glúten (como, por exemplo, África Subsaariana e Japão). Estudos ainda mostraram que a maioria dos casos de DC permanece não detectada na ausência de triagem sorológica devido a sintomas heterogêneos e/ou baixa consciência da doença. Além disso, a prevalência da DC vem aumentando nos países ocidentais e também é maior em parentes de primeiro grau (10-15%) e em outros grupos de risco, como pacientes portadores de síndrome de Down, diabetes tipo 1 ou deficiência de Imunoglobulina do isótipo A (IgA) (CAIO et al., 2019).

O início da DC pode ocorrer em qualquer idade após o desmame. Para adultos, a idade de pico do diagnóstico é entre 30 e 50 anos. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 11 anos. O relação mulher-homem de DC diagnosticada

é relatada como sendo de 3:1 (TAYLOR et al., 2019).

Dados sobre a prevalência de DC no Brasil ainda são escassos e provavelmente não correspondem ao número real de casos, pois não há estudo multicêntrico para sua determinação, embora existem pesquisas realizadas em vários municípios, nas últimas duas décadas, que permite ter um panorama parcial dessa prevalência (ARAÚJO et al., 2010). A prevalência de DC no Brasil, comprovada por biópsia, conforme dados extraídos de oito estudos realizados entre os anos de 2000 e 2019, em São Paulo, Pernambuco, Paraná e Distrito Federal, oscila entre 0,15 a 1,94%. Todavia, existe uma variabilidade nos testes usados para o diagnóstico bem como na população estudada (crianças, adolescentes, adultos, sintomáticos e assintomáticos) (BASTOS, 2016).

Relativamente a DCR, embora ela seja rara, a prevalência e a incidência mundiais são desconhecidas e grande parte da literatura sobre o tema é extraída de centros terciários internacionais, introduzindo viés nas estimativas. Estudos de centros especializados descreveram a prevalência de DCR em 1,5 a 10% entre os portadores de DC e 8-23% entre aqueles com DCNR. No entanto, estudos populacionais relatam uma prevalência muito menor de DCR, qual seja, 0,31 a 0,38% entre os celíacos e 0,002% na população geral. Além disso, desde o ano de 2000, parece que o número de casos de DCR vem diminuindo, talvez devido a uma maior conscientização sobre a DC (HUJOEL; MURRAY, 2020; SODERQUIST et al., 2021).

A DCR é mais frequentemente diagnosticada em indivíduos mais velhos, geralmente após os 50 anos, embora pacientes mais jovens tenham sido documentados. O DCR I é mais comum do que a DCR II, representando 75% de todos os casos de DCR, e as mulheres são mais comumente afetadas em ambos os tipos (80% em DCR I, 60% em DCR II). A progressão de DCR I para DCR II é incomum (SODERQUIST et al., 2021).

## 4.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA DC

A DC tem etiologia multifatorial, resultante da interação entre fatores ambientais (nomeadamente o glúten), fatores genéticos e fatores imunológicos. A fisiopatologia da DC baseia-se na imunidade (CAIO et al., 2019; TAYLOR et al., 2019).

### 4.2.1 Glúten

A DC é uma enteropatia crônica do intestino delgado, imunomediada, precipitada pela exposição ao glúten da dieta em indivíduos geneticamente predispostos. Os grãos contendo glúten, particularmente a espécie de trigo comum (*Triticum aestivum* L.), são alimentos essenciais, cultivados, comercializados e consumidos em todo o mundo. Devido à sua importância e graças à sua capacidade de crescer em diferentes áreas climáticas, os cereais de trigo estiveram entre as primeiras culturas a serem cultivadas e sua importância aumentou significativamente ao longo do tempo. O trigo é frequentemente usado para descrever muitas outras espécies e genótipos de trigo cultivados (ASRI et al., 2021; BIESIEKIERSKI, 2017; KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016).

O glúten é a mistura viscoelástica obtida pela mistura de farinhas de trigo comum, cevada ou centeio, com água, submetida a movimento mecânico, usada para fazer pães e massas. Em geral, as proteínas do trigo são divididas em categorias solúveis e insolúveis em água/sal, das quais gliadinas (responsáveis pela extensibilidade e natureza viscosa da massa) e gluteninas (responsáveis pela elasticidade e resistência da massa) são componentes insolúveis. Devido a grande quantidade de resíduos dos aminoácidos prolina e glutamina no glúten, as proteínas gliadinas e gluteninas, assim como as secalinas no centeio e as hordeínas na cevada, foram categorizadas como prolaminas (ASRI et al., 2021; MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019).

A gliadina constitui a fração do glúten que é solúvel em álcool e que contém a maior parte dos componentes tóxicos para a mucosa intestinal. A mistura complexa de prolaminas do glúten exibe sequências repetidas ricas em prolina e glutamina que são digeridas de forma incompleta por proteases digestivas no lúmen intestinal. Os

peptídeos liberados do glúten podem atingir o tecido subepitelial do intestino e se ligar a moléculas HLA-DQ2 na superfície das células apresentadoras de antígenos intestinais, causando uma resposta imune em indivíduos com susceptibilidade genética. A abundância e a localização dos resíduos de prolina são apontadas como uma das razões para esta resistência à degradação proteolítica da gliadina pelas proteases digestivas gástricas, pancreáticas e intestinais. A dose cumulativa de exposição ao glúten tem sido associada ao desenvolvimento da DC e, por conseguinte, da DCR (CUNHA; CARNEIRO; AMIL, 2013; KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016; MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019).

#### 4.2.2 Genética

A DC tem um forte componente hereditário, tanto que a existência de fatores genéticos é comprovada pela prevalência aumentada (13%) em familiares de primeiro grau e pela alta concordância da doença entre gêmeos monozigóticos (75-80%). Contudo, o fenótipo da DC varia por razões ainda não completamente compreendidas. A maioria dos portadores de DC carrega os alelos de risco HLA-DQ2.5 (DQA1\*0501, DQB1\*0201) ou HLA-DQ8 (DQA1\*0301, DQB1\*0302), responsáveis em codificar as proteínas DQ2 e DQ8, os quais representam 35% do risco hereditário de DC. Parte menor dos pacientes abriga os alelos HLA-DQ2.2 (DQA1\*0201, DQB1\*0201) ou HLA-DQ7.5 (DQA1\*0505, DQB1\*0301). Todavia, esses alelos e suas expressões, apesar de necessários, são insuficientes para a patogênese da DC, pois apenas cerca de 2% dos indivíduos que os possuem desenvolvem a doença, corroborando com o já dito anteriormente. Ademais, estes alelos estão também presentes em indivíduos que não apresentam DC, bem como vários genes não relacionados com o gene HLA (*human leukocyte antigens* - antígeno leucocitário humano) os quais, embora identificados, não tiveram sua influência comprovada na DC (CUNHA; CARNEIRO; AMIL, 2013; SODERQUIST; BHAGAT, 2021).

Além disso, estudos de associação genômica ampla identificaram que mais de 40 *loci* não-HLA, juntos, contribuem para 15 a 20% da herdabilidade da DC. Muitos desses *loci* abrigam variantes de suscetibilidade, os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) adjacentes, envolvidos na sinalização de citocinas (como IL-2/IL-21) e ativação do receptor de células T (por exemplo, ICOS/CTLA4/CD28/CD80), ou em

genes que modulam cascatas de transdução de sinal a jusante (por exemplo, SOCS1/SH2B3/TNFAIP3).

Alguns SNPs também estão associados a alterações na expressão de RNAs não codificantes, que podem alterar a expressão de genes inflamatórios, entre outros. A relevância desses genes adicionais em conferir risco genético para DC é limitada, mas pode levar à descoberta de vias-chave potencialmente envolvidas na patogênese da doença (CAIO et al., 2019).

