

Alteração da microbiota intestinal na doença celíaca: Causa ou consequência?

Alteration of the intestinal microbiota in celiac disease: Cause or consequence?

Alteración de la microbiota intestinal en la enfermedad celíaca: ¿Causa o consecuencia?

Recebido: 08/09/2024 | Revisado: 18/09/2024 | Aceitado: 20/09/2024 | Publicado: 23/09/2024

Manuela Hering Kvacek

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0070-8120>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: heringkvacekmanuela@hotmail.com

Júlia Faria Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9183-1776>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: j.f.amaral25@gmail.com

Marileia Chaves Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-7331>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: marileia.andrade@fmit.edu.br

Resumo

Objetivos: Obter informações na literatura científica referentes a disbiose e doença celíaca, a fim de elucidar se tal alteração é causa ou consequência da patologia em questão, além de medidas para o controle e tratamento de doença. **Metodologia:** Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Critérios de inclusão contemplaram trabalhos que analisam a relação entre microbiota intestinal e doença celíaca, publicados no ano de 2015 a 2023 nas bases bibliográficas PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde. **Resultados:** Após remoção de resumos com base nos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se 16 artigos elegíveis para inclusão nessa revisão. **Conclusões:** A microbiota intestinal é um fator importante para a manutenção do estado imunológico e entendimento da doença celíaca. Nos pacientes portadores da doença, observa-se alterações na composição da microbiota intestinal. Nota-se necessidade de estudos direcionados para observação da relação entre os assuntos abordados.

Palavras-chave: Autoimunidade; Disbiose; Doença celíaca; Microbioma gastrointestinal; Trato gastrointestinal.

Abstract

Objectives: Obtain information in the scientific literature regarding dysbiosis and celiac disease, in order to elucidate whether such alteration is a cause or consequence of the pathology in question, as well as measures to control and treat the disease. **Methodology:** This review was conducted in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) guidelines. Inclusion criteria included works that analyze the relationship between intestinal microbiota and celiac disease, published from 2015 to 2023 in the bibliographic databases PubMed, Scielo and Biblioteca Virtual em Saúde. **Results:** After removing abstracts based on the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were obtained eligible for inclusion in this review. **Conclusions:** The intestinal microbiota is an important factor in maintaining the immune status and understanding celiac disease. In patients with the disease, changes in the composition of the intestinal microbiota are observed. There is a need for studies aimed at observing the relationship between the topics covered.

Keywords: Autoimmunity; Dysbiosis; Celiac disease; Gastrointestinal microbiome; Gastrointestinal tract.

Resumen

Objetivos: Obtener información en la literatura científica sobre la disbiosis y la enfermedad celíaca, con el fin de dilucidar si dicha alteración es causa o consecuencia de la patología en cuestión, así como medidas para controlar y tratar la enfermedad. **Metodología:** Esta revisión se realizó de acuerdo con las pautas PRISMA (Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis). Los criterios de inclusión incluyeron trabajos que analizan la relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad celíaca, publicados entre 2015 y 2023 en las bases de datos bibliográficas PubMed, Scielo y Biblioteca Virtual em Saúde. **Resultados:** Después de eliminar los resúmenes según los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 16 artículos elegibles para su inclusión en esta revisión. **Conclusiones:** La microbiota intestinal es un factor importante para mantener el estado inmunológico y comprender la enfermedad celíaca. En pacientes con la enfermedad se observan cambios en la composición de la microbiota intestinal. Es necesario realizar estudios destinados a observar la relación entre los temas tratados.

Palabras clave: Autoinmunidad; Disbiosis; Enfermedad celíaca; Microbioma gastrointestinal; Tracto gastrointestinal.

1. Introdução

O trato gastrointestinal (TGI) representa a maior interface de conexão com o meio ambiente externo é fisiologicamente colonizado por microorganismos e constantemente exposto a substâncias externas, incluindo as bactérias simbióticas e bactérias patogênicas, além de antígenos da dieta (Verdu et al., 2015).

A microbiota intestinal (MI) representa um ecossistema de microorganismos que residem no TGI, com mais de 1000 diferentes espécies pertencentes a 4 principais Filos, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*. (Cicerone et al., 2015). Desempenha importante papel na alimentação, contribuindo para digestão das fibras insolúveis, produção de vitaminas, metabolismo da bile, além de se relacionar com o organismo de uma forma mais ampla e dinâmica, contribuindo para a maturação e modulação do sistema imune, homeostase neurológica, óssea e metabólica (Verdu et al., 2015; Cenic et al., 2015).

