

### INTERCONEXÕES ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇA CELÍACA: PERSPECTIVAS ATUAIS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

**Anderson Luís dos Santos Moreira<sup>1</sup>;**

<http://lattes.cnpq.br/1329355998936558>

**Ana Olinda Cavalcante Costa<sup>2</sup>;**

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/1470834061232467>

**Vitória Hábia dos Santos Lemos<sup>3</sup>;**

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/1241231166563692>

**Lidiane Pereira de Albuquerque<sup>4</sup>;**

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/3684368424973704>

**Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas<sup>5</sup>.**

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/2034767669252508>

**RESUMO:** o presente trabalho teve como objetivo analisar a associação entre a doença celíaca e a microbiota intestinal e como esta poderia ser cogitada como um alvo terapêutico no quadro clínico instalado. Metodologia: trata-se de uma revisão integrativa de literatura cuja coleta de dados foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os descritores utilizados para a pesquisa foram “*Celiac Disease*”, “*Gut Microbiota*”, “*Prebiotic*” e “*Probiotic*”, por meio do operador booleano AND e OR, resultando assim em 179 trabalhos encontrados, dos quais 13 foram selecionados para leitura integral e, destes, 7 foram incluídos na revisão. Resultados e discussão: conforme a revisão realizada, observou-se que existem táxons microbianos intestinais com associação causal com a doença celíaca, bem como outros táxons que são alterados em função da patologia. Em ambos os casos, a disbiose relaciona-se à intensificação da sensibilidade ao glúten devido ao aumento da permeabilidade intestinal. Sendo assim, intervenções com probióticos têm demonstrado efeitos benéficos em pacientes celíacos. Conclusão: a microbiota intestinal tem íntima associação com a doença celíaca e pode ser considerada como alvo terapêutico promissor na modulação da patologia. Por conseguinte, o uso de probióticos tem se mostrado eficaz na modulação do quadro sintomatológico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Microbiota intestinal. Doença celíaca. Probiótico.

## **INTERCONNECTIONS BETWEEN GUT MICROBIOTA AND CELIAC DISEASE: CURRENT PERSPECTIVES AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS**

**ABSTRACT:** the present study aimed to analyze the association between celiac disease and intestinal microbiota and how it could be considered as a therapeutic target in the current clinical situation. Methodology: this is an integrative literature review whose data collection was performed in the PubMed, Scopus and Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) databases. The descriptors used for this work were “Celiac Disease”, “Gut Microbiota”, “Prebiotic” and “Probiotic”, using the Boolean operator AND and OR, resulting in 179 works found, of which 13 were selected for full reading and, of these, 7 were included in this review. Results and discussion: according to the review carried out, it was observed that there are intestinal microbial taxa with a causal association with celiac disease, as well as other taxa that are altered due to pathology. In both cases, dysbiosis is related to the intensification of sensitivity to gluten due to increased intestinal permeability. Therefore, interventions with probiotics have demonstrated beneficial effects in celiac patients. Conclusion: the intestinal microbiota has a close association with celiac disease and can be considered as a promising therapeutic target in the modulation of pathology. Therefore, the use of probiotics has been shown to be effective in modulating the symptomatology.

**KEY-WORDS:** Gut microbiota. Celiac disease. Probiotic.

### **INTRODUÇÃO**

Doença celíaca (DC) é uma condição multissistêmica ocasionada por uma inadequada reação imunológica mediada por células T em resposta à ingestão de glúten, resultando em danos imunomediados no intestino delgado. Essa resposta afeta indivíduos geneticamente predispostos que possuem os genes HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (Marques, 2022).

A microbiota intestinal pode influenciar a patogênese da DC de várias maneiras: (a) ao modular a digestão de peptídeos de glúten, gerando peptídeos que podem ser tanto tóxicos quanto tolerogênicos, impactando na aquisição de tolerância dietética ao antígeno; (b) ao influenciar a permeabilidade intestinal através da liberação de zonulina e expressão de junções apertadas; (c) ao promover a maturação do epitélio da mucosa; e (d) ao regular a atividade do sistema imunológico por meio da expressão de citocinas e peptídeos pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios (Cristofori, 2018).