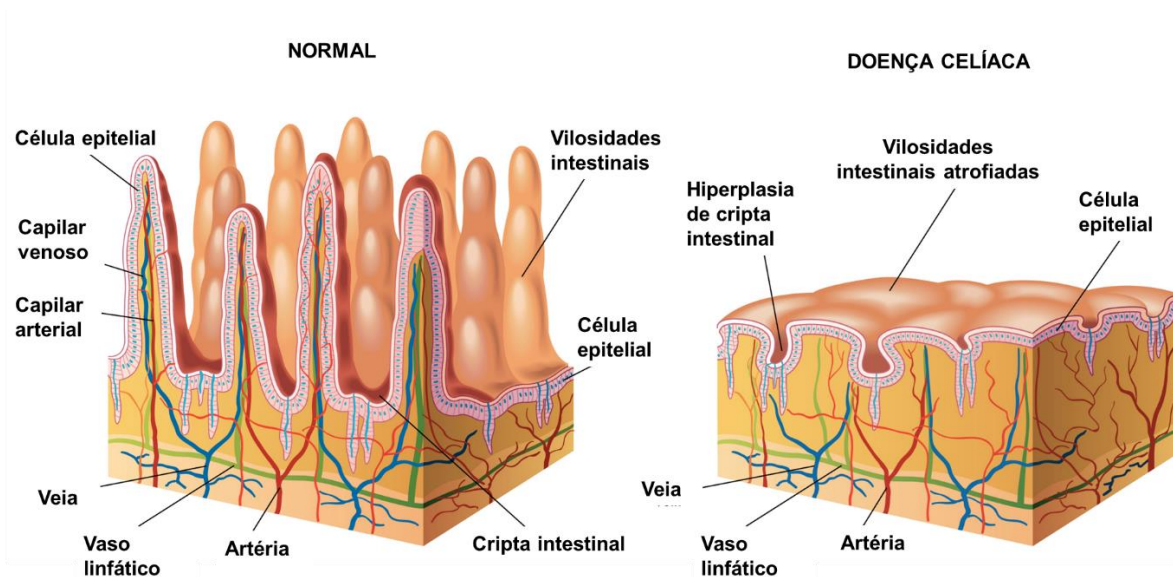
Até o momento, apenas alguns fatores genéticos foram especificamente ligados às DCR I ou II. Pacientes com DCR I e DCR II são mais propensos a serem homocigotos para HLA-DQ2.5 (26–40% e 44–67% dos casos, respectivamente), em comparação com aqueles com DC não complicada (21% dos casos). A homocigosidade deste alelo mostrou levar a um aumento no número e diversidade de epítopos de gliadina apresentados por células apresentadoras de antígenos profissionais (as APCs, do inglês *Antigen Presenting Cells*). No único estudo de associação genômica realizado até o momento, apenas um SNP (rs2041570) num único cromossomo (7p14.3) foi associado à progressão de DC para DCR II (SODERQUIST; BHAGAT, 2021).

#### **4.2.3 Resposta imune**

Nos pacientes celíacos, os peptídeos de glúten acessam a submucosa intestinal e sofrem desamidação e transamidação levando à ativação imune. A resposta imune às frações de gliadina (principalmente prolina e glutamina) promove uma reação inflamatória no intestino proximal, caracterizada por infiltração do epitélio e lâmina própria, por células inflamatórias crônicas e atrofia vilositária (Figura 2). Esta resposta é mediada pelo sistema imune inato e adquirido (CAIO et al., 2019; CUNHA; CARNEIRO; AMIL, 2013; KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016).



**Figura 2 – Vilosidades intestinais na DC**



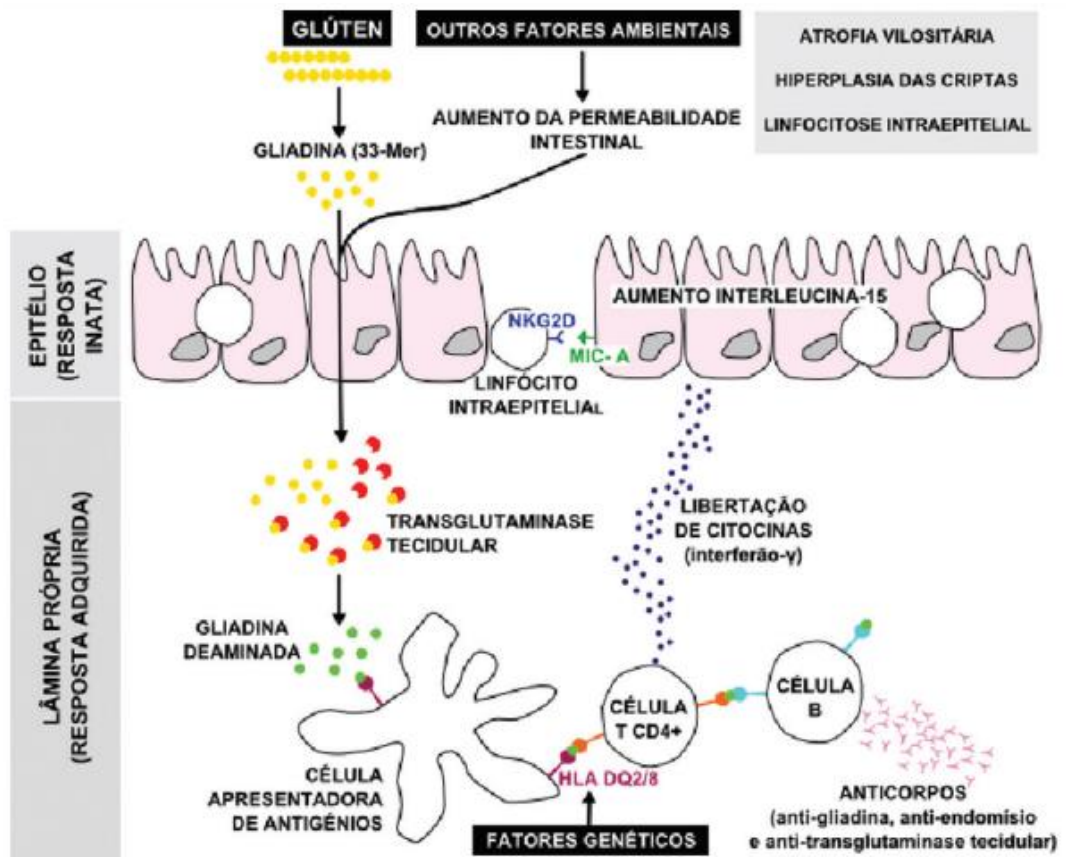
Fonte: Adaptado de OPAS, 2018.

A resposta adquirida ocorre inicialmente na lâmina própria, após a entrada dos peptídeos de gliadina, por aumento da permeabilidade da mucosa, e é mediada pelas células T CD4+ reativas à gliadina. As células T ligam-se às moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 apresentadoras de antígenos. Conseqüentemente, as células T produzem citocinas pró-inflamatórias, particularmente o Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), que, inclusive, encontra-se particularmente aumentado na DC não tratada e na DCR. A transglutaminase tecidual (tTG) é uma enzima que desamina os peptídeos de gliadina, aumentando, assim, a sua imunogenicidade. A cascata de reações inflamatórias condiciona a liberação de metaloproteinases, de inibidor tecidual das metaproteinases e de outros mediadores que lesam a mucosa intestinal, induzindo a hiperplasia das criptas, a atrofia vilositária e a ativação das células B que produzem anticorpos (CAIO et al., 2019; CUNHA; CARNEIRO; AMIL, 2013).

A resposta do sistema imune inato ocorre predominantemente no epitélio intestinal e é caracterizada por um aumento do sistema da Interleucina-15 (IL-15) nos enterócitos, que promove o incremento de linfócitos intraepiteliais que expressam o receptor NK-G2D (marcador de células *Natural Killer* - células NK). Uma vez ativadas, as células NK tornam-se citotóxicas e destroem os enterócitos que expressam a cadeia "A" do complexo maior de histocompatibilidade da classe I (MICA), um antígeno

da superfície das células epiteliais, induzido pela IL-15 (Figura 3) (CAIO et al., 2019; CUNHA; CARNEIRO; AMIL, 2013).

**Figura 3 - Resumo da interação do glúten com a mucosa intestinal e mecanismos imunológicos da DC**



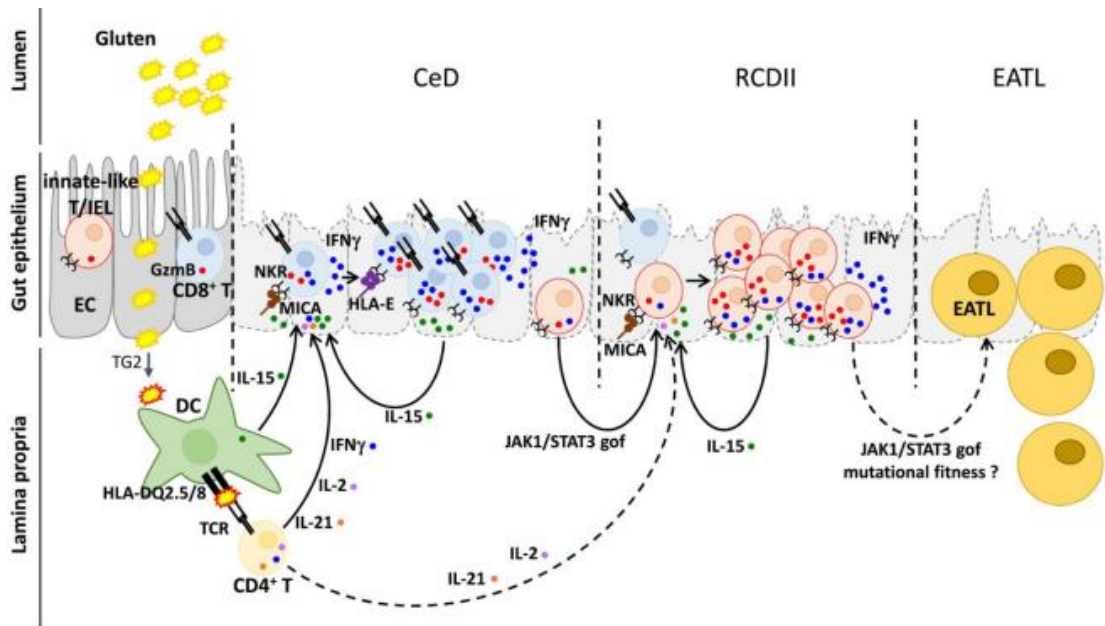
Fonte: CUNHA; CARNEIRO; AMIL, 2013.