Alterações da MI podem contribuir com a etiopatogênese de muitas doenças crônicas, inclusive de origem autoimune, como a doença celíaca (DC) (Verdu et al., 2015; Cenic et al., 2015). A DC é uma enteropatia crônica cuja fisiopatologia está associada a processos inflamatórios imunomediados, desencadeada pela ingestão da proteína glúten, composta por gliadina e gluteninas encontradas em alimentos como trigo, centeio e cevada (Verdu et al., 2015; Chibbar & Dieleman, 2019; Mousa et al., 2022).

As subunidades da gliadina e da glutenina são responsáveis pela indução da resposta imune inflamatória ao serem transportados pela barreira epitelial até atingirem a lâmina própria, desencadeando o processo de desamidação. Esse processo consiste na modificação dos peptídeos do glúten em ácido glutâmico carregado negativamente pela transglutaminase 2 (tTG2). O ácido glutâmico será captado pelas células dendríticas, que expressam os haplótipos do antígeno leucocitário humano (HLA, *Human Leukocyte Antigen*). As células dendríticas modulam a resposta imune por meio da apresentação de antígenos via HLA aos linfócitos T CD4+ (Akobeng et al., 2020).

A doença celíaca está fortemente associada a haplótipos de HLA, especificamente aos tipos HLA-DQA1 e HLA-DQB1, expressos como heterodímeros de superfície em células apresentadoras de antígenos. Essas proteínas participam da ativação ou regulação da resposta imune ao apresentarem antígenos exógenos e autoantígenos para os linfócitos TCD4+ (Verdu et al., 2015; Chibbar & Dieleman, 2019).

As células TCD4+ do fenótipo Th1 produzem citocinas pró inflamatórias, que contribuem para criar um ambiente favorável para a produção excessiva de Interleucina 15 e Interferon gama. Estas interleucinas exacerbam a inflamação intestinal ao gerarem danos no tecido epitelial e destruir a junção tecidual. Além disso, o aumento da produção excessiva dessas citocinas leva a secreção de metaloproteinases por fibroblastos e, também, células mononucleares, o que resulta em uma remodelação tecidual, ou seja, atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas (Akobeng et al., 2020; Olivares et al., 2018).

Diante da complexidade e aspecto multifatorial, definir a etiologia e patogênese das doenças autoimunes não é simples, mas sabe-se que fatores genéticos, imunológicos e ambientais têm contribuição no seu desenvolvimento (Xu et al., 2022). Mais recentemente, um novo elemento na complexidade das doenças autoimunes foi adicionado. Evidências sugerem que alterações da microbiota intestinal, ou seja, uma condição que leve ao desequilíbrio das relações microbianas ou disbiose, estão fortemente relacionadas a autoimunidade. Atualmente, não há um consenso se a disbiose representa a causa, agravamento ou consequência dos casos da doença celíaca, e a discordância científica decorre de obstáculos intrínsecos da pesquisa, comprovação de hipóteses por técnicas ainda limitadas, dentre outros (Verdu et al., 2015; Cenic et al., 2015; Chibbar & Dieleman, 2019).

Ademais, sabe-se que a dieta isenta de glúten representa a medida mais conhecida e recomendada para o controle da doença. Porém, a Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG) afirma que os pacientes com adesão a essa medida

terapêutica não apresentaram recuperação completa em sua microbiota intestinal. (*Federação Brasileira de Gastroenterologia*, 2016). Esse tema será melhor explorado no tópico de Resultados e Discussão desse artigo.

Diante da complexidade da doença celíaca e da importância da microbiota intestinal na regulação do sistema imunológico e na manutenção da saúde gastrointestinal, torna-se necessário um aprofundamento teórico sobre o papel da microbiota na doença celíaca. Compreender a relação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e diferentes aspectos da doença, como sua etiologia, patogênese e desfecho, pode proporcionar *insights* importantes para o controle e manejo adequado da doença.

Portanto, o objetivo deste estudo é buscar informações na literatura científica que permitam explorar a relação entre a disbiose e a doença celíaca, visando a identificação de medidas relevantes para o controle e tratamento da doença. O reconhecimento dessa relação pode abrir caminhos para estratégias terapêuticas mais eficazes e contribuir para uma melhor qualidade de vida dos indivíduos afetados pela doença celíaca.