Geralmente, uma dieta sem glúten vitalícia é o tratamento para indivíduos com DC. A ingestão contínua de glúten pode exacerbar os sintomas clínicos, promover mais danos intestinais e aumentar o risco de cânceres futuros, incluindo adenocarcinoma do intestino

delgado, câncer de esôfago, melanoma e linfoma não Hodgkin (Aljada, 2021). Para a maioria dos pacientes com DC, a observância rigorosa de uma dieta livre de glúten resulta no desaparecimento ou redução significativa dos anticorpos em até 12 meses (podendo ser estendido para 18 a 24 meses em casos com títulos de anticorpos elevados), acompanhado pelo restabelecimento do crescimento das vilosidades intestinais (Caio, 2019).

Baseando-se nas informações supracitadas, o presente trabalho objetivou analisar a relação entre DC e microbiota intestinal e como esta poderia ser um importante alvo terapêutico para o quadro clínico instalado.

## REFERENCIAL TEÓRICO

A DC é uma enteropatia autoimune deflagrada pela sensibilidade ao glúten. Acomete particularmente o intestino delgado, promovendo inflamações que podem levar à atrofia vilositária e má absorção de nutrientes (Fenacelbra, 2021). Os principais achados desta temática estão apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1.** Estudos que investigaram o impacto da microbiota intestinal na doença celíaca (DC).

REFERÊNCIA	METODOLOGIA	RESULTADOS
Francavilla, <i>et al.</i> (2019)	Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos, controlado por placebo. Os participantes tinham 18 anos ou mais. Trataram-se de pacientes celíacos que já estavam sendo tratados com dieta com exclusão de glúten há, pelo menos, 2 anos. 109 pacientes foram randomizados, em que 54 receberam probióticos e 55 receberam placebo.	Os pacientes do grupo probiótico tiveram escores clínicos significativamente piores em comparação àqueles que receberam placebo. Não houveram diferenças na composição da dieta e na quantidade do consumo de FODMAPS durante o estudo. Não foram observados eventos adversos relacionados ao produto do estudo. Observou-se melhora dos sintomas do tipo SII em pacientes com DC, aderentes a uma dieta isenta de glúten estrita, após 6 semanas de uso de probióticos.
Hakansson, <i>et al.</i> (2019)	Crianças com risco genético para DC e com dieta contendo glúten que foram testadas positivas para autoanticorpos tTG em um estudo prospectivo de coorte de nascimentos foram convidadas para o ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Um total de 78 crianças completaram o estudo, sendo 40 tratadas com probióticos e 38 fazendo uso de placebo por 6 meses.	Observaram-se alterações periféricas nas células NKT ao longo do tempo no grupo probiótico, o que não foi observado nas crianças que receberam placebo. Em geral, não houve diferença nos níveis médios do autoanticorpo tTG entre os dois grupos ao longo do tempo. Concluiu-se que as cepas <i>Lactobacillus plantarum</i> e <i>Lactobacillus paracasei</i> têm efeitos moduladores na resposta imune periférica nos pacientes com autoimunidade ativa para DC (CDA).

