



Madalena de Oliveira Duarte

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DOENÇA CELÍACA

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Diana Jurado Serra e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Madalena de Oliveira Duarte

Novas Abordagens Terapêuticas na Doença Celíaca

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Diana Jurado Serra e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Eu, Madalena de Oliveira Duarte, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o no 2011147540, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de julho de 2016.

(Madalena de Oliveira Duarte)

A tutora de monografia

(Professora Doutora Diana Jurado Serra)

A aluna

(Madalena de Oliveira Duarte)

Agradecimentos

A concretização deste trabalho apenas foi possível graças à colaboração de todos aqueles que de perto o acompanharam. Desta forma, deixo aqui os meus mais sinceros agradecimentos:

À Professora Doutora Diana Jurado Serra, por todos os conhecimentos que me transmitiu e pela simpatia, disponibilidade, interesse e apoio demonstrados ao longo de todo este percurso.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por estes excelentes cinco anos e pelas grandes amizades que me proporcionou.

Ao Pedro, que é um pilar na minha vida, por estar sempre presente, nos bons e maus momentos, e por aturar os meus devaneios.

E um especial agradecimento aos meus pais, por me apoiarem incondicionalmente em todas as minhas decisões e por todo o carinho que sempre demonstraram. Sem vocês não seria possível.

A todos, muito obrigado.

Índice

Abreviaturas	2
Resumo	3
Abstract	4
1. Introdução Geral.....	5
2. Doença Celíaca: Aspectos Clínicos.....	6
2.1. Epidemiologia	6
2.2 Etiologia.....	6
2.2.1 Fatores Ambientais	6
2.2.2 Fatores Genéticos.....	7
2.3 Fisiopatologia.....	8
2.3.1 Imunidade Adaptativa	8
2.3.2 Imunidade Inata.....	10
2.4 Sintomatologia	11
2.5 Diagnóstico.....	12
3. Doença Celíaca: Abordagem Terapêutica	13
3.1 Dieta sem Glúten.....	13
3.2 Novas Abordagens Terapêuticas.....	16
3.2.1 Terapêuticas enzimáticas.....	16
3.2.2 Modulação da Permeabilidade Intestinal	18
3.2.3 Modulação da Apresentação de Antígenos.....	19
3.2.4 Modulação da Resposta Imune.....	20
3.2.5 Sequestradores de Glúten	21
4. Conclusão	22
5. Bibliografia	25

Abreviaturas

Anticorpos Anti-PGD – Anticorpos dirigidos contra os péptidos de gliadina desaminados

Anticorpos Anti-TG2 – Anticorpos dirigidos contra a enzima transglutaminase tecidular 2

Anticorpos Anti-TG3-Anticorpos dirigidos contra a enzima transglutaminase epidérmica 3

APC – Células apresentadoras de antigénios

DC – Doença celíaca

DCA – Doença celíaca atípica

DCL – Doença celíaca latente

DCR – Doença celíaca refractária

DCS – Doença celíaca silenciosa

DH – Dermatite herpetiforme

DSG – Dieta sem glúten

HLA – Sistema antígeno leucocitário humano de classe II

IL – Interleucinas

INF- γ – Interferão gama

TG2 – Transglutaminase tecidular 2

TG3 – Transglutaminase epidérmica 3

Linfócitos Th – Linfócitos T *auxiliares*

TJ – Junções ocludentes

Resumo

A doença celíaca é uma enteropatia imunomediada, induzida pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos. O glúten é o antígeno responsável pelo desenrolar da resposta imune característica desta doença, promovendo o desenvolvimento de um ambiente pró-inflamatório, responsável pelo atrofio das vilosidades intestinais. Esta resposta envolve tanto a ação de mecanismos imunes inatos como adaptativos. Por outro lado, o seu variado espectro de manifestações clínicas inclui sintomas gastrointestinais clássicos e manifestações extraintestinais atípicas.

Apesar dos avanços científicos na área terem permitido uma minuciosa compreensão fisiopatológica da doença e o desenvolvimento de melhores técnicas de diagnóstico, o único tratamento existente até ao momento, que permite a remissão serológica e clínica da doença celíaca, é a prática de uma dieta sem glúten. Uma vez que a manutenção deste regime alimentar não é fácil, tendo frequentemente um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, várias abordagens terapêuticas estão, atualmente, em fase de desenvolvimento clínico, nomeadamente as terapêuticas enzimáticas, os moduladores da permeabilidade intestinal, os moduladores da apresentação de antígenos e da resposta imune e os sequestradores de glúten.

Desta forma, a presente monografia pretende proporcionar informação atualizada no que diz respeito à epidemiologia, etiologia e fisiopatologia da doença celíaca, evidenciando os mais recentes avanços científicos no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Palavras-chave

Doença celíaca, glúten, dieta sem glúten, novos tratamentos

Abstract

Celiac disease is an immune-mediated enteropathy, caused by the ingestion of gluten in genetically susceptible individuals. Gluten is the antigen responsible for triggering an immune response, characteristic of the disease, leading to the development of a proinflammatory environment, responsible for the bowel mucosal villous atrophy. This response involves both innate and adaptive mechanisms of immunity. Furthermore, its spectrum of clinic manifestations goes from classical gastrointestinal symptoms to atypical extraintestinal manifestations.

Even though the scientific advances in this area have allowed a detailed understanding of the disease's physiopathology and the development of better diagnostic techniques, the only treatment currently available that leads to serological and clinical remission of the disease is a lifelong adherence to a strict gluten-free diet. However, the maintenance of such diet is not easy, frequently having a negative impact on the quality of life of these patients.

Thereby, new therapeutic approaches for the treatment of the disease have recently emerged and are currently in clinical development. These treatment options include enzymes, modulators of intestinal permeability, modulators of antigen presentation and immune-modulators, and also the use of gluten-sequestering polymers.

The purpose of this thesis is to provide new information about the epidemiology, etiology and physiopathology of the disease, describing the most recent scientific advances in the development of new therapeutic approaches.

Keywords

Celiac disease, gluten, gluten-free-diet, new treatments

I. Introdução Geral

No passado, a doença celíaca (DC) era considerada uma patologia rara, cujos sintomas surgiam durante os primeiros anos de vida. Hoje sabe-se que é uma doença bastante prevalente a nível mundial, desencadeada pela ingestão de glúten, em indivíduos geneticamente predispostos.

Atualmente reconhece-se que a DC tem uma forte associação com o sistema antígeno leucocitário humano de classe II (HLA) do tipo DQ2 ou DQ8. Contudo, a presença deste genótipo HLA específico é realmente necessária mas não suficiente para o desenvolvimento da doença, existindo provavelmente outros genes envolvidos neste processo.

As células apresentadoras de antígenos (APC), através dos receptores HLA expressos à sua superfície, reconhecem os péptidos de glúten provenientes da alimentação e apresentam-nos aos linfócitos T como antígenos. Desta forma, é iniciada uma resposta imune e inflamatória, que culmina em danos ao nível das vilosidades intestinais, característicos da DC. Consequentemente, os doentes celíacos manifestam diversos sintomas, não só a nível gastrointestinal como também extraintestinal.

O único tratamento existente até à data é a prática de uma dieta sem glúten (DSG), sendo esta uma exigência que deve ser mantida para o resto da vida. Apesar de ser bastante eficaz na cura gradual das lesões intestinais e na remissão clínica dos sintomas, a correta adesão e manutenção deste regime alimentar nem sempre é fácil, tendo muitas vezes um impacto negativo na qualidade de vida destes doentes. Neste sentido, várias indústrias farmacêuticas têm vindo a desenvolver novas abordagens terapêuticas para o tratamento da DC, existindo atualmente vários fármacos em fase 2b de desenvolvimento clínico.

Assim, a presente monografia pretende evidenciar os avanços científicos mais recentes no desenvolvimento de novas terapêuticas para a DC, servindo simultaneamente como uma revisão e atualização de conhecimentos no que diz respeito à epidemiologia, etiologia e fisiopatologia da doença.