2. Metodologia

Crítérios de elegibilidade

Esta é uma revisão narrativa de literatura (Rother, 2007), regulada em conformidade com a declaração e diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). (*“Principais Itens Para Relatar Revisões Sistemáticas E Meta-Análises: A Recomendação PRISMA,” 2015*)

Os critérios de inclusão baseiam-se em artigos científicos que abordam e analisam a respeito das características e fisiopatologia da doença celíaca e, também, das funções e envolvimento da microbiota intestinal e seu desequilíbrio nesse processo, com produtos publicados nos últimos oito anos, de 2015 a 2023.

Nessa seleção, serão incluídos revisões bibliográficas, estudos científicos e artigos originais.

Não serão incluídos: capítulos de livros, dissertações, teses, resenhas, artigos de opinião e comentários.

Fontes de informação e seleção de estudos

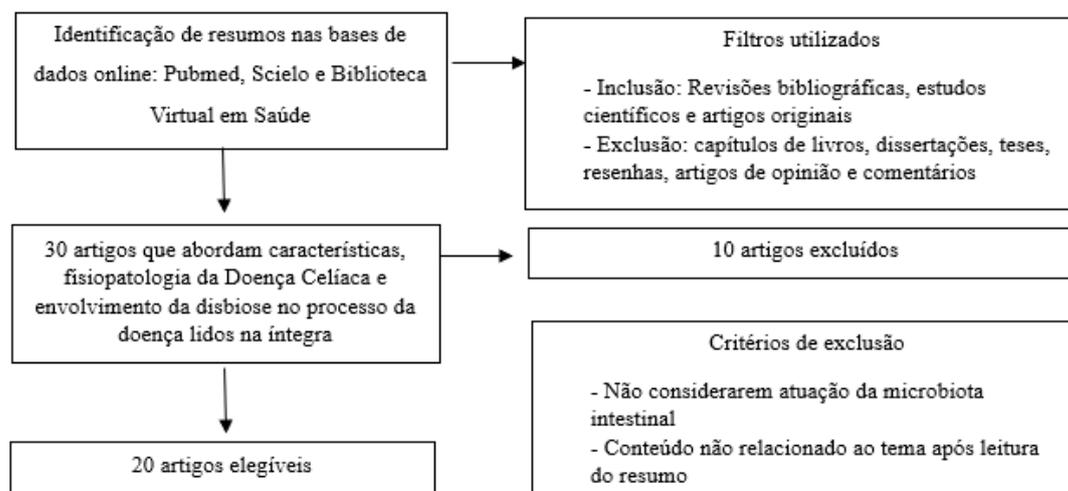
Para essa pesquisa narrativa serão coletadas informações e referências nas bases de dados online, como PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde. O método de busca será baseado no uso de descritores isolados e combinados entre si (usando o operador booleano “e” ou “and”), tanto no idioma inglês como em português, como: “celiac disease”; “dysbiose”; microbiota intestinal”; “microbiota celiac disease”; e “disbiose na doença celíaca”.

As palavras-chave da pesquisa serão coletadas através da plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), por meio de descritores no idioma português, como “disbiose”, “doença celíaca”, “autoimunidade” e “trato gastrointestinal”.

Após análise inicial, os estudos referentes ao tema de alterações da microbiota intestinal na doença celíaca e seu possível papel na patogênese ou no desenvolvimento da doença serão primariamente selecionados.

A sequência metodológica foi exemplificada na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA, do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

Papel da microbiota intestinal na patologia da Doença Celíaca

A doença celíaca, inserida no espectro das doenças autoimunes, é caracterizada pela resposta exacerbada e equivocada do sistema imunológico contra antígenos próprios dos tecidos do organismo. Este distúrbio tem sido cada vez mais observado, e sugere-se que a microbiota intestinal e suas prováveis desregulações populacionais desempenhem um papel significativo na patogênese desta autoimunidade (Verdu et al., 2015; Olsham et al., 2020; Caio et al., 2019).