<p>Primec <i>et al.</i> (2019)</p>	<p>Estudo duplo-cego controlado por placebo que envolveu 40 crianças com DC e 16 crianças saudáveis (HC). As crianças com DC foram alocadas aleatoriamente em dois grupos, dos quais 20 pertenciam ao grupo placebo (PL) e 20 ao grupo Probiótico (PR). O grupo PR recebeu uma formulação probiótica contendo uma mistura de 2 cepas, <i>B. breve</i> BR03 (DSM 16604) e <i>B. breve</i> B632 (DSM 24706) na proporção de 1:1 durante 3 meses. Posteriormente, para análise estatística, foram utilizadas amostras de sangue e fezes de crianças DC (no momento da inscrição - T0 e após 3 meses, ao final da intervenção com probiótico/placebo - T1) e de crianças HC. O grupo HC foi amostrado apenas uma vez (T0).</p>	<p>Verrucomicrobia, Parcubacteria e alguns filos ainda desconhecidos de Bactérias e Archaea podem estar envolvidos na doença, sendo isso indicado por uma forte correlação com o TNF-<math>\alpha</math> (fator de necrose tumoral alfa). Da mesma forma, as Proteobactérias correlacionaram-se fortemente com a concentração de ácidos graxos de cadeia curta fecais. O efeito da administração de probióticos revelou uma correlação negativa entre Verrucomicrobia, alguns filos desconhecidos de Bactérias, Synergistetes, Euryarchaeota e alguns ácidos graxos de cadeia curta, tornando-os um alvo importante no processo de restauração da microbiota. Synergistetes e Euryarchaeota podem ter um papel no processo anti-inflamatório no intestino humano saudável.</p>
<p>Andriulli (2022)</p>	<p>Estudo de intervenção duplo-cego controlado por placebo que investigou 48 pacientes com DC, randomizado em 3 grupos para comer diariamente, por 12 semanas, 100 g de pão com diferentes doses de Gluten Friendly™ (GF), um novo glúten obtido através de processos físico-químicos aplicados aos grãos de trigo.</p>	<p>Todos os 48 indivíduos com DC não apresentaram sintomas da doença durante essas doze semanas.</p>
<p>González-García <i>et al.</i> (2023)</p>	<p>Realizou-se um teste bidirecional de randomização mendeliana de duas amostras (2SMR). A amostra de microbiota intestinal (24340 indivíduos) foi obtida usando estatísticas resumidas do estudo de associação genômica ampla (GWAS), enquanto a amostra de indivíduos com o haplótipo HLA-DQ2 de alto risco (4264 indivíduos) foi obtida das estatísticas resumidas do ImmunoChip CeD study (estudo ImmunoChip de DC). Para testar se as alterações na composição da microbiota intestinal estavam ligadas de maneira causal à DC, os dados de microbiota intestinal foram usados como exposição e os dados de DC como desfecho; para testar a causalidade reversa, os conjuntos de dados de exposição e desfecho foram invertidos.</p>	<p>Identificaram-se diversas bactérias das famílias Ruminococcaceae e Lachnospiraceae do filo Firmicutes como potencialmente causais em ambas as direções. Além disso, os resultados sugerem que mudanças na abundância da família Veillonellaceae podem ser causais no desenvolvimento da DC, enquanto mudanças na abundância da família Pasteurellaceae podem ser consequência da própria doença.</p>

Herfindal <i>et al.</i> (2023)	Ensaio clínico randomizado no qual adultos com DC tratados com dieta isenta de glúten (GFD) com sintomas gastrointestinais persistentes (GI) foram randomizados. Um grupo teve dieta LFD e GFD associadas (n=39) por 4 semanas e o grupo controle dieta padrão GFD (n=36).	O grupo que consumiu dieta LFD apresentou mais mudanças no perfil do microbioma fecal (diversidade $\beta$ ) que o grupo controle. Nesse grupo, também foi observada redução da concentração fecal dos ácidos propiônico e valérico. Não foram observadas diferenças significativas entre a diversidade bacteriana $\alpha$ ou marcadores de inflamação e integridade intestinal em ambos os grupos.
Li <i>et al.</i> (2023)	Foi feita a análise de uma randomização mendeliana com dados resumidos do estudo de associação genômica ampla (GWAS). Selecionaram variáveis instrumentais de 7824 participantes e 486 concentrações de metabólitos foram testadas visando determinar a relação causal entre microbiota, metabólitos e risco de desenvolvimento de DC.	Obteve-se que Bifidobacteriales, à nível de ordem, estavam associadas a alto risco de DC, assim como Bifidobacteriaceae, à nível de família e <i>Bifidobacterium</i> , em gênero. Além disso, a DC foi causalmente e significativamente associada a metanobactérias de classe baixa, família Bacteroidales, gêneros <i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> e <i>Methanobrevibacter</i> .