2. Doença Celíaca: Aspetos Clínicos

2.1. Epidemiologia

Ao longo das últimas décadas temos assistido a um marcado aumento da incidência da DC a um nível global. Este aumento deve-se, por um lado, aos avanços científicos na área que se traduzem numa melhor compreensão fisiopatológica da doença (e consequentemente em melhores técnicas de diagnóstico) e, por outro, ao aumento da consciencialização da população para a existência da doença, principalmente pelos profissionais de saúde.¹⁻²

Atualmente sabe-se que a DC é uma doença crónica bastante comum, que afeta cerca de 1% da população europeia.¹ Existe, no entanto, alguma variabilidade entre países. Na Finlândia a prevalência é de 2%, em Itália é de 1,2%, na Irlanda do Norte 0,9% e 0,3% na Alemanha.³ Em Portugal, o único estudo realizado até à data decorreu na região de Braga, em 2002, demonstrando uma prevalência no país de 1:134, com um intervalo de confiança (1:53; 1:500).²

Curiosamente, é em África que se encontra descrita a maior prevalência da doença a nível mundial. Os saarauís são um povo que habita no Saara Ocidental, onde foi realizado um estudo com 990 crianças. A prevalência da doença foi de 5,6%, o que é muito superior à realidade nos outros países. As causas para esta discrepância não são conhecidas, no entanto pensa-se que uma das principais razões seja a prevalência elevada de genótipos suscetíveis, uma vez que a população saarauí exibe um alto nível de consanguinidade.⁴

2.2 Etiologia

O fato da DC ter uma vasta distribuição a nível global deve-se maioritariamente ao facto do consumo de cereais contendo glúten (fator ambiental) e da existência dos genótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (fator genético) serem características partilhadas por vários indivíduos, um pouco por todo o mundo³

2.2.1 Fatores Ambientais

As prolaminas são proteínas de armazenamento insolúveis em água, presentes no trigo (gliadina), no centeio (secalina) e na cevada (hordeína), que no seu conjunto são correntemente denominadas por glúten.⁵ Estas, por sua vez, são ricas em resíduos de prolina (15%) e glutamina (35%), resistentes à proteólise gastrointestinal. Alguns destes resíduos indigeríveis conseguem penetrar o epitélio intestinal e desencadear uma resposta

inflamatória em indivíduos geneticamente predispostos, culminando em danos ao nível da mucosa intestinal, característicos da DC.⁶

O glúten é essencialmente responsável por conferir viscoelasticidade aos produtos derivados dos cereais, razão pela qual é frequentemente adicionado aos mais variados alimentos. Desta forma, estima-se que a quantidade de glúten ingerida, a nível mundial, seja cerca de 21 a 564g/pessoa/por dia.^{2,6}

Há autores que defendem que a idade de introdução desta substância na alimentação pode ter alguma influência no desencadear da doença. Foram realizados, em 2014, dois estudos independentes com o objetivo de averiguar a veracidade desta premissa. Assim, um estudo procedeu à administração de glúten em crianças entre os 4-6 meses⁷ e outro em crianças entre os 6-12⁸ meses, sendo que as suas conclusões foram concordantes: o *timing* de introdução de glúten na alimentação parece não influenciar o desenvolvimento de DC na infância ou na idade adulta, assim como a duração da amamentação e/ou a manutenção da amamentação aquando da introdução desta substância na alimentação.⁷⁻⁸

2.2.2 Fatores Genéticos

No final dos anos 80, no seguimento de estudos que estabeleciam uma associação entre a DC e o HLA, foi determinada a existência de uma relação direta entre o *locus* HLA-DQ e uma predisposição genética para doença.⁹

De fato, a DC está fortemente associada à presença de determinadas variantes do sistema HLA. Cerca de 95% dos doentes possui uma variante particular do receptor HLA-DQ2, o HLA-DQ2.5, enquanto que a restante população celíaca possui o receptor HLA-DQ8 ou uma outra variante do receptor HLA-DQ2, o HLA-DQ2.2. Desta forma, o único fator de risco atualmente conhecido para a DC é a presença de um genótipo HLA específico.¹⁰

Todavia, o fato de 40% da população europeia ser portadora dos alelos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, e apenas 3% destes indivíduos chegar a desenvolver DC, mostra que a existência deste genótipo é realmente necessária mas não suficiente para o desenvolvimento da doença¹¹, pelo que estarão eventualmente envolvidos neste processo outros genes não-HLA¹². De fato, incluindo o *locus* HLA, encontram-se atualmente identificados 43 *loci* com evidência de risco associado à DC, que contribuem para uma maior susceptibilidade dos indivíduos à doença, através de mecanismos que não se encontram bem elucidados. É ainda curioso verificar que muitos destes *loci* estão também associados a outras doenças autoimunes.¹²

2.3 Fisiopatologia

A ingestão de glúten, em indivíduos geneticamente predispostos, promove o desenrolar de uma resposta imune, que leva ao desenvolvimento de um ambiente pro-inflamatório, responsável pelo atrofio das vilosidades intestinais (Figura 1). Esta resposta é tanto inata como adaptativa, sendo que a resposta imune adaptativa tem maioritariamente lugar ao nível da lâmina própria da mucosa do intestino delgado, enquanto que a resposta imune inata envolve preferencialmente a camada epitelial.¹³

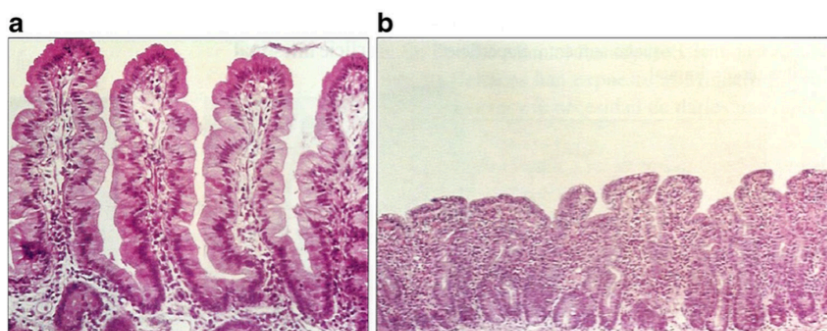


Figura 1 – (a) Mucosa duodenal de um indivíduo saudável, com vilosidades intestinais normais; (b) Mucosa duodenal de um doente celíaco, apresentando danos ao nível do epitélio e atrofio das vilosidades intestinais.

Retirada de [13]

Os péptidos de glúten não digeridos alcançam a lâmina própria intestinal, atravessando a barreira epitelial através de mecanismos não completamente identificados.¹⁴ Várias teorias foram já propostas no sentido de elucidar este processo, como a existência de uma cadeia de transporte transcelular específica para os péptidos de glúten ou a presença de mecanismos responsáveis pelo aumento da permeabilidade paracelular intestinal ao nível das *tight junctions*.¹⁵

2.3.1 Imunidade Adaptativa

A resposta imune adaptativa (Figura 2) na DC foi reconhecida aquando da identificação de várias sequências de péptidos derivados do glúten, com afinidade para os receptores HLA-DQ2 e HLA DQ8 expressos na superfície das células APC.¹⁶ A função das APC é apresentar antígenos aos receptores celulares existentes na superfície dos linfócitos T. Desta forma, no caso da DC, as APC levam ao desencadeamento de uma resposta imune, ao reconhecerem o glúten como um antígeno.¹⁴

Embora os receptores HLA tenham maior afinidade para aminoácidos carregados negativamente e o glúten não possua um número significativo de resíduos com carga negativa¹⁷, a transglutaminase tecidual 2 (TG2) presente no epitélio intestinal, modifica enzimaticamente os resíduos de glutamina do glúten, numa reação de desaminação dependente de cálcio, convertendo esses resíduos em ácido glutâmico, carregado negativamente.¹⁸