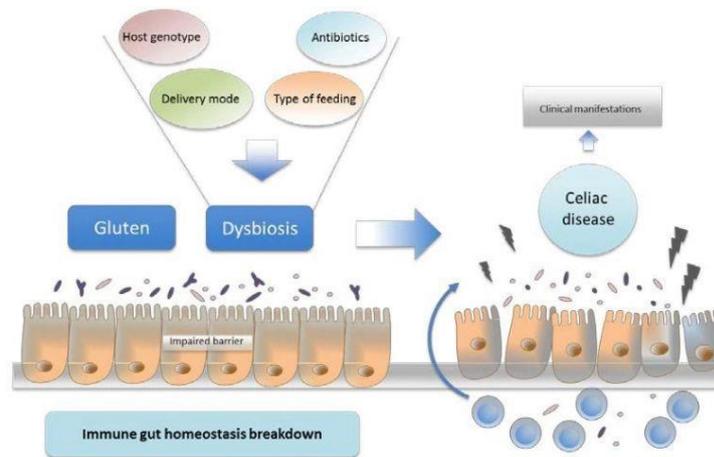
A microbiota intestinal representa um ecossistema complexo, composto por trilhões de microorganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, interagindo com as células do hospedeiro e os nutrientes. Desde o nascimento, ou mesmo antes, no útero, os microorganismos estabelecem uma relação simbiótica, cuja composição populacional é influenciada pelo modo de nascimento e pela colonização de origem materna. Esta relação é crucial para a absorção de nutrientes, regulação metabólica e desenvolvimento imunológico, uma vez que a microbiota produz diversos metabólitos que contribuem para a integridade da barreira epitelial, impedindo a passagem de antígenos, incluindo o glúten. Ainda regula a função de células imunológicas como macrófagos, células dendríticas e neutrófilos, prevenindo assim o desenvolvimento de doenças (Verdu et al., 2015; Olshan et al., 2020).

Entre os fatores que influenciam o desenvolvimento da doença celíaca, a disbiose intestinal, ou seja, o desequilíbrio entre microorganismos simbióticos (essencialmente promotores de saúde) e microorganismos potencialmente patogênicos na composição ou função da microbiota intestinal, tem sido apontada como relevante. Esta disbiose pode ser causada por diversos fatores, incluindo o uso de medicamentos, ritmo circadiano, ambiente e mudanças na dieta e via de parto, como exemplifica a imagem ao final dessa sessão (Figura 2). Como resultado, ocorre um aumento na permeabilidade intestinal, levando a um estado inflamatório crônico devido à passagem de produtos microbianos imunoestimuladores, como os lipopolissacarídeos (Verdu et al., 2015; Olshan et al., 2020).

Pesquisas indicam que pacientes com doença celíaca ativa apresentam alterações na composição da microbiota intestinal, como a redução de bactérias com atividade sobre o sistema imune potencialmente moduladora, como as do gênero *Bifidobacterium*, e o aumento de bactérias Gram-negativas, como a *Escherichia coli*. No entanto, ainda não está claro se essas mudanças na composição da microbiota são a causa ou consequência da doença celíaca, pois disbiose intestinal foi

observada tanto em pacientes com diagnóstico recente quanto em pacientes em tratamento com dieta isenta de glúten (Verdu et al., 2015; Olshan et al., 2020).

Figura 2 - Modelo proposto para patogenia da Doença Celíaca.



Fonte: Cenit (2015).

Impacto da dieta sem glúten na microbiota intestinal

O intestino humano abriga uma complexa comunidade bacteriana que desempenha diversas funções vitais, incluindo proteção contra patógenos invasores, manutenção da integridade da barreira epitelial e metabolismo de nutrientes e drogas. Quando ocorre um desequilíbrio na microbiota, com redução ou aumento de certas populações bacterianas, instala-se a disbiose, interrompendo o equilíbrio e desregulando os efeitos imunes normais na mucosa intestinal, o que pode estar associado a várias doenças inflamatórias e imunomediadas. O padrão alimentar desempenha um papel crucial na manutenção desses micro-organismos (Caio et al., 2019; Scher, 2016). O glúten, uma proteína composta por prolaminas e glutenina, encontrada principalmente no trigo e em outros cereais, pode desencadear respostas adversas no organismo. A ingestão dessas proteínas pode levar à atrofia das vilosidades intestinais e à má absorção de nutrientes. Além disso, as proteínas do glúten podem resistir à digestão enzimática, produzindo peptídeos que desencadeiam respostas imunes em certos indivíduos, envolvendo mediadores IgE (Federação Brasileira de Gastroenterologia, 2016).

Atualmente, a adesão a uma dieta isenta de glúten é o tratamento mais eficaz para a doença celíaca, levando à recuperação parcial ou total da mucosa duodenal e à resolução dos sintomas e complicações associados, como osteoporose e deficiências nutricionais. No entanto, ainda não está claro por quanto tempo essa dieta deve ser seguida para alcançar resultados ótimos. Estudos indicam um aumento populacional do filo Bacteroidetes em dietas sem glúten, como demonstrado em experimentos com ratos (Federação Brasileira de Gastroenterologia, 2016; Caio et al., 2019).