Na DCR há uma expressão aumentada e incontrolada da IL-15, perpetuando a ativação dos linfócitos intraepiteliais, resultando na proliferação clonal dos linfócitos T e emissão de sinais anti-apoptóticos. No entanto, o número de células NK na DCR é inferior ao encontrado na DC com DSG e no LTAE. Com base nestas vidências, é provável que bloqueadores da IL-15 ou fármacos que promovam o aumento de células NK possam ser um potencial terapêutico (CAIO et al., 2019; CUNHA; CARNEIRO; AMIL, 2013).

Comparando DC e DCR II, temos que as células T CD4+ são ativadas por peptídeos de glúten modificados pela transglutaminase-2 (TG2) e carregadas em moléculas HLA-DQ2.5/DQ8 na superfície das células apresentadoras de antígeno. A ativação de células T CD4+ que abrigam receptores de células T cognatos (TCRs)

para peptídeos de glúten é provavelmente iniciada por células dendríticas (DCs) no tecido linfóide intestinal ou linfonodos mesentéricos. Células T CD4+ específicas para glúten podem então se instalar na lâmina própria do intestino. Após a reativação por peptídeos de glúten apresentados por DCs ou talvez por células plasmáticas, as últimas células secretam citocinas – interleucina-2 (IL-2), interleucina-21 (IL-21) e IFN- $\gamma$  – que podem cooperar com IL-15, produzida notavelmente por células epiteliais, para ativar linfócitos intra-epiteliais citotóxicos (LIEs) e licenciar a morte de enterócitos. Em DC não complicada, IL-2 e IL-21 cooperam com IL-15 para estimular IELs CD8+TCR $\gamma\delta$  + citotóxicos que expressam receptores *natural killer* (NKR). Em DCR II, mutações somáticas de ganho-de-função JAK1 ou STAT3, que conferem hiper-responsividade a IL-15, IL-2 e IL-21, permitem que um clone de linfócitos T - intra-epiteliais (T-IELs) do tipo inato superem progressivamente os T-IELs normais e invadam o epitélio. A sequência A relacionada ao polipeptídeo de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MICA), que é induzida por estresse, e HLA-E que é induzida por IFN- $\gamma$ , são dois ligantes de NKR que são regulados positivamente em células epiteliais em DC ativa e em DCR. Sua expressão promove a morte de enterócitos por T-IELs em DC, e por T-IELs do tipo inato maligno em DCR II. Durante sua expansão no epitélio intestinal, os IELs de DCR II podem adquirir mutações adicionais, que promovem sua transformação em linfoma de células T associado à enteropatia (LTAE). O LTAE é a complicação mais temida da DCR (Figura 4) (MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019).

**Figura 4 - Mecanismos de ativação e transformação maligna de linfócitos intraepiteliais na DC e DCR II**

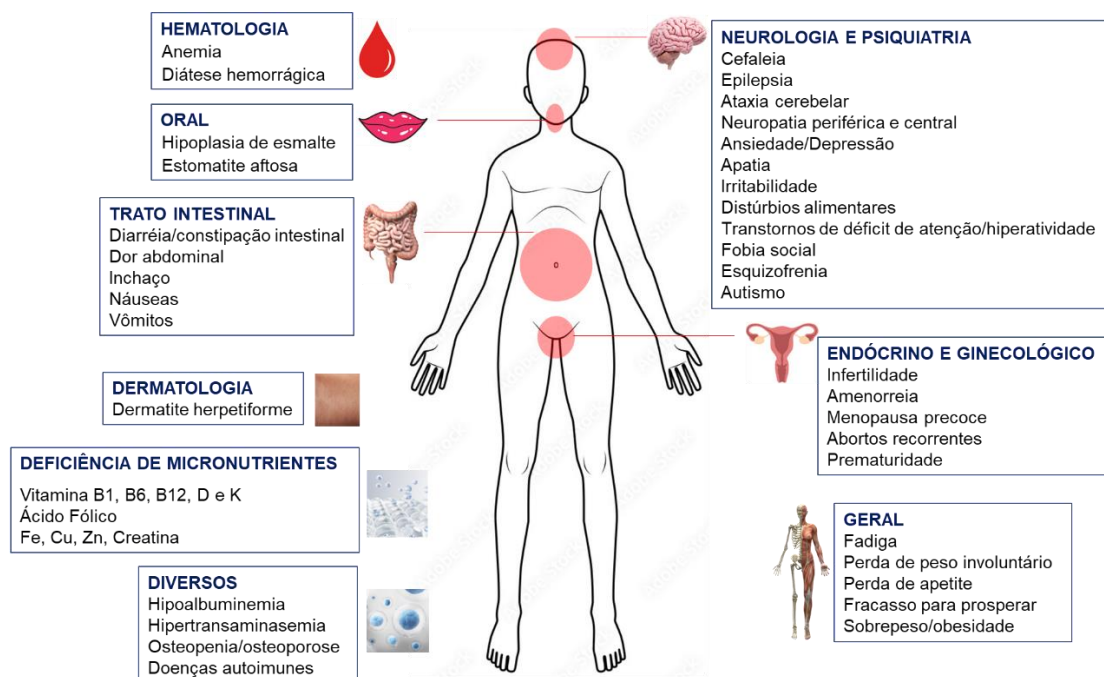


Fonte: MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019. Abreviações: CeD: celiac disease (doença celíaca); RCD II: *refractory celiac disease type 2* (doença celíaca refratária tipo 2); EATL: *enteropathy-associated T-cell lymphoma* (Linfoma de células T associado a enteropatia).

### 4.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

É notório que a apresentação clínica dos pacientes com DC é muito ampla e variável e pode incluir sintomas clássicos e não clássicos de má absorção, tanto intestinais como extra-intestinais (diarreia, dor abdominal, distensão abdominal, constipação, perda de peso, esteatorréia, fadiga, mal-estar, deficiências nutricionais, anemia, osteoporose, dores ósseas, artralgia, desnutrição grave, alteração de enzimas hepáticas, transtornos de ansiedade, cefaleia, erupções cutâneas, dentre outros) e até pacientes totalmente assintomáticos, descobertos por meio de triagem sorológica (Figura 5). Tudo isso porque a DC é uma das causas mais comuns de má absorção crônica. Esta situação é resultante de lesão no intestino delgado, que gera perda de área de superfície absorptiva, redução de enzimas digestivas e consequente absorção prejudicada de micronutrientes. Além disso, a inflamação exacerba os sintomas de má absorção, causando secreção líquida que pode resultar em diarreia. A falha na absorção adequada de calorias leva à perda de peso, e a má absorção resulta em dor abdominal e distensão abdominal. Esses são sintomas comuns associados à DC (RUBIO-TAPIA et al., 2013).

**Figura 5 – Manifestações da Doença Celíaca.**



Fonte: Adaptado de DOMSA et al., 2020.

Na DCR, por definição, ambos os tipos apresentam desnutrição, no entanto, isso é significativamente pior no DCR II.

A DCR I apresenta má absorção contínua ou recente semelhante à DC clássica não tratada, enquanto que a DCR II tem uma apresentação mais grave. A refratariedade primária é definida por sintomas persistentes apesar de uma DSG, enquanto a refratariedade secundária é definida por uma resolução inicial de sintomas com uma DSG, mas com recorrência posterior. A diarréia é o sintoma predominante da DCR, embora dor abdominal, perda de peso e sudorese noturna sejam vistos em ordem decrescente de frequência. Sintomas menos frequentes incluem: deficiências vitamínicas, anemia, fadiga e doenças autoimunes coexistentes. Hiperesplenismo e hipoalbuminemia também podem ser vislumbrados na DCR, ambos comum nos dois tipos, mas a segunda, mais agravado na DCR II, em função das grandes úlceras oriundas de jejunita ulcerativa, que também causam diarréia crônica grave e enteropatia por perda proteica (HUJOEL; MURRAY, 2020; MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019).

#### 4.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DC E DCR

O diagnóstico de DC ainda é um ponto controverso, eis que pode se apresentar com diferentes e diversos delineamentos, mas, em suma, é baseado em um conjunto de achados clínicos, histopatológicos anormais do intestino delgado e detecção de autoanticorpos circulantes associados à DC (SODERQUIST; BHAGAT, 2021; RUBIO-TAPIA et al., 2013).

A investigação da DC com testes sorológicos e biópsia (se necessário), deve anteceder a introdução do tratamento, quando o paciente está em uma dieta contendo glúten, para evitar resultados falso-negativos (RUBIO-TAPIA et al., 2013).

Os testes sorológicos são: (i) Anticorpo anti-endomísio, IgA, que detecta anticorpos contra a camada de tecido conjuntivo que cobre a camada muscular do intestino; (ii) Anti-tTG e Anti-tTG IgA, testes altamente específicos e sensíveis, preferencial para a detecção de DC em maiores de 2 anos e (iii) Anticorpo anti-peptídeo de gliadina deaminado, IgA, anti-DPG IgA, teste a ser combinado com o Anti-tTG IgA para detecção de DC em menores de 2 anos (RUBIO-TAPIA et al., 2013).