Fonte: Autores, 2024.

Estudos observacionais e transversais relataram a associação entre microbioma intestinal e DC (Collado *et al.*, 2009; Palma *et al.*, 2010; Palma *et al.*, 2012; Nistal *et al.*, 2016), porém não evidenciam de maneira concisa qual o perfil microbiológico está associado à DC. Isso ocorre devido às limitações encontradas durante a execução dos estudos, tais como a heterogeneidade de metodologias utilizadas, a falta de análise sobre o impacto da dieta isenta de glúten nas modificações observáveis no microbioma dos participantes (Zafeiropoulou *et al.*, 2020), e a presença de outras patologias concomitantes que podem promover disbiose.

Assim, González-García *et al.* (2023), visando superar essas limitações metodológicas e estabelecer análises à luz do ajuste de fatores de confusão e causalidade reversa, utilizaram-se da randomização mendeliana de duas amostras, com polimorfismos de nucleotídeo único alocados de modo randômico e independente enquanto variáveis instrumentais para estabelecer a relação causal entre uma exposição e um resultado. Os autores evidenciaram táxons microbianos intestinais relacionados à DC, demonstrando as famílias Ruminococcaceae, Eillonellaceae e Pasteurellaceae como potencialmente causais na direção microbiota-DC, enquanto bactérias do filo Firmicutes alteraram de modo bidirecional, estando sua diminuição relacionada à deflagração da DC ou sendo consequência da patologia. O filo Proteobacteria foi abundante em indivíduos celíacos ativos ou com sintomatologia celíaca persistente, apesar de histologia normal e adesão a uma dieta isenta de glúten.

Li *et al.* (2023) reforçaram esses achados aplicando uma metodologia semelhante e demonstraram que o microbioma intestinal é um potencial fator modulador da DC, por interagir com metabólitos e/ou com o sistema imunológico do hospedeiro. Os autores também observaram que intervenções probióticas baseadas em bactérias do gênero *Bifidobacterium* atrasaram efetivamente a progressão da DC, reduzindo a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Isso reitera a possibilidade de que existem táxons com relação causal à patologia, bem como relação de causalidade e/ou consequência.

Primec *et al.* (2019) realizaram uma intervenção clínica utilizando cepas probióticas do gênero *Bifidobacterium* em crianças portadoras de DC, observando as relações existentes entre microbiota fecal, TNF- $\alpha$  e ácidos graxos fecais. Nos desfechos do referido trabalho, verificou-se forte relação de determinados filos de bactérias com o desenvolvimento da doença pelo estímulo destas bactérias na síntese de TNF- $\alpha$ , como Verrucomicrobia e Parcubacteria. Estes resultados reiteram os achados de González-Garcia *et al.* (2023) e Li *et al.* (2023). As descobertas são consonantes à literatura, no que se refere às disparidades no microbioma de celíacos e não celíacos estarem envolvidas na deflagração da doença, sendo um fator de risco adicional (Valitutti; Cucchiara; Fasano, 2019).

Dados epidemiológicos demonstram que somente de 2 a 5% dos portadores dos genes de risco para DC eventualmente desenvolvem a doença (Rossi; Schwartz, 2010), o que reforça a importância de fatores ambientais e em especial a microbiota como possíveis alvos terapêuticos em pacientes celíacos. Primec *et al.* (2019) encontraram resultados convergentes ao exposto, demonstrando que a administração de probióticos apresentou relação negativa entre Firmicutes e TNF- $\alpha$  pró-inflamatória, tendo repercussões positivas no quadro sintomatológico da população em estudo ao induzirem proliferação de microrganismos do filo Firmicutes.

Nesse prisma, Hakansson *et al.* (2019) evidenciaram que a suplementação de múltiplas cepas (tais como *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus plantarum*), previamente isoladas da mucosa gastrointestinal de humanos saudáveis, podem induzir funções imunológicas mediadas por células em voluntários saudáveis, à medida que se expande a população de linfócitos T Natural Killer. Tais partículas podem funcionar promovendo ou, ainda, protegendo o organismo contra o aparecimento de condições autoimunes, inclusive naqueles pacientes com risco de desenvolver DC.