A adesão correta à dieta sem glúten resultou na restauração da mucosa intestinal em 95% das crianças em dois anos e em 34% e 66% dos adultos em dois e cinco anos, respectivamente, destacando a importância do diagnóstico e tratamento precoces, especialmente em crianças (Scher, 2016).

Portanto, uma dieta sem glúten deve excluir completamente alimentos contendo essa proteína, com atenção especial à contaminação cruzada. Produtos sem glúten são definidos como aqueles com menos de 20 ppm (partes por milhão) de glúten, levando em consideração possíveis contaminações durante o processo de produção. A regeneração da mucosa intestinal

envolve diversos processos e é mais prolongada e incompleta em adultos do que em crianças, enfatizando a importância de iniciar o tratamento o mais cedo possível (Scher, 2016).

Mecanismos imunológicos envolvidos na relação entre a disbiose e a doença celíaca

É amplamente reconhecido que o organismo humano é composto por diversos sistemas vitais, incluindo o sistema imunológico, que desempenha um papel crucial na proteção contra agentes agressores. Este sistema está intimamente ligado à microbiota intestinal, cuja influência na produção de metabólitos, como muco e ácidos graxos de cadeia curta (SCFA, *Short-Chain Fatty Acids*), fortalece a função da barreira epitelial. Portanto, o desequilíbrio e a alteração tanto qualitativa (entre bactérias benéficas e patogênicas) quanto quantitativa dos componentes da microbiota são indicativos de um importante fator na modificação da resposta imunológica (Cicerone et al., 2015).

A construção e a composição da microbiota são influenciadas por uma interação complexa de fatores genéticos e ambientais, incluindo o tipo de parto, alimentação e o uso de antibióticos. Quando ocorre um aumento de microorganismos prejudiciais e uma redução dos simbióticos, estabelece-se a disbiose, que altera o equilíbrio imunológico e intestinal, predispondo ao surgimento de patologias (Cicerone et al., 2015).

As doenças autoimunes, como a Doença Celíaca, ilustram uma disfunção na fisiologia dos mecanismos responsáveis pela imunomodulação, evidenciada pela alteração na resposta T helper 1 (Th 1), caracterizada pelo aumento de IFN- γ , que pode ser resultado do desequilíbrio intestinal (Cicerone et al., 2015).

Na esfera genética, a doença celíaca está intrinsecamente associada à região alélica do MHC (*Major Histocompatibility Complex*), localizada no 6p21, que abriga diversos genes com funções imunológicas. Os alelos codificadores do antígeno leucocitário humano (HLA)-DQ2, mais comumente encontrados em pacientes celíacos do que na população geral, estão associados ao risco genético conferido pela região MHC (Cicerone et al., 2015).

Em pacientes geneticamente suscetíveis, a patogênese da Doença Celíaca tem início com a ingestão de alimentos contendo glúten, que não são totalmente digeridos no lúmen intestinal, resultando em peptídeos não conformacionais. Para iniciar a resposta imunológica, os peptídeos translocam para a lâmina própria através da via paracelular, envolvendo a proteína 'zonulina'. Os peptídeos de gliadina se ligam ao receptor de quimiocina C-X-C (CXCR3) nas células epiteliais, aumentando a zonulina e desmontando as junções, levando a uma maior permeabilidade. Outra via é transcelular, mediada pela imunoglobulina A secretora (IgA) com a ajuda do receptor de transferrina (CD71) expresso na superfície luminal das células epiteliais. Na lâmina própria, a transglutaminase tecidual intestinal (tTG) interage com os peptídeos de gliadina para desaminá-los em resíduos de ácido glutâmico negativamente carregados, altamente imunogênicos. Esses resíduos são reconhecidos e processados pelas células apresentadoras de antígenos expressando HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Os peptídeos desaminados e o complexo tTG ativam os linfócitos T CD4+ iniciando uma resposta que resultará na imunidade humoral, com produção de anticorpos contra gliadina e tTG (Cicerone et al., 2015).

Na Doença Celíaca, a resposta adaptativa mediada por células T é mediada por linfócitos T CD4+ Th1 na lâmina própria. Os peptídeos de glúten desaminados são apresentados às células Th CD4+ com subsequente liberação de citocinas inflamatórias. Sabemos que a lâmina própria do intestino delgado contém grandes números de duas populações de células T CD4, Th17 e células T regulatórias Foxp3+ (Treg), reguladas homeostaticamente e relacionadas ao desenvolvimento, como ilustrado resumidamente na Figura 2. As células Th17 produzem as citocinas IL-17, IL-17F e IL-22 (Cicerone et al., 2015).