Idealmente, o diagnóstico deve se dar pela combinação da positividade de testes sorológicos (anti-tTG IgA ou combinado com anticorpo antipeptídeo de gliadina deaminada (DGP); IgA (anti-DPG IgA/IgG) para < 2 anos de idade) e de biópsia duodenal com alterações típicas (atrofia das vilosidades e aumento na quantidade de linfócitos intraepiteliais (LIEs). Todavia, a DC é frequentemente revelada pela triagem sorológica de indivíduos em risco, incluindo parentes de primeiro grau e pacientes com doenças autoimunes, principalmente diabetes tipo I ou tireoidite autoimune. Dependendo da histologia duodenal e da gravidade dos sintomas, a DC é definida como potencial, assintomática, sintomática, clássica, não clássica ou refratária (CAIO et al., 2019; MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019).

A primeira etapa diagnóstica consiste na detecção de IgA anti-transglutaminase-2 (TG2) sérica ou IgG anti-TG2, em caso de deficiência de IgA presente em até 3% dos pacientes com DC. Se a sorologia for positiva, biópsias duodenais são necessárias para confirmar o diagnóstico. Todavia, biópsias não são necessárias em crianças se as concentrações de anti-TG2 forem 10 vezes superiores ao valor normal em crianças que são HLA-DQ2.5 ou DQ8 e que também têm sorologia

positiva para IgA anti-endomísio. Já em adultos, biópsias de referência são aconselháveis, pois a atrofia das vilosidades pode persistir por um longo período (6 meses a 5 anos) em mais de 40% dos pacientes em DSG, e a falta de cicatrização da mucosa tem sido associada ao aumento do risco de complicações, notadamente fraturas ósseas e linfomas. Esses últimos dados levam à recomendação de acompanhamento anual por biópsia até a recuperação completa das vilosidades, mesmo em pacientes assintomáticos. A atrofia persistente das vilosidades intestinais deve induzir a verificação sobre a adesão à DSG e, em caso de adesão estrita, a excluir a DCR (MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019).

Em contraste com a DC, a DCR é quase sempre sintomática e suspeita-se do diagnóstico devido aos sintomas persistentes e à falta de recuperação histológica após a DSG. A classificação atual da DCR não integra totalmente o espectro de características clínicas, histopatológicas e imunofenotípicas do DCR. Os sintomas gastrointestinais são o único critério clínico de DCR. Portanto, um espectro mais amplo de sintomas clínicos precisa ser incorporado em futuros algoritmos de diagnóstico de DCR. Também importante notar que, embora a maioria dos pacientes com DCR apresente atrofia vilosa grave na biópsia do intestino delgado, um subconjunto pode apresentar atrofia vilosa leve ou ausente (SODERQUIST; BHAGAT, 2021).

A apresentação da DCR I é menos grave e geralmente imita a DC ativa. As úlceras jejunais estão ausentes ou são muito pequenas. Ao revelar grandes úlceras, a cápsula endoscópica pode ajudar a diferenciar DCR I e DCR II. O diagnóstico de DCR I requer sorologia celíaca negativa e confirmação de adesão estrita à DSG por um nutricionista. Recentemente, novos testes de urina e fezes que permitem a detecção quantitativa de peptídeos imunogênicos de gliadina logo após a ingestão de glúten podem ser usados para avaliar a adesão à dieta. O diagnóstico de DCR II é mais codificado, pois é baseado na demonstração de uma população clonal de LIEs com um fenótipo distinto (MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019).

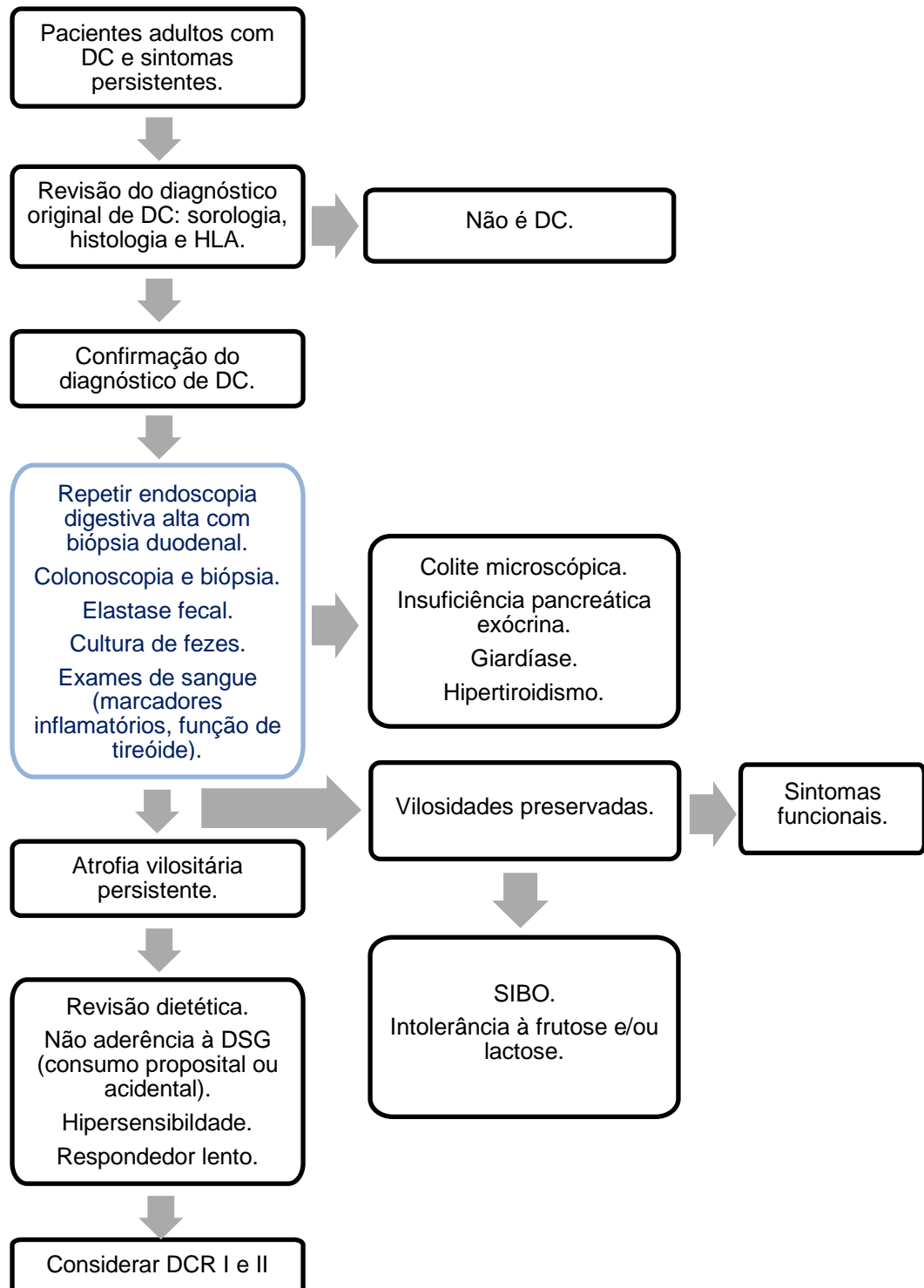
As várias causas de falta de resposta à DSG que precisam ser excluídas antes de um diagnóstico de DCR ser feito incluem contaminação por glúten, colite microscópica, síndrome do intestino irritável, supercrescimento bacteriano do intestino delgado, disfunção, intolerância à lactose, alergias alimentares, distúrbios de motilidade, entre outros. A imagem abaixo (Figura 6) mostra um algoritmo para



investigação de pacientes celíacos com sintomas persistentes. As investigações descritas em destaque podem ser planejadas durante a consulta inicial de acompanhamento em suspeita de DCNR para agilizar a identificação e o diagnóstico de DCR. Onde houver preocupação clínica clara de ingestão contínua de glúten, uma revisão dietética no início da via de investigação pode evitar exames desnecessários para alguns pacientes (PENNY et al., 2020; RISHI; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2016).



**Figura 6 – Algoritmo para investigação de pacientes celíacos com sintomas persistentes.**



Fonte: Adaptado de Penny et al., 2020<sup>1</sup>. Abreviações: DC: doença celíaca; HLA: *Human Leukocyte Antigen* (Antígenos leucocitários humanos); DSG: Dieta sem glúten; SIBO: supercrescimento bacteriano do intestino delgado; DCR I: doença celíaca refratária tipo I; DCR II: doença celíaca refratária tipo II.

Uma vez que todas as causas potenciais de não responsividade à DSG tenham sido descartadas ou efetivamente tratadas, então o DCR pode ser considerada, desde que as biópsias mostrem atrofia vilosa significativa e criptas hiperplásicas vistas em espécimes de biópsia devidamente orientados. O próximo passo envolve categorização de DCR com base no fenótipo de LIEs, pois pode ter significância prognóstica. Isso pode ser alcançado pela avaliação de ambos os testes fixos (imunohistoquímica, TCR rearranjo clonal por reação em cadeia da polimerase (PCR)) ou fresco (citometria de fluxo). Destes, a citometria de fluxo se mostrou o exame padrão ouro para avaliação de um caso de DCR (RISHI; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2016).