Ademais, sintomas do tipo síndrome do intestino irritável ocorrem frequentemente em pacientes celíacos, mesmo aqueles que adotam uma dieta de exclusão (Soares, 2018). Herfindal *et al.* (2023) pontuam a restrição do consumo de FODMAPs (do inglês *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*, ou seja, são carboidratos de cadeia curta e álcoois de açúcar mal absorvidos pelo organismo que podem causar gases e distensão abdominal) como estratégia para a redução de sintomas gastrointestinais persistentes em pacientes com DC tratados com dieta isenta de glúten. Apesar de haver alterações no microbioma induzidas por essa intervenção, os autores

não verificaram intercorrências gastrointestinais significativas secundárias à dieta baixa em FODMAPs.

Uma maneira para contornar essas alterações na microbiota é a utilização de probióticos. Francavilla *et al.* (2019) obtiveram resultados satisfatórios ao associar a suplementação de probióticos com a melhora dos sintomas da DC após 6 semanas de tratamento. Acredita-se que parte desse efeito pode ser secundário a uma modificação positiva da microbiota intestinal demonstrada pelo aumento constante e persistente da contagem de bifidobactérias em amostras fecais dos pacientes.

O papel do microbioma intestinal no quadro sintomatológico da DC foi observado por Andriulli *et al.* (2022) em estudo dos efeitos *in vivo* de uma farinha de trigo desenvolvida a partir de grãos de trigo com uma nova espécie de glúten (Gluten Friendly). O papel do peptídeo em questão sobre as mucosas dependeu da integridade da barreira intestinal. A maioria dos indivíduos não apresentaram efeitos adversos ao consumo dos pães, enquanto aqueles que manifestaram prejuízos na mucosa apresentavam quadro de disbiose pregressa. Isso é particularmente interessante, uma vez que a sensibilidade celíaca a quantidades muito baixas do glúten pode variar segundo o microambiente luminal. Na verdade, isso pode ser explicado pelo papel da barreira intestinal prejudicada pela disbiose. A barreira intestinal perturbada leva ao aumento da carga antigênica nas células imunes intestinais pelo aumento da permeabilidade intestinal. Assim, verifica-se que estes achados sustentam os trabalhos anteriormente mencionados, apontando a microbiota como elemento terapêutico a ser avaliado para a modulação do quadro celíaco (Fasano, 2020).

Assim, fica descrita a importância dos fatores ambientais na DC. A dieta tem grande relevância, pois pode favorecer a inflamação intestinal estimulando a produção de interferon gama, aumentando a expressão dos alelos HLA-DQ2/8 em um cenário de hiperreatividade ao glúten. A formação de fragmentos não digeridos de gliadina e glutamina atuam como imunógenos e deflagram vias imunológicas associadas à resposta imune adaptativa (Ostensson *et al.*, 2013; Primec *et al.*, 2019; Faria *et al.*, 2021).

A ocorrência ou a intensificação desse fenômeno depende da passagem destes peptídeos pela camada epitelial do intestino delgado, ativando células apresentadoras de antígenos (APCs), acopladas aos receptores HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 (Queiroz; Simioni; Ugrinovich, 2020). Posteriormente, ocorre a apresentação do imunógeno aos linfócitos T, associados ao Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC). Assim, é evidente que o aumento da permeabilidade intestinal em pacientes celíacos ocasiona intensificação deste processo, podendo ter efeito causal ou ser consequência da DC. Ademais, destaca-se a microbiota como agravante deste desenlace fisiopatológico (Fasano, 2020).

Nesse sentido, pontua-se que fatores como a responsividade ao glúten ou disbiose intestinal compartilham vias fisiopatológicas semelhantes na DC, com ambos os fatores relacionando-se ao aumento da expressão de zonulina, a qual reduz a tensão entre junções ocludentes, e promove a elevação da carga antigênica e hiperresponsividade imunológica

em indivíduos geneticamente suscetíveis (Fasano, 2020; Faria *et al.*, 2021). A utilização de probióticos pode promover o aumento do filo Firmicutes, diminuindo a atividade do TNF- $\alpha$  e o quadro sintomatológico de modo secundário ao aumento da integridade da barreira intestinal, sendo um relevante alvo terapêutico a ser mais pesquisado em estudos futuros, especialmente o papel de probióticos nesse contexto.