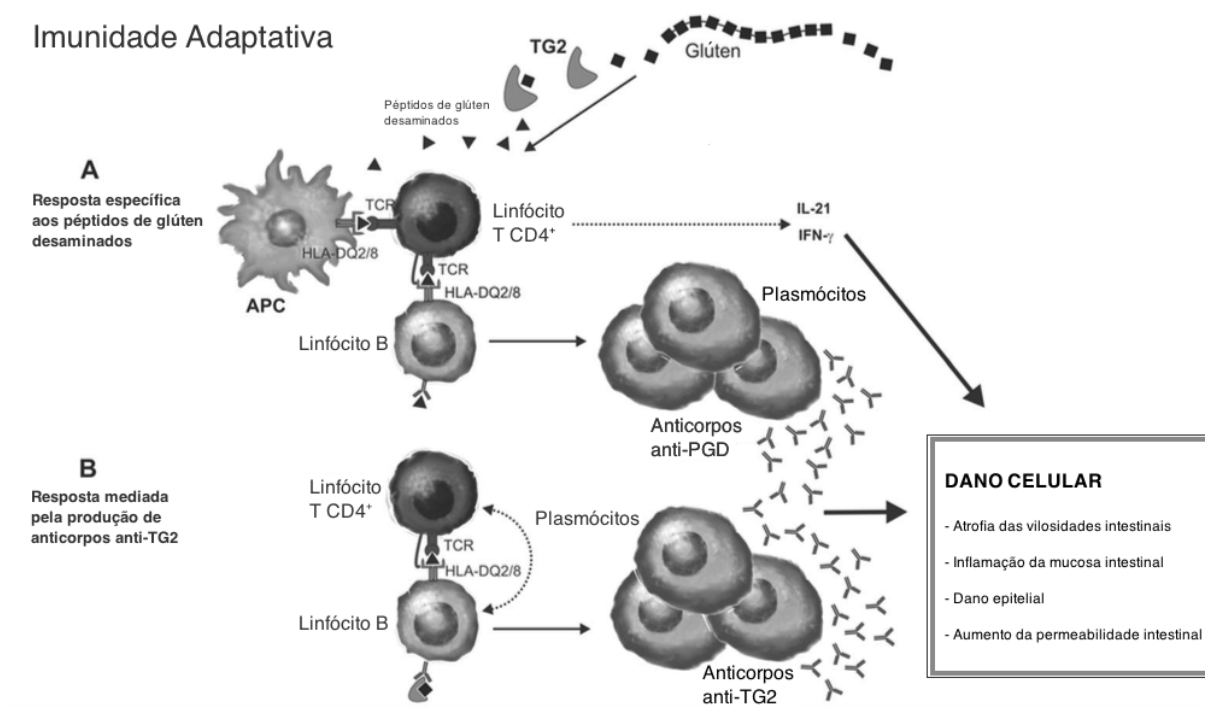


Figura 2 – Papel da imunidade adaptativa na doença celíaca.

A enzima TG2 é responsável pela desaminação dos peptídeos de glúten, o que aumenta a sua afinidade para os receptores HLA DQ2 e DQ8 expressos à superfície das APC. Estas células, por sua vez, apresentam o glúten como antígeno aos linfócitos T CD4⁺ *naives*, que posteriormente se diferenciam em linfócitos T CD4⁺ pró-inflamatórios, passando a libertar citocinas pro-inflamatórias como o IFN- γ e a IL-21 (**A**). Estes linfócitos podem também estimular os linfócitos B a diferenciarem-se em plasmócitos que, por sua vez, produzem anticorpos direcionados contra os peptídeos de glúten desaminados (anticorpos anti-PGD) e contra o complexo [glúten-TG2] (anticorpos anti-TG2) (**B**). A ação destas citocinas pro-inflamatórias simultaneamente com a atuação dos anticorpos anti-PGD e anti-TG2 é responsável por despoletar os danos ao nível das vilosidades intestinais, característicos da DC.

Adaptada de [18]

Pelas razões acima referidas, a TG2 é uma enzima com um papel preponderante na DC, cuja ação tem sido aprofundadamente estudada. Após ligação dos peptídeos de glúten desaminados (com carga negativa) às moléculas HLA DQ2 e HLA DQ8 expressas pelas APC, estas células encarregam-se posteriormente de apresentar os peptídeos de glúten como antígenos aos linfócitos T CD4⁺ *naives*. Estas células T rapidamente se diferenciam em linfócitos T auxiliares (Th) I e 17 pró-inflamatórios, resultando numa completa desregulação da tolerância oral ao glúten. Os linfócitos Th diferenciados, por sua vez, libertam várias

citocinas pro-inflamatórias, incluindo o interferão gama (INF- γ) e as interleucinas (IL) 18 e 21, levando ao desencadeamento de um ambiente pro-inflamatório e a consequentes danos ao nível da mucosa intestinal.¹³

Para além da resposta imune adaptativa mediada pelos linfócitos T CD4⁺, há ainda ativação de linfócitos B, por mecanismos que não são totalmente conhecidos.¹⁹ Pensa-se que os linfócitos T CD4⁺, estimulem e permitam a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos, os quais produzem principalmente anticorpos dirigidos contra os péptidos de gliadina desaminados (anti-PGD) e contra a própria enzima TG2 (anti-TG2), dando origem a uma resposta humoral específica.²⁰ Desta forma, para além de ter um papel relevante no desencadeamento da DC através da desaminação dos péptidos de glúten, a TG2 funciona ainda como um auto-antígeno.²¹ Não se reconhece ao certo a razão pela qual os anticorpos anti-TG2 são produzidos na DC. Sabe-se no entanto que a TG2 tem também a capacidade de se fixar aos péptidos de glúten, pelo que se acredita que estes anticorpos sejam direcionados contra o complexo [glúten-TG2], de forma a que estes péptidos sejam apresentados aos linfócitos T CD4⁺, ainda antes de serem libertados pela enzima.¹⁸ Por outro lado, estes anticorpos têm também um importante papel no diagnóstico da doença, sendo que, a sua pesquisa no soro é o método de diagnóstico mais específico, sensível e amplamente utilizado até ao momento.¹⁰ A produção de anticorpos anti-TG2 é dependente da exposição ao glúten, pelo que estes desaparecem rapidamente de circulação quando este é excluído da dieta.²²

2.3.2 Imunidade Inata

O glúten, em doentes celíacos, é também responsável por desencadear uma resposta imune inata ao nível do epitélio intestinal²³. Sabe-se que a fração p31-43 dos péptidos de gliadina estimula as células epiteliais intestinais a produzir IL-15.²⁰ A produção desmesurada desta citocina leva tanto à expressão de moléculas do MICA (do inglês *MHC class I polypeptide-related sequence A*) e HLA-E nos enterócitos como à ativação dos receptores NKG2D e CD9/NGK2 à superfície dos linfócitos intraepiteliais, que são linfócitos T CD8⁺ com propriedades citolíticas e imunoreguladoras. A interação entre os receptores NKG2D e CD9/NGK2 e as moléculas MICA e HLA-E, respectivamente, conduz à ativação dos linfócitos T intraepiteliais, culminando na apoptose dos enterócitos e consequente destruição das vilosidades intestinais.¹⁵ Todo este processo debilita a função epitelial normal do intestino, aumentando a sua permeabilidade a substâncias tóxicas. Desta forma, os péptidos de glúten, tóxicos para o doente celíaco, conseguem transpor mais facilmente a

barreira epitelial, alcançando a lâmina própria e exacerbando a resposta imune adaptativa.¹³

Assim, concomitantemente à resposta imune adaptativa, a produção de IL-15 tem sem dúvida um papel fundamental no desenvolvimento e exacerbação das lesões ao nível da mucosa intestinal.²⁰

2.4 Sintomatologia

Os sintomas clássicos da DC manifestam-se maioritariamente a nível gastrointestinal. Os mais comuns são diarreia crónica, distensão abdominal e má absorção intestinal que conduz a consequentes atrasos no crescimento. Contudo, estes sintomas são mais comuns em crianças com menos de 2 anos de idade.²⁴

De fato, não existe uma idade ideal para o desenvolvimento da doença, e apesar dos sintomas supracitados serem considerados característicos da DC, ao longo dos últimos anos, a percentagem de doentes com manifestações atípicas da doença tem vindo a aumentar.²⁵ Esta condição é denominada de Doença Celíaca Atípica (DCA) e manifesta-se maioritariamente em adultos, podendo também ser observada com menos frequência em adolescentes e crianças. A DCA caracteriza-se não só pelo aparecimento de sintomas a nível gastrointestinal, mas também pelo aparecimento de sintomas extraintestinais.²⁶ A maioria das manifestações extraintestinais ocorre como uma consequência da absorção deficitária de nutrientes e vitaminas, que se verifica devido ao fato da mucosa intestinal se encontrar comprometida.²⁷ Entre as manifestações mais frequentes destaca-se a anemia ferropénica e a osteoporose (devido à má absorção intestinal de ferro e vitamina D, respetivamente). Muitos doentes podem também manifestar hematomas, devido à má absorção de vitamina K.²⁵

A dermatite herpetiforme (DH) é outra manifestação extraintestinal muito comum na DC. Caracteriza-se pelo aparecimento de lesões papulovesiculares pruriginosas distribuídas pelos cotovelos, joelhos, couro cabeludo, nuca e nádegas. Alguns doentes apresentam ainda lesões ao nível da mucosa oral. Descobriu-se recentemente que, na DC, para além da produção de anticorpos direcionados contra a TG2, há também produção de anticorpos contra a transglutaminase epidérmica 3 (TG3), maioritariamente constitutiva da epiderme. As lesões características da DH ocorrem então como consequência da circulação e deposição dos anticorpos anti-TG3 ao nível da derme, que iniciam posteriormente uma resposta inflamatória local.²⁸ Para além da DH, a infertilidade, a nefropatia, a cardiopatia, a artrite/artralgia, as desordens hepáticas e as desordens neurológicas são também complicações extraintestinais associadas à DC.²⁹