Por fim, pode-se considerar os testes genéticos como ferramenta auxiliar, e não rotineira, para exclusão do diagnóstico de DC, vez que tal diagnóstico é improvável se HLA-DQ2 e HLA-DQ8 estão ausentes. Desta forma, o teste de genotipagem deve ser aplicado para descartar a doença em situações clínicas selecionadas e específicas, como por exemplo: (i) pacientes com sorologia e histologia discrepantes, (ii) pacientes com síndrome de Down, (iii) avaliação de pacientes em DSG que não fizeram testes para DC antes do início da DSG, (iv) pacientes com suspeita de DCR com diagnóstico inicial questionável, (v) pacientes soronegativos com achados histológicos ambíguos no intestino delgado (RUBIO-TAPIA et al., 2013).

#### **4.4.1 Dieta sem glúten e Dieta sem glúten isenta de contaminação**

O tratamento da DC é, na maioria dos casos, essencialmente dietético, consistindo numa DSG, que costuma também, se apresentar como eficaz, levando à diminuição dos anticorpos sorológicos associados à doença, à cicatrização/recuperação da mucosa intestinal e à resolução dos sintomas (LEONARD; CURETON; FASANO, 2017; RUBIO-TAPIA et al., 2013).

Entretanto, embora a melhora inicial possa ocorrer, a manutenção da DSG rigorosa pode ser bem desafiadora para muitos pacientes, posto que, além de presente na maior parte de todas as culturas alimentares, o glúten está massivamente corrente de forma velada em diversos produtos alimentícios comerciais, na preparação e processamento de alimentos, bem como em produtos não-alimentícios como medicamentos e cosméticos. Essa presença “oculta” de glúten, inclusive, é a razão mais comum da DCNR, eis que os portadores de DCNR respondem

incompletamente à DSG. Esses pacientes podem ser incapazes de tolerar as pequenas quantidades de glúten (menos de 20 partes por milhão) que foram consideradas seguras para a maioria dos pacientes (LEONARD; CURETON; FASANO, 2017; RUBIO-TAPIA et al., 2013; TAYLOR et al., 2019).

A contaminação cruzada inadvertida é difícil de ser afastada e, assim, a ingestão não intencional torna-se inevitável. Considerando que uma pequena fatia de pão contém aproximadamente 2,5g de glúten e que, para muitos indivíduos, até uma diminuta quantidade de glúten (por exemplo, 100mg) pode danificar o intestino, a adesão a DSG, somada ainda à palatabilidade, às restrições sociais e, muitas vezes, ao custo, torna-se, de fato, uma tarefa árdua. Não há atualmente medicamentos que possam prevenir, de forma confiável e segura, os danos causados à mucosa intestinal pela exposição ao glúten. Por todos estes fatores, inclusive, é que se recomenda fortemente o aconselhamento de um nutricionista experiente na gestão da DSG. (LEONARD; CURETON; FASANO, 2017; RUBIO-TAPIA et al., 2013; TAYLOR et al., 2019).

A dieta sem glúten isenta de contaminação, ou DSG estrita, elimina qualquer possível fonte de glúten na dieta e, para isso, quase todos os alimentos processados são removidos, inclusive aqueles rotulados como sem glúten. Apenas alimentos não processados inteiros e frescos são permitidos e poucas exceções são autorizadas (como vinagre, azeite, sal) para tornar a dieta mais palatável. Por todos estes fatores, inclusive, é que a dieta deve ser administrada sob supervisão de um nutricionista experiente para buscar a obtenção dos melhores resultados e evitar perda de peso indesejada e/ou outras deficiências nutricionais (LEONARD; CURETON; FASANO, 2017).

No caso da DCR, a DSG estrita é indispensável também. O objetivo da terapia nutricional é resolver a desnutrição, potencialmente, inclusive, com nutrição parenteral, e prevenir o desenvolvimento de LTAE, porém, tal terapia é insuficiente para controlar a doença, por isso são necessários tratamentos complementares com abordagens farmacológicas. Pacientes com DCR I respondem bem a uma DSG isenta de contaminação e, na avaliação endoscópica, mostram atrofia das vilosidades do intestino delgado, a qual, após estudo mais aprofundado, apresenta um imunofenótipo intraepitelial normal e policlonalidade do receptor do gene das células T. Embora haja

o risco de complicações devido à enteropatia persistente, os pacientes com DCR I tendem a ter um curso benigno em comparação com aqueles com DCR II. Estes, são tipicamente mais velhos na apresentação e têm mais sintomas graves, que incluem diarreia e perda de peso. A DCR II é definida por avaliação endoscópica que revela enteropatia, uma população de linfócitos intra-epiteliais aberrante e monoclonalidade do receptor do gene da célula T. Embora raros, os pacientes com DCR II têm alto risco de desenvolver LTAE e têm uma taxa de mortalidade em cinco anos de 50-60% (HUJOEL; MURRAY, 2020; LEONARD; CURETON; FASANO, 2017).

Pacientes com DCR devem ser encaminhados para centros especializados em seu tratamento. A desnutrição deve ser abordada por meio de exames padrão que devem incluir análise de hemoglobina, estudos de ferro, eletrólitos séricos, contagens completas de células sanguíneas, albumina, zinco, cobre, cálcio e magnésio. Em razão de suas frequentes deficiências nutricionais, esses pacientes devem ser encorajados a tomar suplementos vitamínicos (RISHI; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2016).

Os avanços recentes na fisiopatologia da DC e da DCR, somados ao fardo social da abordagem terapêutica alimentar da DSG e/ou DSG estrita e à difícil otimização da saúde e o bem-estar de boa parte dos pacientes, vêm abrindo possibilidades de terapias direcionadas, cujas eficiência e segurança, todavia, ainda estão sendo estudadas. Alguns exemplos de tratamentos alternativos para DC e DCNR são (KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016; LEONARD; CURETON; FASANO, 2017; MALAMUT; CORDING; CERF-BENSUSSAN, 2019):

- (i) neutralização do glúten por meio de glutenases; sequestrantes sintéticos orais de gliadina; sequestrantes biológicos orais (anticorpos);
- (ii) interrupção do transporte de glúten da mucosa por meio de modulação das *tight junctions* (TJ);
- (iii) interrupção das enzimas de processamento de antígeno por meio de inibidores de tg2 e de catepsina “s”;
- (iv) modificação do microbioma por meio de antibióticos e probióticos;
- (v) imunoterapia por meio de infecção por *Necator americanus* (Ancilostomíase);

- (vi) vacina de glúten (Nexvax);
- (vii) nanopartículas de glúten desenvolvidas por Bioengenharia;
- (viii) agentes diversos como enzimas pancreáticas.

No entanto, em relação à DCR, devido à sua baixa prevalência e ao mau prognóstico de DCR II, as intervenções terapêuticas em geral são baseadas em relatos de casos, pequenas séries de casos ou estudos prospectivos abertos com amostras pequenas. Tais intervenções, analisadas a seguir, consistem em (KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016):

- (i) anti-inflamatórios;
- (ii) quimioterapia;
- (iii) transplante de células tronco hemopoéticas;
- (iv) citocinas/interleucinas;
- (v) quimocina/citocina/bloqueadores de receptores/anticorpos monoclonais;
- (vi) bloqueadores de CD/anticorpos monoclonais.

#### **4.4.2 Anti-inflamatórios**

Os corticosteróides são usados como tratamento inicial para ambos os tipos de DCR. A melhora subjetiva (sintomática) é comum, mas a extensão da resposta da mucosa não é clara. Embora exista um risco substancial de dependência de esteroides quando usados em pacientes já com risco de complicações como osteoporose, duas estratégias têm sido empregadas para reduzir esse risco – esteroides tópicos (budesonida de liberação modificada) e antimetabólitos análogos de purina como “agentes poupadores de esteróides” (LEONARD; CURETON; FASANO, 2017; WOODWARD, 2016).

A budesonida, um glicocorticóide que atua localmente no intestino e tem sido estudado em pacientes DCR, costuma ser a terapia de primeira linha para pacientes com DCR I devido ao seu baixo perfil de efeitos colaterais sistêmicos. Embora os

dados sejam limitados, um estudo piloto prospectivo e randomizado descobriu que pacientes tratados com budesonida e DSG relataram melhora dos sintomas e maior bem-estar geral durante um período de quatro semanas em comparação com a DSG isolada (LEONARD; CURETON; FASANO, 2017; WOODWARD, 2016).

Ainda que inativada principalmente pelo metabolismo hepático de primeira passagem, a budesonida de liberação modificada tem uma biodisponibilidade sistêmica de 12%, mas pode ser maior com doença da mucosa. Apenas 30% da dose administrada é liberada no intestino delgado proximal. Doses mais altas podem, portanto, funcionar pela via sistêmica. As medidas clínicas subjetivas melhoraram DCR com budesonida de liberação modificada, mas sem qualquer sinal de recuperação histológica. A administração do anti-inflamatório Pentasa isoladamente ou em combinação com budesonida demonstrou melhorar os sintomas em um pequeno número de pacientes com DCR I (WOODWARD, 2016).