## **METODOLOGIA**

### **Tipo de estudo**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que visa uma análise abrangente do corpo de conhecimento, fornecendo percepções para debates sobre descobertas de pesquisas, bem como ponderações sobre possíveis direções para estudos futuros.

### **Questão norteadora**

“Como a microbiota intestinal está relacionada à doença celíaca, de modo a ser utilizada como alvo terapêutico?”

### **Pesquisa na literatura**

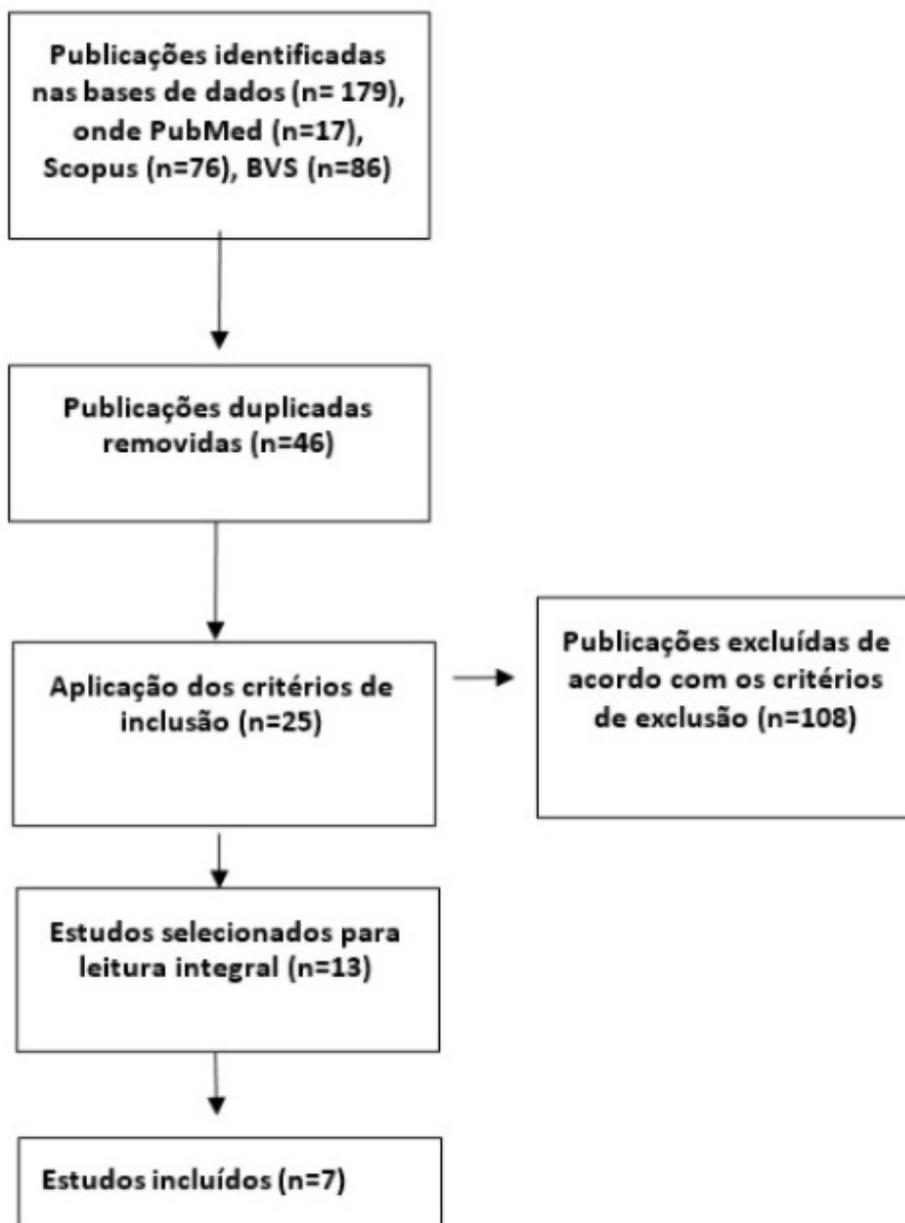
A pesquisa e o recolhimento de dados foram conduzidos através da revisão de publicações de autores reconhecidos na área, seguida por uma análise crítica dos resumos, métodos e resultados. A coleta de dados foi realizada nas plataformas Pubmed, Scopus e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Os critérios de inclusão incluíram artigos publicados em inglês ou português, acessíveis gratuitamente para análise. O período temporal considerado foi de 2009 a 2023 e os artigos deveriam abordar a temática do impacto da microbiota no quadro clínico do paciente celíaco. Foram excluídos trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra, ou que não estavam relacionados ao tema proposto, ou que estavam fora do período estabelecido. Os estudos duplicados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