Estratégias de modulação da Microbiota intestinal no tratamento da DC

Apesar da falta de respostas concretas se as mudanças na microbiota intestinal são a causa ou consequência da doença celíaca, sabe-se que durante um episódio ativo da doença, há um desequilíbrio na composição das bactérias intestinais, o que torna essa disbiose um alvo importante na terapêutica da doença (Rostami Nejad et al., 2015).

Atualmente, a maneira mais eficaz de tratar a doença celíaca é a adesão a uma dieta livre de glúten (DLG). Estudos mostraram que essa abordagem ajuda a melhorar as lesões na mucosa intestinal, reduz os níveis de anticorpos específicos da doença e restaura parcialmente o equilíbrio da microbiota intestinal (Rostami Nejad et al., 2015).

No entanto, alguns pacientes que seguem a DLG experimentam uma redução na diversidade geral da comunidade microbiana. A principal hipótese sugere que certos componentes do glúten, como os frutanos e a frutooligosacarídeos (FOS), podem ter efeitos prebióticos, ou seja, estimulam o crescimento e atividade de bactérias simbióticas. Esses compostos podem aumentar o crescimento de bactérias benéficas no intestino, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Tal hipótese, corrobora com a importância em combinar a DLG com o uso de prebióticos para restabelecer e manter um equilíbrio saudável da microbiota (Akobeng et al., 2020; Caio et al., 2020; Jedwab et al., 2022; Magalhães, 2023).

Estudos em camundongos usando certas cepas de *Lactobacillus* mostraram uma redução no número de linfócitos intraepiteliais, que são marcadores sensíveis de inflamação associada à doença celíaca. Isso indica que a microbiota intestinal pode influenciar a produção de citocinas por meio de sua interação com as células epiteliais intestinais (Cukrowska et al., 2017).

Além disso, essas cepas de *Lactobacillus* demonstraram ser eficazes em aumentar a expressão de proteínas envolvidas na formação de junções estreitas entre as células epiteliais, como a ocludina e a ZO-1, que desempenham um papel crucial na manutenção da integridade do revestimento intestinal em relação à permeabilidade ao glúten. (Cukrowska et al., 2017)

Outra abordagem promissora para modular a microbiota intestinal como parte do tratamento da doença celíaca envolve o uso de uma cepa modificada da bactéria *Lactococcus lactis*. Esta bactéria geneticamente modificada, produz proteínas específicas que estimulam a modulação da resposta a imunológica. Estudos em modelo animal, com camundongos geneticamente predispostos à doença celíaca, a administração oral de *L. lactis* resultou em uma diminuição na atividade inflamatória do sistema imunológico em relação à gliadina do glúten (Pozo-Rubio et al., 2012).

As estratégias de modulação da microbiota intestinal oferecem uma perspectiva promissora para o tratamento da doença celíaca. No entanto, mais estudos são necessários para entender completamente seu papel e determinar sua eficácia clínica a longo prazo.

Avaliação clínica da microbiota intestinal em indivíduos com Doença Celíaca

A microbiota intestinal desempenha um papel crucial na regulação da função imunológica, atuando como uma barreira protetora por meio da produção de diversos metabólitos que influenciam na tolerância ao glúten. Embora ainda não tenha sido identificada uma assinatura microbiana típica em pacientes com DC, diversos estudos destacam sua importância no equilíbrio e na manutenção da saúde mucosal e sistêmica (Aljada et al., 2021).

Em pacientes com DC ativa, foi observada uma relação de disbiose, caracterizada pelo aumento de microorganismos gram-negativos, com os filos Bacteroides, Firmicutes e Proteobactéria sendo os mais predominantes. Por outro lado, houve uma diminuição na quantidade de bactérias protetoras, como *Bifidobacterium* e *Lactobacilos*, nas amostras de fezes desses pacientes. Além disso, a diversidade e abundância das espécies variam de acordo com a atividade da doença, a faixa etária dos pacientes e a adesão a uma dieta isenta de glúten (Rostami Nejad et al., 2015; Scher, 2016).