#### **4.4.3 Quimioterapia**

A azatioprina, um análogo de purina, adotada como agente poupador de esteróides, é convertida em vários metabólitos e tem sido um dos análogos de nucleosídeos estudados como tratamento alternativo à DCR. Combinada com esteróides (devido ao atraso no início do efeito), os primeiros estudos mostraram respostas subjetivas e histológicas promissoras em DCR, mas uma tendência preocupante de progressão crescente para LTAE em DCR II. Limitando seu uso a DCR I, a azatioprina, em função do seu metabólito tioguanina, alcançou uma resposta clínica de 83% e 78% de resposta histológica, mas ainda havia um grau considerável de dependência de corticosteróides. A tioguanina é a forma farmacologicamente ativa e um nucleosídeo que se incorpora ao DNA do hospedeiro de células inflamatórias e interrompe a multiplicação celular. Esta etapa, portanto, desliga o processo inflamatório levando à regulação negativa de citocinas inflamatórias e apoptose (KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016; LEONARD; CURETON; FASANO, 2017; WOODWARD, 2016;).

Uma variedade de outros agentes imunossupressores foram relatados por terem sido usados em pequenas quantidades, mas o número de pacientes é muito pequeno e os resultados muito variáveis para se poder considerar o uso rotineiro

desses agentes.

#### **4.4.4 Transplante de células tronco hemopoéticas (TCTH)**

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) pode ser usado para tratar tanto doenças malignas como não malignas. Esta modalidade terapêutica baseia-se na utilização de imunoablação seguida de reinfusão de células progenitoras hematopoiéticas para regenerar linfócitos T virgens. Dado que uma alta proporção de pacientes com DCR II progride para LTAE (32%–67%), que por sua vez carrega uma sobrevida de ~15% em 2 anos, vale a pena considerar a possibilidade de mais terapias radicais. O auto-TCTH parece seguro e tem sido usado com sucesso nesse cenário, podendo resultar em remissão clínica de longo prazo com melhor qualidade de vida em pacientes com DCR II. O objetivo final de tratar agressivamente a DCR II é melhorar os sintomas e remover o clone LIE aberrante para prevenir ou retardar o desenvolvimento de linfoma (AL-TOMA et al., 2014; WOODWARD, 2016).

Todavia, apesar dos aparentes benefícios do auto-TCTH, deve ser ponderado o risco subsequente de malignidade secundária (incluindo leucemia mielóide aguda), que pode chegar a 5% em 5 anos e platô em 10% após 10 anos, e o risco de tumores sólidos, que parece continuar além de 20 anos. Isso é claramente dependente do tipo de regime de condicionamento usado e, com tratamentos mais leves, há um risco menor de complicações. Dos dados coletados até hoje, infelizmente, nenhum dos pacientes submetidos ao transplante de auto-TCTH eliminou sua população aberrante de linfócitos intra-epiteliais (LIE) e, logo, permanece em risco de mais LTAE após o transplante. Sabe-se que os LIE's são muito resistentes à quimioterapia e radioterapia e, por isso, a depleção dessas células exigirá uma terapia de condicionamento muito mais intensiva que aumentará significativamente os riscos no paciente. Pacientes com DCR II, portanto, enfrentam uma taxa de sobrevida incerta de 50% em 5 anos com terapias padrão, ou uma taxa de sobrevida de 5 anos igualmente incerta de <66% após o auto-TCTH, mas ainda com riscos contínuos de LTAE e complicações adicionais de toxicidade de procedimento, incluindo neoplasias secundárias (AL-TOMA et al., 2014; WOODWARD, 2016).

#### 4.4.5 Citocinas/intereuquinas

A Interleucina-10 (IL-10) humanizada recombinante não demonstrou eficácia adequada na reversão do dano histológico e na indução da remissão clínica dos sintomas. Um estudo piloto prospectivo aberto em 10 indivíduos com DCR por 3 meses não conseguiu induzir resposta histológica significativa. O desfecho primário foi a remissão histológica no final de 3 meses. Dois indivíduos desistiram devido a efeitos colaterais. Não houve melhora na pontuação histológica em 6 dos 8 indivíduos que completaram o tratamento em 3 meses e apenas 3 pacientes apresentaram remissão histológica em 6 meses após a conclusão do tratamento. Aos 3 meses, apenas 3 de 8 pacientes tiveram resposta clínica medida pela resolução da diarreia, fadiga e queixas abdominais com retorno dos sintomas após a interrupção do tratamento (KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016; RISHI; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2016).

#### 4.4.6 Quimocina/Citocina/Bloqueadores de Receptores/Anticorpos Monoclonais

(i) Anticorpos monoclonais Interleucina-15 (IL-15) humanizados.

O AMG 714 é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a IL-15. Pode-se sugerir que o bloqueio de IL-15 pode ajudar a diminuir o número de LIEs e pode ser eficaz na prevenção de danos à mucosa em pacientes com DCR. No entanto, evidências recentes também sinalizam que certos LIEs aberrantes em DCR diferem em relação à expressão do receptor de IL-15 e que, por isso, também podem sugerir que qualquer efeito desta terapia seria limitado. Não obstante, um estudo de Fase 2 em andamento tenta verificar a segurança e eficácia do AMG 714 em DCR II. Outro estudo de atribuição paralela, randomizado, duplo-cego de fase 2 para avaliar a segurança e eficácia do AMG 714 está atualmente registrado. Os resultados que serão avaliados são alterações histológicas quantitativas, alterações sorológicas e sintomas clínicos em 12 semanas após a administração de AMG 714 subcutâneo (KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016; RISHI; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2016).

(ii) Bloqueadores CCX282-B.

As integrinas alfa4beta7 ajudam no direcionamento dos leucócitos para o endotélio. Medicamentos como Vedolizumab e Natalizumab são anticorpos



monoclonais para a molécula alfa4 beta7 e a molécula alfa4, respectivamente. Algumas células podem co-expressar alpha4beta7 junto com um quimiorreceptor chamado CCR9. Os antagonistas do receptor CCR9 referidos como CCX282-B (também conhecido como vercirnon) podem ter um efeito terapêutico na DC e estão sendo estudados em doenças inflamatórias intestinais. Ensaios em humanos de fase 2 de atribuição paralela randomizada duplamente cego foram concluídos em humanos e os resultados ainda não foram publicados (KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016).

#### **4.4.7 Bloqueadores de CD/anticorpos monoclonais**

##### **(i) Anticorpos monoclonais anti-CD 52 humanizados.**

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal anti-CD52 comumente usado no tratamento de leucemia linfocítica crônica, linfoma cutâneo de células T e doenças neurodegenerativas, como esclerose múltipla. Também é usado para condicionamento pré-transplante em pacientes antes do transplante de medula óssea e outros transplantes de órgãos sólidos. Demonstrou-se que o alemtuzumab tem como alvo LIEs aberrantes com expressão de CD 52 na mucosa intestinal, levando à redução do número de linfócitos aberrantes. No entanto, apesar de ter demonstrado produzir alívio dos sintomas e melhora na histologia, também houve relatos conflitantes de sua eficácia limitada, pois alguns autores relatam diminuição nos LIEs, enquanto outros relataram nenhuma alteração ou aumento (KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016; RISHI; RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2016).

##### **(ii) Anticorpos monoclonais humanizados para TNF-alfa.**

O infliximabe e outros anticorpos anti-TNF-alfa foram estabelecidos como um padrão de tratamento para doenças inflamatórias intestinais e várias condições reumatológicas autoimunes. Esta observação foi explorada por médicos em alguns relatos de casos de melhora clínica e histológica no DCR (KURADA; YADAV; LEFFLER, 2016).

#### 4.5 ESTUDOS RECENTES EM DCR

Cunha e Carneiro (2013) apresentaram os aspectos relacionados a patogênese, diagnóstico, classificação, prognóstico e tratamento da DCR. As informações mais relevantes mostraram que (i) a caracterização da DCR II é importante pelo prognóstico mais sombrio e necessidade de terapêutica adequada porque constitui um grande desafio clínico, (ii) a utilização de corticóides é eficaz na DCR I, (iii) a utilização de mesalazina, budesonide, cladribina e ciclosporina em casos pontuais é algo promissor e (iv) a utilização de terapias biológicas com fármacos monoclonais pode representar um novo tratamento para a DCR. Já Malamut e Cellier (2015) em estudo similar, buscaram descrever os diferentes tipos de DCR, propondo diretrizes diagnósticas e terapêuticas para seu manejo clínico. Constatada a subdivisão da DCR em duas patologias distintas sustentadas por mecanismos patogênicos diferentes, verificou-se que o diagnóstico requer investigações do intestino delgado e técnicas especializadas de análises imuno-histoquímicas e que a sobrevida de pacientes com DCR I é ligeiramente inferior a de pacientes com DC. Ressalta-se, ainda, que o prognóstico da DCR II é muito ruim devido à desnutrição grave e ao alto risco de LTAE. Ademais, concluiu-se que os avanços na compreensão dos mecanismos patogênicos da DCR II, principalmente, oferecem um novo alvo terapêutico ao inibir os efeitos da IL-15 e evidências recentes de uma justificativa científica para uma terapia direcionada à DCR II trazem esperança de um tratamento eficiente para sua cura e para a prevenção do linfoma evidente.