Por último, reconhecem-se ainda outras duas apresentações clínicas não clássicas da DC, a Doença Celíaca Silenciosa (DCS) e a Doença Celíaca Latente (DCL). Os doentes com DCS apresentam danos evidentes ao nível da mucosa intestinal e anticorpos específicos da DC apesar de não alegarem qualquer tipo de sintomatologia associada. Por outro, os indivíduos com DCL, apesar de praticarem uma alimentação sem restrições e não aparentarem danos ao nível da mucosa intestinal, são doentes com uma predisposição genética para a DC, que mais tarde acabam por desenvolver a doença.³⁰

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da DC começou por ser efetuado através da detecção de alterações histológicas ao nível do intestino. Contudo, os recentes avanços no conhecimento fisiopatológico da doença levaram à descoberta de novas e melhores técnicas de diagnóstico, de carácter não invasivo.¹

Desta forma, a primeira linha de diagnóstico, atualmente, é a pesquisa de anticorpos anti-TG2 IgA no soro, em alternativa às técnicas invasivas anteriormente utilizadas. Esta pesquisa deve ser validada contra um padrão de referência, sendo considerado um teste com elevada especificidade e sensibilidade.³¹ No entanto, mesmo que a pesquisa destes anticorpos no soro do doente seja positiva, o diagnóstico de CD deverá ser sempre confirmado através de uma biópsia intestinal.³²

O recurso à análise histológica pode apenas ser evitado em crianças sintomáticas com uma forte propensão para a doença, nas quais se faz a pesquisa serológica de anticorpos específicos da DC, sendo o diagnóstico posteriormente confirmado através da co-existência de um genótipo HLA específico.³³

É importante referir que se o doente se encontrar a praticar uma DSG sem um diagnóstico prévio, é necessário que este inicie rapidamente uma alimentação normal, antes que o processo de diagnóstico seja iniciado, evitando-se assim falsos negativos.³¹

Apesar do melhoramento das técnicas de diagnóstico¹, a DC continua a ser uma doença subdiagnosticada nos dias que correm.³ Com vista a diminuir a quantidade de casos subdiagnosticados, a execução de um programa de *screening* serológico em massa poderia tornar-se útil, na medida em que permitiria diagnosticar doentes celíacos aquando do início dos seus sintomas, ou mesmo antes destes experimentarem qualquer tipo de sintoma. Existem, várias limitações e argumentos que refutam esta teoria, como por exemplo a dificuldade em estabelecer uma idade adequada para se realizar o *screening*, uma vez que esta enteropatia se pode manifestar em qualquer altura da vida. Desta forma, serão necessários

novos estudos científicos direcionados no sentido de se averiguar a utilidade desta hipótese.³

3. Doença Celíaca: Abordagem Terapêutica

Willem-Karel Dicke (1905-1962) foi um pediatra holandês, pioneiro no tratamento da doença celíaca através do reconhecimento dos benefícios da DSG. Dicke começou por realizar o seguimento clínico de vários pacientes celíacos, nomeadamente crianças, fazendo interrogatórios às famílias acerca dos seus hábitos alimentares, de forma a perceber quais os alimentos que pareciam melhorar ou piorar os sintomas clínicos dos seus doentes. Posteriormente, levou a cabo estudos não controlados, encorajando várias famílias a experimentar diferentes tipos de dieta, incluindo dietas sem trigo, de modo a averiguar qual a dieta mais eficaz a ser adotada para o controlo dos sintomas da doença. Rapidamente percebeu os efeitos tóxicos que o trigo e outros cereais tinham sobre os seus pacientes, acabando inclusivamente por publicar, em 1941, um relatório acerca dos benefícios da dieta sem glúten.³⁴

As ideias e observações de Dicke ganharam maior relevância no seio da comunidade científica aquando da Segunda Guerra Mundial, durante o inverno de 1944/1945, também conhecido como *Hongerwinter* (O Inverno da Fome). Durante este período, as provisões de alimentos, incluindo os derivados do trigo, eram escassas na Holanda. Paradoxalmente, as crianças celíacas apresentavam melhoras clínicas significativas, apesar da prática de uma dieta escassa e deficitária. Mais tarde, quando vários produtos derivados do trigo, nomeadamente o pão, foram reintroduzidos na sua dieta normal, estas crianças rapidamente regrediram no que diz respeito ao seu estado de saúde, o que veio corroborar as afirmações anteriormente efetuadas por Dicke. Posteriormente, através de estudos baseados nas suas descobertas, foi possível identificar o composto presente no trigo responsável pelo desencadeamento da DC, o glúten.³⁴

3.1 Dieta sem Glúten

Apesar dos avanços científicos até à data no que diz respeito à etiologia e fisiopatologia da DC, a única forma de controlar os sintomas e manter uma remissão serológica e histológica da doença, continua a ser a prática contínua de uma alimentação isenta de alimentos contendo glúten, não existindo até à data nenhuma terapêutica alternativa³⁵.

A DSG permite interromper a resposta imune desencadeada pela ingestão de glúten, possibilitando uma recuperação gradual das lesões ao nível das vilosidades intestinais.³⁶ Esta dieta deve apenas ser introduzida quando o diagnóstico da doença for conclusivo, pelo que não existe qualquer evidência científica dos benefícios da mesma em indivíduos saudáveis.^{31,37}

A evolução da doença deve ser posteriormente acompanhada serologicamente, sendo que, de uma maneira geral, os sintomas melhoram no decorrer de algumas semanas e os anticorpos específicos da DC decrescem para um nível normal após 6 a 12 meses do começo da dieta. A cura completa das vilosidades intestinais e consequente resolução histológica pode levar até 2 anos.^{31,35}

Existe, contudo, uma grande percentagem de doentes celíacos que continua a manifestar sintomas e/ou danos persistentes ao nível da mucosa intestinal, apesar da prática contínua e restrita de uma DSG.³⁸ Esta situação é denominada de doença celíaca refractária (DCR), sendo uma condição que afeta mais de 5% dos pacientes celíacos. Encontram-se descritos dois tipos de DCR: a DCR do tipo 1, cuja quantidade de linfócitos intraepiteliais se encontra dentro dos parâmetros normais e a DCR do tipo 2, onde há uma acumulação aberrante de linfócitos intraepiteliais, que muitas vezes está associada ao aparecimento de linfoma intestinal de células T, que é considerada a complicação mais grave da DC.²⁵

Na adaptação inicial a uma DSG, os doentes têm geralmente muitas dúvidas e preocupações acerca dos alimentos que podem ou não ingerir.³⁵ A adesão a este estilo de vida exige uma educação alimentar rígida com recurso a um nutricionista qualificado, bastante motivação por parte do doente e um *follow-up* clínico constante.³⁹ Desta forma, os celíacos enfrentam diariamente vários obstáculos:

- 1) No *CODEX ALIMENTARIUS*⁴⁰, documento estabelecido pela Food and Agriculture Organization of the United States e pela Organização Mundial de Saúde, que reúne padrões alimentares e recomendações relativas a alimentos e segurança alimentar reconhecidos internacionalmente (inclusive em Portugal), está preconizado que alimentos contendo menos de 20 p.p.m de glúten (o que equivale a 6mg³⁵) poderão ser considerados *gluten free*. Contudo, a susceptibilidade ao glúten difere de indivíduo para indivíduo, pelo que a ingestão de baixas quantidades desta substância, mesmo que ínfimas, pode ser prejudicial para alguns doentes.³⁹
- 2) Os doentes que se encontram a praticar uma DSG são muitas vezes expostos ao glúten, ainda que inadvertida e inconscientemente, devido à contaminação da sua

alimentação aquando do processamento, produção e preparação dos alimentos ingeridos.⁴¹ A sua medicação deve também ser meticolosamente controlada, uma vez que muitos medicamentos podem conter glúten na sua constituição, nomeadamente ao nível dos seus excipientes. Isto constitui um grave problema, principalmente para doentes crónicos, que necessitam de ser diariamente medicados. Infelizmente, a maioria dos medicamentos fabricados atualmente não possui informações acerca do seu possível teor em glúten, o que faz com que a identificação deste tipo de medicamentos seja muito difícil.⁴²

3) Geralmente, uma DSG proporciona um baixo paladar e contém pouco teor em fibra e nutrientes essenciais.⁴³ Assim, os alimentos *gluten free* têm tendência a conter elevado teor em gordura e calorias, numa tentativa de enaltecer a sua textura e sabor.³⁵ Por outro lado, estes não se encontram amplamente distribuídos para venda ao público, sendo ao mesmo tempo produtos relativamente caros. Desta forma, os doentes celíacos não possuem um leque variado de opções no que diz respeito à sua alimentação.⁴⁴