Durante a busca de dados, utilizou-se a combinação dos termos “Gut Microbiota” AND “Celiac Disease” ou “Gut Microbiota” AND “Celiac Disease” AND (Prebiotic or Probiotic), assim como os respectivos termos em português todos previamente indexados no sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foram encontrados 179 artigos, onde 17 pertenciam a base de dados PubMed, 76 artigos na Scopus e 86 na BVS. Procedeu-se com a exclusão de trabalhos duplicados (n=46), restando 133. Destes, 108 foram excluídos através da leitura do resumo, metodologia e resultados, resultando em 25 trabalhos para análise da elegibilidade. Destes, 13 foram considerados elegíveis e selecionados para leitura integral, dos quais 7 respondiam à questão norteadora, sendo incluídos na revisão

(Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Autores, 2024.

### Fichamento dos estudos e análise dos dados

Para organizar os estudos, foi utilizado o *software* Rayyan para criar um panorama mais simples de visualização de todos os trabalhos, contemplando nome dos autores, tipo de estudo, ano de publicação e título. Com base nos critérios de inclusão e exclusão, alguns artigos puderam ser descartados ainda na análise dos seus resumos, além daqueles que estavam repetidos em mais de um banco de dados. Ao fim da análise geral, sete estudos

foram selecionados para compor a revisão, sendo que estes foram analisados e detalhados na íntegra, com foco nas metodologias e nos resultados.

A interpretação dos dados encontrados foi feita de forma descritiva com a apresentação dos resultados obtidos pelos autores das obras, além da discussão dessas conclusões relacionando-os com a questão norteadora da pesquisa.

## CONCLUSÃO

A DC é uma condição complexa e multifatorial, cujos determinantes têm origem em fatores genéticos e ambientais. Esta revisão demonstrou que a microbiota intestinal tem relação causal com a DC, bem como pode ser alterada em função da doença. A disbiose demonstrou ser um elemento importante no quadro fisiopatológico da DC ao favorecer o aumento da carga antigênica no intestino, especialmente em indivíduos geneticamente suscetíveis, relacionando-se ao agravamento dos sintomas, especialmente pela indução da expressão de zonulina e aumento da permeabilidade intestinal.

Sugere-se que a administração de probióticos pode melhorar o quadro clínico de pacientes com DC pelo incremento da função da barreira intestinal, correção da disbiose e indução da proliferação de microrganismos, o que estaria relacionado à diminuição da sinalização inflamatória. Adicionalmente, a responsividade ao glúten e à disbiose intestinal compartilham vias fisiopatológicas confluentes na DC, de modo que a microbiota intestinal apresenta interconexões com a patologia e deve ser tratada como um potencial modulador e alvo terapêutico chave na patologia.

## DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nós, autores deste artigo, declaramos que não possuímos conflitos de interesses de ordem financeira, comercial, político, acadêmico e pessoal.

## REFERÊNCIAS

ALJADA B, *et al.* **The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond.** *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 3993, 2021.