Em relação à atividade da doença, verificou-se um aumento de membros da família *Streptococcaceae*, como *S. anginosus* e *S. mutans*, associado a proporções elevadas de *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcaceae*, especialmente das espécies *Klebsiella oxytoca*, *S. epidermidis* e *S. pasteurii* (Cicerone et al., 2015).

Ao analisar a faixa etária dos pacientes com DC, observou-se que os adultos apresentavam uma maior predominância do filo Firmicutes em sua microbiota, enquanto nas crianças, o filo Proteobactéria era mais proeminente (Cicerone et al., 2015).

Quanto à adesão a uma dieta isenta de glúten, estudos mostraram que a microbiota intestinal foi parcialmente restaurada após o tratamento, com uma redução na abundância de espécies específicas de *Streptococcus*. Esses achados ressaltam a importância da dieta na modulação da microbiota intestinal e no manejo da DC (Cicerone et al., 2015).

Perspectivas futuras e direções de pesquisa

A compreensão dos mecanismos pelos quais a microbiota intestinal influencia a patogênese da DC é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas mais eficazes, porém as respostas a perguntas como se as mudanças observadas na microbiota intestinal antecedem a doença ou são resultado da própria inflamação tendem a percorrer um longo caminho. Parte disso deve-se ao fato dos estudos feitos até o momento mostrarem um retrato transversal, com uma visão instantânea do problema e não acompanha o papel da microbiota intestinal na cronologia de toda a patogênese (Itzlinger et al., 2018).

Nesse sentido, as direções de pesquisa concentram-se na identificação de uma assinatura microbiana específica da doença celíaca, com estudos prospectivos de coorte desde o nascimento, envolvendo análises abrangentes do genoma e microbiota (Cukrowska et al., 2017). Além disso, há interesse em investigar como a microbiota intestinal pode modular a resposta imune na doença celíaca, examinando as alterações na trajetória precoce da microbiota intestinal em lactentes com risco de desenvolver a doença e se tais alterações a predispoem. No entanto, são necessários estudos em populações maiores para confirmar essas hipóteses (Olivares et al., 2018).

A interação entre fatores genéticos e a composição da microbiota intestinal também é objeto de pesquisa para melhor compreender por que apenas um subconjunto de indivíduos com expressão dos heterodímeros HLA-DQ2 e HLA-DQ8 desenvolvem a doença celíaca e por que alguns apresentam o diagnóstico em idades mais precoces do que outros (Pozo-Rubio et al., 2012).

Investigações estão em curso para entender como a microbiota intestinal responde a diferentes dietas sem glúten e como isso pode influenciar a progressão da doença celíaca, permitindo assim o desenvolvimento de intervenções dietéticas personalizadas, incluindo a modulação da microbiota por meio do uso de probióticos (Akobeng et al., 2020).

À medida que a pesquisa avança, espera-se que novos conhecimentos e terapias surjam, contribuindo para uma compreensão mais profunda da interação entre microbiota intestinal e doença celíaca. Esse progresso, por sua vez, pode abrir caminho para a criação de estratégias inovadoras para o tratamento eficaz da doença.

4. Conclusão

A doença celíaca é uma patologia de origem autoimune em constante crescimento entre a população, e a microbiota intestinal representa importante fator para o entendimento da doença e manutenção do estado imunológico. Fatores comportamentais, imunológicos, genéticos e ambientais como uso de medicamentos e dieta ocasionam alterações na permeabilidade e composição intestinal, o que contribui para um estado inflamatório crônico. Em paciente com doença celíaca em atividade foi identificadas alterações na composição da microbiota intestinal, como a redução de bactérias anti-inflamatórias

e aumento de Gram Negativas. Além disso, ao ingerirem a proteína glúten, esses pacientes apresentam a ativação de mecanismos inflamatórios e imunológicos, levando a remodelação tecidual, como a atrofia de vilosidades, reduzindo a absorção de nutrientes.

A adesão a uma dieta isenta de glúten representa atualmente o tratamento mais eficaz para a doença celíaca, levando a recuperação parcial ou total da mucosa, melhora dos sintomas e redução de possíveis complicações.

Para a completa compreensão da relação entre a microbiota intestinal e patogênese da doença celíaca é necessário estudos, pesquisas e esquemas terapêuticos direcionados e longitudinais, a fim de identificar e caracterizar a patologia em cada paciente para observação do efeito de tópicos aqui abordados. Porém, por ora pôde-se relacionar as alterações na microbiota intestinal em dois âmbitos importantes, na etiologia e possível complicação.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesse.