4) Fazer refeições fora de casa pode tornar-se um problema, devido às poucas alternativas existentes. Este fato, aliado à necessidade de cumprimento de uma dieta rigorosa e vigilância alimentar constante, leva a que estes doentes estejam muitas vezes sujeitos a elevados níveis de ansiedade, tendo tendência a isolar-se socialmente.⁴⁴

Não é, portanto, surpreendente que grande parte da população celíaca seja exposta inadvertidamente ao glúten, mesmo quando a fazer uma dieta supostamente adequada. Por outro lado, a falta de motivação destes doentes resulta muitas vezes no consumo deliberado de alimentos com glúten, havendo nestes casos um controlo inadequado da doença e recorrência dos sintomas. Regra geral, os pacientes diagnosticados precocemente, na infância, adaptam-se e respondem melhor à DSG do que os diagnosticados na idade adulta.³⁹

Com efeito, a qualidade de vida dos doentes celíacos poderia ser potencialmente melhorada com o recurso a terapêuticas que permitissem a ingestão de glúten, ainda que em poucas quantidades ou durante um curto período de tempo.³⁵

Um estudo recente, sob a forma de questionário, pretendeu avaliar qual a perspectiva dos doentes celíacos quanto à necessidade de existência de terapêuticas

alternativas para controlo sua doença. Com uma amostra de 372 doentes diagnosticados entre os 13 e os 41 anos de idade. Assim, apesar da adesão à DSG ter conduzido a uma melhoria do estado geral de saúde destes doentes, 65.1% dos inquiridos refere a necessidade de opções terapêuticas alternativas para o tratamento da doença, que permitam melhorar a sua qualidade de vida. A maioria dos pacientes (73%) referiu ainda disponibilidade para participar em estudos clínicos que avaliassem a segurança de um novo medicamento para o tratamento da doença.⁴⁵

A procura intensa de novos alvos terapêuticos, terapêuticas adjuvantes e novas formas de prevenir a DC é portanto impreterível, permanecendo um enorme desafio para a clínica e para a investigação.³⁵

3.2 Novas Abordagens Terapêuticas

Atualmente, encontram-se em investigação vários fármacos e terapêuticas para o tratamento da DC, não existindo até à data nenhum estudo em fase 3 de desenvolvimento.⁴⁶ As medidas terapêuticas atualmente em desenvolvimento baseiam-se na compreensão da patogénese da doença, incidindo sobretudo nas seguintes categorias: terapêuticas enzimáticas, moduladores da permeabilidade intestinal, moduladores da apresentação de antígenos, moduladores da resposta imune, e sequestradores de glúten.⁴⁷

3.2.1 Terapêuticas enzimáticas

Como referido anteriormente, após ingerido, o glúten não é passível de ser completamente digerido pois possui substâncias resistentes à proteólise gastrointestinal. Desta forma, uma das abordagens terapêuticas mais estudadas para o tratamento da DC consiste em degradar, ainda no trato gastrointestinal, os péptidos de glúten que funcionam como imunogénicos para o doente celíaco.⁴⁷

A administração de enzimas por via oral, nomeadamente de proteases capazes de degradar os fragmentos de glúten não digeridos – também conhecidas como glutenases – por forma a transformá-los em péptidos de baixo peso molecular não imunogénicos, parece ser uma solução promissora. Várias enzimas foram já identificadas como glutenases. No entanto, para serem realmente eficazes, estas devem ser capazes de surtir atividade em ambientes com um baixo pH (por forma a não serem inativadas no ambiente ácido do estômago), devendo também ser resistentes às proteases humanas.⁴⁷

3.2.1.1 ALV003

Neste sentido, o ALV003 é o fármaco mais estudado e melhor caracterizado. O ALV003, desenvolvido pela *Alvin Pharmaceuticals*, consiste numa mistura de duas glutenases recombinantes: uma protease de cisteína e uma propil-endopeptidase derivadas da cevada e da bactéria *Sphingomonas capsule*, respectivamente. Estudos *in vitro* mostraram que ambas as enzimas têm a capacidade de degradar os péptidos de glúten, sendo, no entanto, a sua ação mais rápida e eficaz quando atuam em sinergia. Num estudo de fase 2a efectuado em indivíduos previamente diagnosticados com DC, aos quais foi administrado aleatoriamente ALV003 ou placebo por via oral juntamente com uma dose diária de 2g de glúten, concluiu-se que os indivíduos tratados com ALV003 (n=20) não sofreram danos significantes na mucosa intestinal quando comparados com os indivíduos tratados com o placebo (n=21), nos quais as lesões ao nível da mucosa intestinal eram evidentes⁵. Devido aos seus resultados promissores, em 2013 foi iniciado um estudo fase 2b, cujo objectivo é avaliar a segurança e eficácia do ALV003 quando administrado em diferentes doses durante 12 semanas em cerca de 500 doentes celíacos, incluindo indivíduos sintomáticos a praticar uma DSG. Este estudo continua atualmente em progresso, pelo que não existem mais resultados publicados.⁴⁸⁻⁴⁹

3.2.1.2 AN-PEP

O AN-PEP é uma propil-endoprotease, derivada do fungo *Aspergillus niger* e desenvolvida pela *DSM Food Specialties*. Assim como o ALV003, o AN-PEP representa uma possível terapêutica oral para o tratamento da DC, em adjuvância à DSG.⁴⁷ De fato, a ingestão inadvertida e não intencional de glúten pode ocorrer mesmo quando os pacientes se encontram a praticar uma DSG, pelo que a execução deste regime alimentar conjuntamente com a toma esta enzima permitiria a degradação dos péptidos de glúten imunogénicos, evitando-se assim a sua ação intestinal nociva.⁵⁰ O seu pH óptimo é compatível com o pH existente no estômago, sendo também resiste à degradação mediada pelas proteases intestinais, nomeadamente pela pepsina.⁵¹

Um estudo recente, duplamente cego, randomizado e controlado com placebo propôs-se a avaliar a eficácia do AN-PEP na degradação dos péptidos de glúten, em 12 indivíduos saudáveis. Assim, os participantes foram divididos em grupos, aos quais foi aleatoriamente administrada uma dieta com alto ou baixo teor calórico, contendo 4g de glúten, juntamente com esta enzima ou com um placebo. A distinção entre a administração de uma dieta híper ou hipocalórica residiu no fato da ingestão de dietas com alto valor

calórico ter a capacidade de retardar o esvaziamento gástrico, prolongando assim o tempo de atuação da enzima ao nível do intestino. A conclusão do estudo permitiu confirmar que o AN-PEP é realmente eficaz na digestão dos péptidos de glúten ao nível do estômago. O AN-PEP mostrou ainda ser eficaz na degradação praticamente total de glúten em dietas com um baixo valor calórico, pelo que a eficácia desta enzima não foi aumentada pela administração de uma dieta com um alto valor calórico.⁵²⁻⁵³

Apesar dos seus resultados promissores, para poder ser usado como adjuvante terapêutico no tratamento da doença, é essencial que sejam efetuados outros estudos científicos no sentido de avaliar a eficácia e segurança da utilização do AN-PEP em doentes celíacos.⁵²

3.2.2 Modulação da Permeabilidade Intestinal

Como referido anteriormente, o mecanismo através do qual os péptidos de glúten atravessam o epitélio intestinal não é totalmente conhecido. Reconhece-se, no entanto, que na DC, a permeabilidade intestinal ao nível das junções ocludentes (TJ) se encontra comprometida. As TJ fazem parte das junções intercelulares que, para além de outras funções, desempenham um importante papel na regulação da permeabilidade paracelular e da integridade da barreira epitelial. Desta forma, a desregulação estrutural destas junções intercelulares poderá facilitar o transporte paracelular de glúten até à lâmina própria e, conseqüentemente, exacerbar da resposta imune adaptativa, característica da DC.⁵⁴

O Larazotide acetate (também conhecido por AT-1001) é um péptido sintético constituído por oito aminoácidos, derivado de uma toxina do *Vibrio cholerae*. Este funciona como um regulador das TJ, regulando a sua abertura por indução da coesão e do rearranjo entre os filamentos de actina, que desempenham um papel crucial na constituição das TJ.⁵⁵

Desta forma, a utilidade do AT-1001 no tratamento da DC é fundamentada, pela sua utilização como um método de barreira à passagem dos péptidos imunogénicos de glúten através das TJ, impedindo assim que estes alcancem a lâmina própria.⁵⁴ Neste sentido, foi recentemente realizado um estudo clínico de fase 2b, randomizado e controlado com placebo, a utilização do Larazotide acetate em doentes celíacos com manifestações gastrointestinais (mesmo a praticar uma DSG), revelou eficácia e segurança na redução de anticorpos anti-TG2 e na melhoria dos sintomas gastrointestinais. Contudo, é improvável que possa ser usado em alternativa à DSG, funcionando antes, à semelhança das abordagens terapêuticas supracitadas, como um adjuvante da mesma.⁵⁶⁻⁵⁷