Rubio-Tapia et al. (2013) expuseram, no *American Journal of Gastroenterology*, um guideline com diretrizes que abordam diagnóstico, tratamento e manejo geral de pacientes com DC, incluindo uma abordagem para a avaliação da DCNR. Recomendações sobre o momento de realizar testes para a DC, as diferenças entre DC e sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC), o diagnóstico entre os pacientes em DSG, o manejo e monitoramento da DC, DCNR e DCR e modalidades terapêuticas em estudo foram os principais tópicos. Em revisão similar, posteriormente, Rishi et al. (2016) buscaram novos dados sobre aspectos patogênicos, clínicos, diagnósticos e estratégias terapêuticas da DCR. Ratificaram que a definição de DCR requer que vários transtornos relacionados e não-

relacionados sejam excluídos antes de chegar a um diagnóstico, e que certas diretrizes precisam ser seguidas para interpretar amostras de tecido para diagnóstico de DCR. Eles sugerem que os testes de clonalidade que ajudam a diferenciar entre DCR I e II devem ser revistos no contexto de sua sensibilidade e especificidade. Em relação ao tratamento, os autores concluem que os corticosteroides devem continuar sendo o tratamento de primeira linha para portadores de DC e que o tratamento da DCR é principalmente médico e a cirurgia desempenha papel limitado.

Al-toma et al. (2014), em sua revisão de literatura pela base de dados online da MEDLINE, pretenderam demonstrar os resultados do TCTH e/ou TCTM (transplante de células-mesenquimais) nas doenças gastrointestinais, dentre elas, a DCR II. Pelos estudos analisados, concluiu que o auto-TCTH parece seguro e pode resultar em remissão clínica de longo prazo com melhor qualidade de vida em pacientes com DCR II e que tal estratégia também parece prevenir/retardar o desenvolvimento de LTAE. Em função disso é que o TCTH e o TCMS ganham cada vez mais espaço no arsenal de tratamento da DCR.

Kurada, Yadav e Leffler (2016) extraíram da literatura artigos focados em pesquisas patofisiológicas e novas terapêuticas para a DC, adjuvantes à DSG. Observaram que moduladores de *tight junctions* (TJ), glutenases, sequestrantes de glúten e imunoterapia usando vacinas e nanopartículas podem servir como adjuvantes a um DSG e que o uso de anti-inflamatórios, imunossupressores e anticorpos monoclonais na DCR também é relevante. Todos são alternativas promissoras que já estão sendo testadas.

No estudo transversal observacional de Wierdsma et al. (2016), conduzido no *University Medical Center* em Amsterdã, entre os anos de 2005 a 2013, se avaliou o estado nutricional e a capacidade de absorção intestinal de pacientes com DCR II (n=24) e LTAE (n=25), em comparação com pacientes recém-diagnosticados com DC (n=43). Foram avaliados dados antropométricos, ingestão nutricional, perdas fecais e gasto energético de repouso (GER). Verificou-se que o estado nutricional de pacientes com DCR II e LTAE foi seriamente perturbado, em comparação ao dos pacientes DC recém-diagnosticados. Tanto a má absorção quanto o hipermetabolismo contribuíram para a forma crônica de desnutrição dos pacientes com DCR II, bem como para a forma aguda de desnutrição dos portadores de LTAE.

A revisão de Woodward (2016) contextualizou a DCR e demonstrou as diversas estratégias de tratamento atuais e emergentes. Apurou que (i) esteróides e agentes imunossupressores, (ii) TCTH, (iii) tratamento com anticorpo monoclonal anti-IL-15 e (v) uso de prednisolona e azatioprina para DCR I, são algumas das estratégias. Ademais, dada a raridade da condição, o desenvolvimento de centros ou bases de dados e colaborações internacionais são necessários para o aprimoramento na descoberta de casos e no melhor manejo da doença.

Por outro lado, Leonard, Cureton e Fasano (2017), em sua revisão, propuseram avaliar estudos sobre pacientes com DC de sintomas persistentes, sorologia constantemente elevada e/ou atrofia vilositária permanente, apesar de uma DSG. Detalharam diagnóstico e distinção entre DCNR e DCR e apresentaram as indicações para uso da dieta de eliminação da contaminação por glúten na prática. Inferiram que os pacientes com DCNR apresentam resposta incompleta à DSG, mesmo que rigorosa, e pacientes com DCR não respondem à DSG, entretanto, ambos podem responder a uma dieta de eliminação de contaminação por glúten. Além disso, os autores sugerem que a dieta de eliminação de contaminação por glúten deve ser administrada sob estrita supervisão de um nutricionista vez que é muito restritiva, todavia, as opções de tratamento mais efetivas disponíveis para DCR são os agentes imunossupressores e mais estudos prospectivos são necessários para avaliar o desempenho desta dieta.

Caio et al. (2019) também apresentaram uma avaliação sobre vários aspectos que caracterizam a DC, como epidemiologia, patofisiologia, diagnóstico, classificação e tratamento. Relativamente a DCR, trazendo informações mais atuais do que fora tratado nas revisões já citadas, verificou que (i) a mortalidade de pacientes com DCR II, principalmente devido ao desenvolvimento de linfoma intestinal, parece ocorrer mais frequentemente em pacientes do sexo masculino e (ii) ainda é um desafio a obtenção de uma melhor compreensão dos fenótipos ainda não claros, como a doença celíaca de resposta lenta, potencial (lesões mínimas) e soronegativa.

Malamut, Cording e Cerf-bensussan (2019), em uma revisão mais recente, intentaram trazer novas informações sobre DC e DCR, ainda sobre características, diferenças clínicas, diagnósticas, epidemiológicas, fisiopatológicas e terapêuticas. Verificaram que, de fato, a resposta das células T específicas do glúten tem papel

indiscutível na patogênese da DC e, por isso, a DSG promove um curso satisfatório no manejo terapêutico da doença, porém, a resistência primária ou secundária à DSG pode se desenvolver em uma pequena fração de pacientes com DCR, logo, muitos esforços são feitos para desenvolver tratamentos alternativos à DSG (enzimas orais, bloqueadores de TG2 ou imunoterapia) que possam prevenir tal resposta. Ademais, certificaram também que o diagnóstico diferencial de DCRI e DCRII baseia-se na presença ou ausência de uma população clonal de linfócitos intraepiteliais (LIEs) com um fenótipo incomum e que, em contraste com a DCR I, a DCR II é bem caracterizada e pode ser definida como uma linfoproliferação intraepitelial clonal de baixo grau com alto risco de transformação em LTAE. Todavia, ressalta-se que a DCR não é uma etapa necessária entre DC e LTAE, pois a LTAE pode complicar a DC conhecida ou desconhecida e se apresenta notavelmente como uma emergência cirúrgica com obstrução do intestino delgado ou peritonite.

Taylor et al. (2019), igualmente de forma abrangente, descreveram características clínicas da DC, diagnóstico, manejo, tipos e terapias aplicáveis, reiterando que a DCR refere-se à persistência dos sintomas de má absorção com inflamação intestinal persistente e atrofia das vilosidades. Frisaram que a DCR I é a condição na qual os indivíduos não responderam a DSG, mas geralmente respondem a corticosteroides e que a DCR II é rara e as terapias sob investigação envolvem bloqueadores de citocinas, principalmente o anticorpo anti-IL15.

Em outra revisão, mais corrente, Hujuel e Murray (2020) reexaminaram dados de epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, manejo e prognóstico da DCR. Verificaram que a patogênese da DCR I é ainda desconhecida e é difícil de separá-la da DC de resposta lenta, visto que a falha na cicatrização, sem má absorção, não caracteriza DCR, no entanto, trabalhos recentes clarearam a patogênese da DCR II, principalmente no que tange ao papel de citocinas das interleucinas IL-15, IL-21 e IL-7, bem como o papel da via de sinalização JAK-STAT, e essa melhor compreensão levou a investigações de novos agentes terapêuticos. Ademais, apuraram que para o diagnóstico de DCR, a endoscopia combinada com cápsula endoscópica ou enterografia por ressonância magnética, seguidas de enteroscopia assistida podem ser usados para avaliar complicações como linfoma e ulcerações. Ao final, certificaram-se que até o momento, não há cura para a DCR. A terapia nutricional é utilizada para tratar a desnutrição e prevenir o desenvolvimento de LTAE, somada ao

tratamento com agentes imunossupressores e até TCTH.

Na revisão de Soderquist e Bhagat (2021), os autores se propuseram a descrever a compreensão atual dos fatores ambientais, imunológicos e genéticos associados ao desenvolvimento de DCR e e apresentar considerações diagnósticas e terapêuticas. Como pontos de destaque, verificaram que alterações genéticas não-HLA da linhagem germinativa que predispõem a DCR I ou II não são conhecidas, assim como os fatores microambientais que influenciam o desenvolvimento dessas condições e que, em razão disso, estudos de perfil genômico em andamento devem ajudar a informar eventos precoces na patogênese da DCR II, que podem descobrir biomarcadores de progressão da doença e até elucidar semelhanças e diferenças entre LTAEs “de novo” e “secundários”.