Referências

- Akobeng, A. K., Singh, P., Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications. *European Journal of Nutrition*, 59(8), 3369–3390. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02324-y>
- Aljada, B., Zohni, A., & El-Matary, W. (2021). The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients*, 13(11), 3993. <https://doi.org/10.3390/nu13113993>
- Caio, G., Lungaro, L., Segata, N., Guarino, M., Zoli, G., Volta, U., & De Giorgio, R. (2020). Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*, 12(6), 1832. <https://doi.org/10.3390/nu12061832>
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>
- Cenit, M., Olivares, M., Codoñer-Franch, P., & Sanz, Y. (2015). Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients*, 7(8), 6900–6923. <https://doi.org/10.3390/nu7085314>
- Chibbar, R., & Dieleman, L. A. (2019). The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*, 11(10), 2375. <https://doi.org/10.3390/nu11102375>
- Cicerone, C., Nenna, R., & Pontone, S. (2015). Th17, intestinal microbiota and the abnormal immune response in the pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 8(2), 117–122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926936/>
- Cukrowska, B., Sowińska, A., Bierła, J. B., Czarnowska, E., Rybak, A., & Grzybowska-Chlebowczyk, U. (2017). Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(42), 7505–7518. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i42.7505>
- Itzlinger, A., Branchi, F., Elli, L., & Schumann, M. (2018). Gluten-Free Diet in Celiac Disease—Forever and for All? *Nutrients*, 10(11), 1796. <https://doi.org/10.3390/nu10111796>
- Jedwab, C. F., Roston, B. C. de M. B., Toge, A. B. F. de S., Echeverria, I. F., Tavares, G. O. G., Alvares, M. A., Rullo, V. E. V., & Oliveira, M. R. M. de. (2022). The role of probiotics in the immune response and intestinal microbiota of children with celiac disease: a systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, 40. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020447>
- Magalhães, L. de O. [UNIFESP. (2023). Modulação probiótica no tratamento da doença celíaca. *Repositorio.unifesp.br*. <https://repositorio.unifesp.br/items/fae59276-57d6-4aa1-9f93-90b092d834ff>
- Mousa, W. K., Chehadeh, F., & Husband, S. (2022). Microbial dysbiosis in the gut drives systemic autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.906258>
- NúMerO 4 Informativo Oficial da Federação Brasileira de Gastroenterologia volume 28 *Informativo Oficial da Federação Brasileira de Gastroenterologia* volume 29 vem aí o ii congresso brasileiro de doenças funcionais e i simpósio brasileiro de microbiota dieta é o tema do ano para o dia mundial da saúde digestiva brasileiros são premiados no DDW 2016. (2016). <https://universidadefbg.com.br/arq/fbg/05.pdf>
- Olivares, M., Walker, A. W., Capilla, A., Benítez-Páez, A., Palau, F., Parkhill, J., Castillejo, G., & Sanz, Y. (2018). Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. *Microbiome*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0415-6>
- Olshan, K. L., Leonard, M. M., Serena, G., Zomorodi, A. R., & Fasano, A. (2020). Gut microbiota in Celiac Disease: microbes, metabolites, pathways and therapeutics. *Expert Review of Clinical Immunology*, 16(11), 1075–1092. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2021.1840354>
- Pozo-Rubio, T., Olivares, M., Nova, E., De Palma, G., Mujico, J. R., Ferrer, M. D., Marcos, A., & Sanz, Y. (2012). Immune Development and Intestinal Microbiota in Celiac Disease. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2012/654143>

Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. (2015). *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, 24(2), 335–342. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742015000200017>

Rostami Nejad, M., Ishaq, S., Al Dulaimi, D., Zali, M. R., & Rostami, K. (2015). The role of infectious mediators and gut microbiome in the pathogenesis of celiac disease. *Archives of Iranian Medicine*, 18(4), 244–249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841946/>

Rother, E. T. (2007). Systematic Literature Review X Narrative Review. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v–vi. <https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/?lang=en>

Scher, J. U. (2016). The microbiome in celiac disease: Beyond diet-genetic interactions. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83(3), 228–230. <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.15123>

Verdu, E. F., Galipeau, H. J., & Jabri, B. (2015). Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12(9), 497–506. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.90>

Xu, Q., Ni, J.-J., Han, B.-X., Yan, S.-S., Wei, X.-T., Feng, G.-J., Zhang, H., Zhang, L., Li, B., & Pei, Y.-F. (2022). Causal Relationship Between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746998>