3.2.3 Modulação da Apresentação de Antígenos

3.2.3.1 Inibidores da Enzima Transglutaminase Tecidual 2

A desaminação dos péptidos de glúten mediada pela enzima TG2 permite uma eficiente ligação destes antígenos às APC. Desta forma, a TG2 é um elemento chave no mecanismo fisiopatológico da doença, funcionando como um potencial alvo para o tratamento da DC, em alternativa à DSG.⁵⁸

Existem atualmente inúmeros inibidores da TG2 em fase de estudo e desenvolvimento. Os inibidores irreversíveis da TG2 são as opções mais promissoras para utilização como terapêutica da DC, ligando-se covalentemente à enzima, impedido a assim a ligação dos seus substratos naturais.⁵⁹ Exemplo disso é a molécula 2-[(2-oxopropyl)thio]imidazolium (L682777), um inibidor irreversível da TG2 que, num estudo pré-clínico⁶⁰, ao ser incubado *in vitro* com células intestinais isoladas a partir de biopsias duodenais de doentes celíacos, mostrou capacidade de prevenir a ativação dos linfócitos T.

Contudo, é necessário ter em conta que, uma vez que esta enzima possui um vasto leque de funções fisiológicas, interferindo na apoptose, adesão celular, transdução de sinais e reparação celular, a inibição da sua atividade pode ter consequências graves. Desta forma, novos estudo clínicos são necessários para avaliar a sua segurança e eficácia quando administrada em humanos.⁶¹

3.2.3.2 Bloqueadores dos Receptores HLA

De forma semelhante aos inibidores da TG2, o uso de bloqueadores específicos dos receptores HLA, com a finalidade de prevenir a sua ligação aos péptidos de glúten imunogénicos, representa uma alternativa terapêutica para o tratamento da DC. Nesta conjuntura, os péptidos desaminados pela TG2 não teriam a capacidade de se ligar aos receptores HLA, anulando-se assim o processo de apresentação destes antígenos às células T.³⁹ Este feito é alcançado através da identificação de moléculas análogas aos péptidos de glúten imunogénicos, com maior afinidade que os originais para o receptor HLA. Estes péptidos devem ter ainda a particularidade de não serem reconhecidos pelos linfócitos TCD4⁺, de forma a que não se desencadeie nenhuma resposta imune. Kapoorchan *et al.* realizaram um trabalho de pesquisa com o objectivo de identificar péptidos com estas características, que fossem passíveis de ser utilizados no tratamento na DC. Este trabalho apresentou ainda a possibilidade de optimização destas moléculas através da incorporação de aminoácidos naturais e sintéticos na sua estrutura, por forma a melhorar a sua afinidade

para o receptor. Desta forma, foi possível a obtenção de péptidos especificamente desenhados para o local de ligação às moléculas de HLA-DQ2, com uma afinidade cerca de 60 vezes superior para este receptor, quando comparada com os péptidos de referência.⁶²

Apesar da utilização destes bloqueadores ser um conceito particularmente atrativo, há algumas considerações a ter em consideração para que estas moléculas possam ser utilizadas com segurança e eficácia no tratamento da DC, como a possibilidade destes péptidos poderem interagir com outras moléculas HLA de classe II, noutros locais que não o intestino.³⁹

3.2.4 Modulação da Resposta Imune

Uma estratégia terapêutica muito utilizada em doenças que envolvem o sistema imunitário é a tentativa de equilibrar a resposta imune a antígenos, através do restabelecimento de um balanço normal entre a resposta inflamatória e a tolerância aos mesmos (imunoterapia). Assim, a compreensão cada vez mais detalhada do funcionamento da resposta imune na DC, levou a que fossem estudadas novas abordagens terapêuticas neste sentido.⁶³

3.2.4.1 Vacina Nexvax2

A Nexvax2 é a primeira vacina em desenvolvimento para o tratamento da DC, desenvolvida pela empresa *ImmusanT*. A sua função é reestabelecer a tolerância oral aos efeitos tóxicos dos péptidos de glúten.⁶³

Esta vacina é composta por 3 péptidos capazes de induzir uma resposta pro-inflamatória, em pacientes celíacos com o genótipo HLA-DQ2.5, sendo que essa resposta é posteriormente convertida numa resposta regulada. Desta forma, a Nexvax2 permite reprogramar a resposta imune dos linfócitos T ao glúten, sendo a única abordagem terapêutica para a DC atualmente em desenvolvimento, que tem o potencial de vir a possibilitar ao doente celíaco a prática de uma alimentação normal.⁶⁴

Foi efetuado um estudo clínico de fase I, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade desta terapêutica. Apesar dos resultados destes estudos não terem sido ainda divulgados, a *ImmusanT* publicou, através do seu *website*, vários relatórios alusivos aos mesmos, enunciando que a vacina foi bem tolerada pelos intervenientes nos estudos e tem mostrado resultados positivos na redução da resposta imune ao glúten.⁶⁵⁻⁶⁶ Encontra-se atualmente a ser realizado um outro estudo de fase I, que para além de avaliar

novamente a segurança e tolerabilidade desta vacina, será ainda constituído por um período de titulação da dose a administrar em doentes celíacos a praticar uma DSG.⁶⁷

3.2.4.2 Utilização de Nemátodes

A utilização de nemátodes no tratamento de doenças que afetam o sistema imunitário tem como base a “Hipótese Higiénica”. Esta defende que infeções crónicas, incluindo infeções por parasitas, ajudam a regular o sistema imunitário e a prevenir doenças imunes.⁶³ Um dos primeiros relatórios a sugerir esta hipótese data de 1976, onde membros caucasianos de uma comunidade urbana referiram possuir uma maior incidência de doenças alérgicas, comparativamente às comunidades indígenas rurais, onde a incidência de infeções virais, bacterianas e parasitárias era muito superior.⁶⁸

De fato, os nemátodes, têm a habilidade de modificar a resposta inflamatória do hospedeiro a certos estímulos, facto que tem gerado muito interesse por parte da comunidade científica, pela possibilidade destes poderem vir a ser utilizados como novos tratamentos anti-inflamatórios.⁶⁹

Um estudo muito recente (2015) envolveu 12 doentes celíacos a praticar uma DSG, aos quais foram inoculadas larvas de *N.americanus*. Durante 12 semanas foi-lhes fornecido um aporte diário de 10 a 50 mg de glúten e, posteriormente, 1g diariamente durante 2 semanas. Os resultados deste estudo mostraram uma diminuição da resposta inflamatória mediada pela ingestão de glúten, e melhoria dos sintomas gastrointestinais. De fato, no final do estudo, os voluntários intervenientes consideraram esta terapêutica aceitável, tendo inclusivamente recusado a desparasitação. Contudo, apesar da relativa segurança deste método quando efetuado em condições clinicamente controladas, são ainda necessários estudos complementares para a sua aprovação e aceitação como terapêutica por parte das entidades regulamentares.⁷⁰

3.2.5 Sequestradores de Glúten

O BL-7010 é um co-polímero, desenvolvido pela *BioLineRx Ltd*, que se liga, intraluminalmente e com alta afinidade, aos péptidos de gliadina imunogénicos para o doente celíaco, prevenindo a sua desaminação e o conseqüente desencadear da resposta imune característica da DC.⁷¹

No seu primeiro estudo pré-clínico, utilizando uma cultura de células intestinais humanas como modelo de estudo, o BL-7010 mostrou reduzir os danos celulares induzidos

pelos péptidos de gliadina.⁷²

Posteriormente, o seu primeiro estudo clínico foi concluído em 2014 e teve como objetivo averiguar a sua segurança na administração de várias doses. Apesar de não se encontrarem disponíveis as conclusões totais deste estudo, a *BioLineRx Ltd* relatou, através do seu website, que o BL-7010, para além de ser fracamente absorvido para a corrente sanguínea, mostrou ser seguro e bem tolerado em humanos.⁷³⁻⁷⁴ De fato, provendo-se realmente seguro e eficaz em ensaios clínicos posteriores, este co-polímero poderá vir a constituir uma opção terapêutica interessante para o tratamento da DC, na medida em que é passível de ser utilizado sem o risco de efeitos adversos sistémicos, já que tem um efeito principalmente local, ao nível do intestino.⁷⁵

4. Conclusão

A doença celíaca é uma patologia imunomediada muito comum atualmente, que possui uma vasta distribuição a nível mundial, afetando cerca de 1% da população Europeia. Apesar dos recentes avanços científicos no conhecimento fisiopatológico da DC, esta continua a ser uma doença bastante subdiagnosticada, havendo inclusivamente um aumento do número de casos com formas de apresentação atípicas da doença. O diagnóstico é efetuado com base em testes serológicos específicos, recorrendo-se, normalmente, à biópsia intestinal para confirmação do diagnóstico.