Por fim, Soderquist et al. (2021), em um ensaio clínico, analisaram 11 casos (dados coletados entre os anos de 2005 e de 2019) de DCR II com características clínicas, histopatológicas e imunofenotípicas, buscando verificar possível existência de relação genética entre DCR II e LTAE. Os 11 casos foram divididos da seguinte forma: CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup> (n=6), CD8<sup>+</sup> (n=4) e CD4<sup>+</sup> (n =1) e 2 de 3 LTAEs subsequentes (LTAE à enteropatia). Verificaram que a presença de mutações compartilhadas confirmou a relação genética entre DCR II e LTAEs e o surgimento de novas variantes patogênicas em LTAE foi indicativo de evolução clonal. Constataram, ainda, que as mutações SMARCA4, semelhantes à observada em LTAE, foram observadas em tumores sólidos e alteram a remodelação do nucleossomo, assim, inferiram que a descoberta de mutações na DCR II análogas às relatadas no LTAE fornece informações sobre eventos genéticos iniciais na patogênese da LTAE.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A definição de DCR requer que vários transtornos relacionados e não relacionados sejam excluídos antes de chegar ao diagnóstico, o qual, portanto, deve ser feito seguindo critérios rigorosos de análise. O tratamento da DCR depende de um diagnóstico confiável e, para isso, deve haver o desenvolvimento de melhores ferramentas diagnósticas que possam prever de forma mais adequada e assertiva seu prognóstico.

Relativamente ao tratamento, o cenário também se mantém desfavorável. Os dados disponíveis sobre o tratamento da DCR são limitados em quantidade e qualidade. É imprescindível que tais dados sejam revistos no contexto de sua sensibilidade e especificidade para a diferenciação entre os subtipos de DCR e consequente melhor manejo da doença.

Diante deste panorama, e conforme exposto neste estudo, devido ao fato de a DCR apresentar patogênese ainda não totalmente esclarecida, terapias adjuvantes têm sido propostas para além do tratamento dietético. Embora promissoras, essas terapias, em sua maioria, apresentaram limitações importantes durante os ensaios clínicos e resultados ainda pouco satisfatórios. Portanto, ainda são necessários mais estudos clínicos com estrito acompanhamento aos pacientes para assegurar resultados mais concretos que tragam, efetivamente, melhora no prognóstico, qualidade e expectativa de vida destes pacientes.

Ainda diante da raridade da doença e de todo o contexto exposto, frisa-se a necessidade do desenvolvimento de centros/bases de dados nacionais e o fomento da cooperação internacional para unir esforços na melhoria da gestão da doença, em sua forma ampla.

## REFERÊNCIAS

- AL-TOMA, Abdulbaqi *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant gastrointestinal diseases. **World Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 20, n. 46, p. 17368–17375, dec. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265595/pdf/WJG-20-17368.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2022.
- ARAÚJO, Halina Mayer Chaves *et al.* Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 3, n. 23, p.1-8, mar. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/CWKQ7fDBKfF7q88gRvy4iMG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 jul. 2022.
- ASRI, Nastaran *et al.* The gluten gene: Unlocking the understanding of gluten sensitivity and intolerance. **Application of Clinical Genetics**, [s.l.], v. 14, p. 37–50, feb. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7886246/pdf/tacg-14-37.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2022.
- BASTOS, Marília Dornelles. **Pesquisa de polimorfismo HLA e não HLA em pessoas com diabetes mellitus tipo 1 e com doença celíaca**. 2016. Tese de Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/148113/000997668.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 08 ago. 2022.
- BIESIEKIERSKI, Jessica R. What is gluten? **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [s.l.], v. 32, p. 78–81, mar. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jgh.13703>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- CAIO, Giacomo *et al.* Celiac disease: A comprehensive current review. **BMC Medicine**, [s.l.], jul. 2019. v. 17, n. 1, p. 1–20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647104/>. Acesso em: 27 jul. 2022.
- CUNHA, Mariana; CARNEIRO, Fátima; AMIL, Jorge. Doença celíaca refratária. **Arquivos de Medicina**, Porto, 2013. v. 27, n. 1, p. 19–26. Disponível em: <https://docplayer.com.br/8292596-Doenca-celiaca-refrataria.html>. Acesso em: 20 jul. 2022.
- DOMSA, Elena Maria *et al.* Celiac disease: a multi-faceted medical condition. **J Physiol Pharmacol**, [s.l.], feb. 2020. v. 71, n. 1, p. 1–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350146/>. Acesso em: 12 out. 2022.
- HUJOEL, Isabel A.; MURRAY, Joseph A. Refractory celiac disease. **Current Gastroenterology Reports**, [s.l.], mar. 2020. v. 22, n. 4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185560/>. Acesso em: 20 jul. 2022.



KURADA, Satya; YADAV, Abhijeet; LEFFLER, Daniel A. Current and novel therapeutic strategies in celiac disease. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, Londres, sep. 2016. v. 9, n. 9, p. 1211–1223. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2016.1200463?journalCode=ierj20>>. Acesso em: 25 jul. 2022.

LEONARD, Maurren M.; CURETON, Pamela; FASANO, Alessio. Indications and use of the gluten contamination elimination diet for patients with non-responsive celiac disease. **Nutrients**, [s.l.], oct. 2017. v. 9, n. 10. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691745/>>. Acesso em: 17 jul. 2022.

MALAMUT, Georgia; CELLIER, Christophe. Refractory celiac disease: Epidemiology and clinical manifestations. **Digestive Diseases**, [s.l.], apr. 2015. v. 33, n. 2, p. 221–226. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925926/>>. Acesso em: 27 jul. 2022.

MALAMUT, Georgia; CORDING, Sascha; CERF-BENSUSSAN, Nadine. Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. **F1000Research**, [s.l.], jun. 2019. v. 8, p. 1–12. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600866/pdf/f1000research-8-20479.pdf>>. Acesso em: 30 jul. 2022.

OPAS: O que é doença celíaca, sintomas, tratamento e diagnóstico. São Paulo, 2018. Disponível em: <https://opas.org.br/o-que-e-doenca-celiaca-sintomas-tratamento-e-diagnostico/>. Acesso em: 12 out. 2022.

PAGE, Matthew J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **The BMJ**, Londres, marc. 2021. v. 372. Disponível em: [https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71?qclid=Cj0KCQjwguGYBhDRARIsAHgRm4\\_qbiSGq-GEubapBIB94I2hcvaq9mSzlucvpDNNfqz\\_1CDAJcM1BqaAISXEALw\\_wcB](https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71?qclid=Cj0KCQjwguGYBhDRARIsAHgRm4_qbiSGq-GEubapBIB94I2hcvaq9mSzlucvpDNNfqz_1CDAJcM1BqaAISXEALw_wcB)>. Acesso em: 17 jul. 2022.

PENNY, Hugo A. *et al.* Non-Responsive Coeliac Disease: a comprehensive review from the nhs england national centre for refractory coeliac disease. **Nutrients**, [s.l.], jan. 2020. v. 12, n. 1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019917/>>. Acesso em: 12 out. 2022.

RISHI, Abdul R.; RUBIO-TAPIA, Alberto; MURRAY, Joseph A. Refractory celiac disease. **Expert Review of Gastroenterology and Hepatology**, [s.l.], dec. 2016. v. 10, n. 4, p. 537–546. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/17474124.2016.1124759>>. Acesso em: 17 jul. 2022.

RUBIO-TAPIA, Alberto *et al.* ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. **American Journal of Gastroenterology**, [s.l.], may 2013. v. 108, n. 5, p. 656–676. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23609613/>>. Acesso em: 17 jul. 2022.

SODERQUIST, Craig R.; BHAGAT, Govind. Cellular and molecular bases of refractory celiac disease. **International Review of Cell and Molecular Biology**, [s.l.], 2021. v. 358, p. 207–240. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/bs.ircmb.2020.12.001>>. Acesso em: 19 jul. 2022.

SODERQUIST, Craig R. *et al.* Immunophenotypic Spectrum and Genomic Landscape of Refractory Celiac Disease Type II. **American Journal of Surgical Pathology**, [s.l.], jul. 2021. v. 45, n. 7, p. 905–916. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544565/>>. Acesso em: 24 jul. 2022.

SOUSA, Luís Manuel Mota *et al.* A Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. **Revista Investigação em Enfermagem**, [s.l.], nov. 2017. v. 21, n. 21, p. 17–26. Disponível em: <<https://www.sinaisvitalis.pt/images/stories/Rie/RIE21.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2022.

TAYLOR, Annette K. *et al.* Celiac Disease. **GeneReviews®**, Seattle, jul. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301720/>>. Acesso em: 22 jul. 2022.

WIERDSMA, Nicolette J. *et al.* Refractory celiac disease and EATL patients show severe malnutrition and malabsorption at diagnosis. **Clinical Nutrition**, [s.l.], jun. 2016. v. 35, n. 3, p. 685–691. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.04.014>>. Acesso em: 21 jul. 2022.

WOODWARD, Jeremy. Improving outcomes of refractory celiac disease – Current and emerging treatment strategies. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, [s.l.], aug. 2016. v. 9, p. 225–236. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536154/>>. Acesso em: 20 jul. 2022.