A dieta sem glúten continua a ser a única terapêutica disponível para o tratamento da DC. Esta permite uma remissão dos sintomas e dos danos ao nível da mucosa intestinal, existindo contudo uma percentagem de doentes que, apesar de cumprirem rigorosamente esta dieta, continua a manifestar lesões intestinais. Iniciar uma DSG requer bastante motivação por parte do doente e acompanhamento clínico especializado e, por isso, a sua manutenção nem sempre é fácil, podendo muitas vezes afetar negativamente a qualidade de vida destes doentes.

Deste modo a procura de alternativas terapêuticas, de forma a que colmatar as dificuldades impostas pelo cumprimento de uma DSG, tem ganho relevo no seio da comunidade científica. De facto, alguns fármacos candidatos ao tratamento da DC encontram-se, atualmente, prestes a entrar na fase 3 de desenvolvimento clínico.

Entre as várias abordagens terapêuticas atualmente em estudo, as glutenases (enzimas administradas oralmente capazes de degradar os péptidos imunogénicos de glúten) têm demonstrado ser a estratégia farmacológica mais promissora no tratamento dos doentes

com DC. O recurso a co-polímeros sequestradores de glúten poderá também vir a constituir uma opção terapêutica interessante na DC, uma vez que não sendo absorvidos para a corrente sanguínea, não irão induzir o aparecimento de efeitos secundários de carácter sistémico. Outras abordagens promissoras incluem a indução de tolerância oral ao glúten através de vacinação, a modulação da resposta imune ou ainda a alteração da permeabilidade intestinal.

Por último, o farmacêutico assume um importante papel no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas no contexto da doença celíaca, uma vez que é o profissional de saúde com a formação científica mais indicada para prestar serviços ao nível da indústria farmacêutica, quer seja na investigação e desenvolvimento de novos fármacos, como na monitorização de ensaios pré-clínicos e clínicos. Por outro lado, o farmacêutico comunitário possui também um importante papel na consciencialização da população para a existência e reconhecimento dos sintomas da doença, nomeadamente dos sintomas atípicos, de forma a fazer o reencaminhamento dos utentes para o médico sempre que necessário. Deve ainda esclarecer todas as dúvidas relativas à doença que forem questionadas pelo doente e efetuar um aconselhamento nutricional adequado, promovendo a adesão à DSG e evidenciando os perigos da contaminação de alimentos com glúten, através de contaminação cruzada ou mesmo durante a sua confecção.

5. Bibliografia

- [1] CATASSI, C.; GATTI, S.; LIONETTI, E. et al. - **World perspective and celiac disease epidemiology.** Dig Dis. 33 (2015) 141–6.
- [2] ANTUNES H.; ABREU, I.; NOGUEIRAS A. et al.- **Primeira determinação de prevalência de doença celíaca numa população portuguesa.** Acta Med Port. 19 (2002) 115-120.
- [3] LIONETTI E., GATTI S., PULVIRENTI A., CATASSI C. - **Celiac disease from a global perspective.** Best Pract Res Clin Gastroenterol. 29 (2015) 365–79.
- [4] CATASSI, C., RATSCH, IM., GANDOLFI, L. et al. - **Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara?** Lancet. 354 (1999) 647–8.
- [5] LÄHDEAHO ML.; KAUKINEN K.; LAURILA K. et al - **Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease.** Gastroenterology. 146 (2014) 1649–58.
- [6] TACK, GJ.; VAN DE WATER JM.; BRUINS M]. et al. - **Consumption of gluten with gluten-degrading enzyme by celiac patients: A pilot-study.** World J Gastroenterol. 19 (2013) 5837–47.
- [7] VRIEZINGA, SL.; AURICCHIO R.; BRAVI E. et al. - **Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease.** N Engl J Med, 371 (2014) 1304–15.
- [8] LIONETTI, E.; CASTELLANETA S.; FRANCAVILLA R. et al. - **Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children.** N Engl J Med, 371 (2014) 1295–303.
- [9] SOLLID, LMM.; MARKUSSEN G.; EK J. et al. - **Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer.** J Exp Med, 169 (1989) 345–50.
- [10] SOLLID LM., JABRI B. - **Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease.** Nat Rev Immunol, 13 (2013) 294–302.
- [11] LIU E., REWERS M., EISENBARTH GS. - **Genetic testing: Who should do the**

testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease?

Gastroenterology. 128 (2005) 33–7.

[12] WITHOFF, S.; LI Y.; JONKERS I.; WIJMENGA C. - **Understanding Celiac Disease by Genomics**. Trends Genet, 32 (2016) 1–14.

[13] ESCUDERO-HERNÁNDEZ, C.; PEÑA AS.; BERNARDO D. - **Immunogenetic Pathogenesis of Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity**. Curr Gastroenterol Rep. 18 (2016) 36-47

[14] HEAP, GA.; VAN HEEL, DA. - **Genetics and pathogenesis of coeliac disease**. Semin Immunol. 21 (2009) 346–54.

[15] SILANO, M.; VINCENTINI, O.; DE VINCENZI, M. - **Toxic, immunostimulatory and antagonist gluten peptides in celiac disease**. Curr Med Chem. 16 (2009) 1489–98.

[16] SETTY, M.; HORMAZA, L.; GUANDALINI, S. - **Risk Assessment, Diagnosis, and Monitoring of Celiac Disease**. Mol Diagn Ther. 12 (2008) 289–98.

[17] CICLITIRA, PJ.; JOHNSON MW.; DEWAR DH.; ELLIS HJ. - **The pathogenesis of coeliac disease**. Mol Aspects Med 26 (2005) 421–458

[18] RAUHAVIRTA, T. HIETIKKO M.; SALMI T.; LINDFORS K. - **Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review**. Clin Rev Allergy Immunol. (2016) [Epub ahead of print].

[19] STAMNAES, J., SOLLID, L. M. - **Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen**. Semin Immunol. 27 (2015) 343–52.

[20] MURCH, S. - **Recent Advances in Celiac Disease**. Indian J Pediatr (2016) [Epub ahead of print].

[21] IVERSEN, R. FLEUR DU PRÉ M.; DI NIRO R.; SOLLID LM. - **Igs as Substrates for Transglutaminase 2: Implications for Autoantibody Production in Celiac Disease**. J Immunol. 195 (2015) 5159–68.

[22] MESIN, L.; SOLLID, LM.; DI NIRO, R. - **The intestinal B-cell response in celiac disease**. Front Immunol. 3 (2012) 1–12.

[23] SCHUPPAN, D.; JUNKER, Y.; BARISANI, D. - **Celiac Disease: From Pathogenesis**

to **Novel Therapies**. *Gastroenterology*. 137 (2009) 1912–33.

[24] REILLY NR, GREEN PH. - **Epidemiology and clinical presentations of celiac disease**. *Semin Immunopathol*. 34 (2012) 473–8.

[25] KOCHHAR, GS. SINGH T.; GILL A.; KIRBY DF. - **Celiac disease: Managing a multisystem disorder**. *Cleve Clin J Med*. 83 (2016) 217–27.

[26] PINTO-SÁNCHEZ, MI.; BERCIK P.; VERDU EF.; BAI JC.- **Extraintestinal manifestations of celiac disease**. *Dig Dis*. 33 (2015) 147–54.

[27] ABENAVOLI, L.; DELIBASIC M.; PETA V. *et al.* - **Nutritional profile of adult patients with celiac disease**. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 19 (2015) 4285–92.

[28] REUNALA T., SALMI TT., HERVONEN K. - **Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet**. *Acta Derm Venereol*. 95 (2015) 917–22.

[29] KURPPA, K.; HIETIKKO M.; SULIC AM. *et al.* - **Current status of drugs in development for celiac disease**. *Expert Opin Investig Drugs*, 23 (2014) 1079–91.

[30] RITO NOBRE. S.; SILVA, T.; PINA CABRAL, J.E. - **Doença celíaca revisitada**. *J Port Gastreenterol*. 14 (2007) 184-193

[31] HUSBY, S.; KOLETZKO S.; KORPONAY-SZABÓ IR. *et al.* - **European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease**. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 54 (2012) 136–60.

[32] PEDRO, N.; LOPES, S.; SZANTHO, A. *et al.* - **Doença Celíaca – revisão de conceitos e novos desenvolvimentos**. *Medicina Interna*. 16 (2009) 62–68.

[33] GREEN, PH.; LEBWOHL, B.; GREYWOODE, R. - **Celiac disease**. *J Allergy Clin Immunol*. 135 (2015) 1099–106

[34] YAN, D.; HOLT, PR. - **Willem Dicke. Brilliant clinical observer and translational investigator. Discoverer of the toxic cause of celiac disease**. *Clin Transl Sci*. 2 (2009) 446–8.

[35] NIEWINSKI, MM. - **Advances in Celiac Disease and Gluten-Free Diet**. *J Am Diet Assoc*. 108 (2008) 661–72.

- [36] MERESSE, B.; MALAMUT, G.; CERF-BENSUSSAN, N. - **Celiac Disease: An Immunological Jigsaw**. *Immunity*. 36 (2012) 907–19.
- [37] REILLY, NR. - **The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad**. *J Pediatr*. (2016) [Epub ahead of print]
- [38] KAUKINEN, K.; PERÄÄHO M.; LINDFORS K. *et al.* - **Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease**. *Aliment Pharmacol Ther*. 25 (2007) 1237–45.
- [39] MAKHARIA, GK. - **Current and emerging therapy for celiac disease**. *Front Med*. 24 (2014) [Epub]
- [40] CODEX ALIMENTARIUS - **Codex Standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten**. CODEX STAN 118-1979. (Revisto em 2008) Disponível online: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/list-of-standards/en/> [Acedido a 9/6/2016]
- [41] THOMPSON, T.; LEE, AR.; GRACE, T. - **Gluten Contamination of Grains, Seeds, and Flours in the United States: A Pilot Study**. *J Am Diet Assoc*. 110 (2010) 937–40.
- [42] CRUZ, JE.; COCCHIO C.; LAI PT.; HERMES-DESANTIS E.- **Gluten content of medications**. *Am J Health Syst Pharm*. 72 (2015) 54–60.
- [43] THEETHIRA TG, DA DENNIS M, L. - **Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet**. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 8 (2014) 123–9.
- [44] SVERKER, A; HENSING, G.; HALLERT, C. - **‘Controlled by food’–lived experiences of coeliac disease**. *J Hum Nutr Diet*. 18 (2005) 171–80.
- [45] BRANCHI, F.; TOMBA C.; FERRETTI F. *et al.* - **Celiac Disease and Drug-Based Therapies: Inquiry into Patients Demands**. *Digestion*. 93 (2016) 160–6.
- [46] GOTTLIEB, K.; DAWSON J.; HUSSAIN F.; MURRAY JA. - **Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials**. *Gastroenterol Rep*. 3 (2015) 91–102.
- [47] MCCARVILLE, JL.; CAMINERO, A.; VERDU, EF. - **Pharmacological approaches in celiac disease**. *Curr Opin Pharmacol*. 25 (2015) 7–12.

- [48] CLINICALTRIALS.GOV - **Evaluation of the Efficacy and Safety of ALV003 in Symptomatic in Celiac Disease Patients** 2013. Disponível online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01917630>. [Acedido a 20/5/2016]
- [49] ALVINE PHARMACEUTICALS INC - **Alvine Pharmaceuticals Doses First Patient in Phase 2B Trial for ALV003 in Celiac Disease** (2013). Disponível online: <http://www.alvinepharma.com/press-oct292013/> . [Acedido a 29/5/2016]
- [50] MITEA C.; HAVENAAR R.; DRIJFHOUT JW. *et al.* - **Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease.** *Gut.* 57 (2008) 25–32.
- [51] MONTSERRAT, V.; BRUINS MJ.; EDENS L.; KONING F. - **Influence of dietary components on Aspergillus niger prolyl endoprotease mediated gluten degradation.** *Food Chem.* 174 (2015) 440–5.
- [52] SALDEN, B.N.; MONSERRAT V.; TROOST FJ. *et al.* - **Randomised clinical study: Aspergillus niger-derived enzyme digests gluten in the stomach of healthy volunteers.** *Aliment Pharmacol Ther.* 42 (2015) 273–85.
- [53] CLINICALTRIALS.GOV - **Effect of AN-PEP Enzyme on Gluten Digestion**, (2011). Disponível online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335503>. [Acedido a 3/6/2016]
- [54] KHALEGHI, S.; JU JM.; LAMBA A.; MURRAY JA. - **The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate.** *Therap Adv Gastroenterol.* 9 (2016) 37–49.
- [55] GOPALAKRISHNAN, S.; TRIPATHI A.; TAMIZ AP. *et al.* - **Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells.** *Peptides.* 35 (2012) 95–101.
- [56] LEFFLER, DA.; KELLY CP.; GREEN PH. *et al.* - **Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: A randomized controlled trial.** *Gastroenterology.* 148 (2015) 1311–9.
- [57] CLINICALTRIALS.GOV - **A Double-blind Placebo-controlled Study to Evaluate Larazotide Acetate for the Treatment of Celiac Disease** (2011) Disponível online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01396213>. [Acedido a 8/6/2016]
- [58] DEMIN, OO.; SMIRNOV, SV.; SOKOLOV, VV. *et al.* - **Modeling of celiac disease**

immune response and the therapeutic effect of potential drugs. BMC Syst Biol. 7 (2013) 1-10.

[59] MCALLISTER, CS.; KAGNOFF, MF. - **The immunopathogenesis of celiac disease reveals possible therapies beyond the gluten-free diet.** Semin Immunopathol. 34 (2012) 581–600.

[60] MAIURI, L.; CIACCI C.; RICCIARDELLI I. *et al.* - **Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease.** Gastroenterology. 129 (2005) 1400–13.

[61] LERNER, A. - **New therapeutic strategies for celiac disease.** Autoimmun Rev. 9 (2010) 144–7.

[62] KAPOERCHAN, VV.; WIESNER M.; HILLAERT U. *et al.* - **Design, synthesis and evaluation of high-affinity binders for the celiac disease associated HLA-DQ2 molecule.** Mol Immunol. 47(2010) 1091–7.

[63] VEERARAGHAVAN, G.; LEFFLER DA.; KASWALA DH.; MUKHERJEE R. - **Celiac disease 2015 update: new therapies.** Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 9 (2015) 913–27.

[64] IMMUSANT, Inc. - **Celiac Disease Programs - Nexvax2®Therapy** (2015).
Disponível online: <http://www.immusant.com/clinical-development/celiac-disease-programs.php>. [Acedido a 20/6/2016].

[65] CLINICALTRIALS.GOV - **Safety Study of Nexvax2 in Subjects With Coeliac Disease** (2009). Disponível online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00879749>. [Acedido a 20/6/2016].

[66] BUSINESS WIRE - **ImmusanT Reports Nexvax2 Phase I Data in Patients with Celiac Disease** (2016). Disponível online: <http://www.businesswire.com/news/home/20160524006174/en/ImmusanT-Reports-Nexvax2-Phase-I-Data-Patients>. [Acedido a 20/6/2016].

[67] CLINICALTRIALS.GOV - **Safety and Tolerability of Nexvax2 in Subjects With Celiac Disease** (2015) Disponível online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528799>. [Acedido a 20/6/2016].

[68] GERRARD JW.; GEDDES CA.; REGGIN PL. *et al.* - **Serum IgE levels in white and**

metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy.* 37 (1976) 91-100.

[69] HELMBY, H. - **Human helminth therapy to treat inflammatory disorders - where do we stand?** *BMC Immunol.* 16 (2015) 12-6.

[70] CROESE, J.; GIACOMIN P.; NAVARRO S. *et al.*- **Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease.** *J Allergy Clin Immunol.* 135 (2015) 508–16.

[71] MCCARVILLE, JL.; NISEMBLAT Y.; GALIPEAU HJ. *et al.* - **BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity.** *PLoS ONE.* 9 (2014) 1-9

[72] PINIER M.; VERDU EF.; NASSER-EDDINE M. *et al.*- **Polymeric binders suppress gliadin-induced toxicity in the intestinal epithelium.** *Gastroenterology.* 136 (2009) 288–98.

[73] CLINICALTRIALS.GOV - **Safety and Systemic Exposure Study of BL-7010 in Well-Controlled Celiac Patients.** (2013). Disponible online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01990885>. [Acedido a 25/6/2016].

[74] BIOLINERX. - **BL-7010 Celiac Disease** (2010) Disponible online: <http://www.biolinerx.com/default.asp?pageid=97>. [Acedido a 25/6/2016].

[75] WUNGJIRANIRUN, M.; KELLY, CP.; LEFFLER, DA. - **Current Status of Celiac Disease Drug Development.** *Am J Gastroenterol.* 111 (2016) 779-86.