AL-TOMA, A. *et al.* **European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders.** *United European Gastroenterol Journal*, n. 7, p. 583-613, 2019.

ANDRIULLI, A. **Healthy and pro-inflammatory gut ecology plays a crucial role in the digestion and tolerance of a novel Gluten Friendly™ bread in celiac subjects: a randomized, double blind, placebo control *in vivo* study.** *Food & Function*, 2022.

BELEI, O. *et al.* **The Role of Intestinal Microbiota in Celiac Disease and Further**

**Therapeutic Perspectives.** Life, v. 13, n. 10, p. 2039, 2023.

CAIO, G. *et al.* **Celiac disease: a comprehensive current review.** BMC Medicine, v. 17, n.1, p.142, 2019.

CHIBBAR R, DIELEMAN L. **The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics.** Nutrients, v. 11, n. 10, p. 2375, 2019.

COLLADO, M. C. *et al.* **Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease.** Journal of Clinical Pathology, v. 62, p.264–269, 2009.

CRISTOFORI, F. *et al.* **Probiotics in Celiac Disease.** Nutrients, v. 10, n. 12, 2018.

FARIA, F. M. *et al.* **Colonic paracellular permeability and circulating zonulin-related proteins.** Scandinavian Journal of Gastroenterology, v. 56, n.4, p.424-431, 2021.

FASANO, A. **All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases.** F100 Research, v.9, p.1-12, 2020.

FEDERICI, S. *et al.* **Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation.** Cell, v. 185, n. 16, p. 2879-2898.e24, 2022.

FENACELBRA, **Federação Nacional de Associações de Celíacos do Brasil.** Doença Celíaca, 2021.

FRANCAVILLA, R. *et al.* **Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms.** Journal of Clinical Gastroenterology, v. 53, n. 3, p. e117–e125, 2019.

FRITSCH, P. M. **Efeito Imunogênico de Peptídeos da Gliadina em Modelo *in vitro* da Doença Celíaca.** 2016. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

GOMES, P. C.; MAYNARD, D. da C. **Relationship between eating habits, probiotic and prebiotic consumption in the profile of the intestinal microbiota: Integrative review.** Research, Society and Development, v. 9, n. 8, p. e718986101, 2020.

GONZÁLEZ-GARCIA, B. P. *et al.* **Two-Sample Mendelian Randomization detects bidirectional causality between gut microbiota and celiac disease in individuals with high genetic risk.** Frontiers in Immunology, v.14, 2023.

HAKANSSON, Å. *et al.* **Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* on the Peripheral Immune Response in Children with Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.** Nutrients, v. 11, n. 8, 2019.

HERFINDAL *et al.* **Effects of a Low FODMAP diet on gut microbiota in individuals with treated coeliac disease having persistent gastrointestinal symptoms - a randomised**

**controlled trial.** British Journal of Nutrition, v. 130, p.2061-2075, 2023.

HERRÁN AR, *et al.* **Glutendegrading bacteria are present in the human small intestine of healthy volunteers and celiac patients.** Research in Microbiology, v. 168, n. 7, 2017.

HILLS, R.D. *et al.* **Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease.** Nutrients. v. 11, n. 7, 2019.

LI, T. *et al.* **Assessment of causal associations among gut microbiota, metabolites, and celiac disease: a bidirectional Mendelian randomization study.** Frontiers in Microbiology, v. 14, 2023.

MAGALHÃES, L. **Modulação Probiótica no Tratamento da Doença Celíaca.** 2023. 25f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição). Universidade Federal de São Paulo. Baixada Santista, SP. 2023.

MARQUES, E. *et al.* **Uma análise acerca das características da Doença Celíaca: revisão de literatura.** Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 15, p. e10722, 2022.

MOREIRA, S. **Doença celíaca: fisiopatologia e abordagens terapêuticas.** 2022. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Centro de Ciências da Saúde do Centro Universitário Sagrado Coração, Bauru, SP. 2022.

NISTAL, E. *et al.* **Study of duodenal bacterial communities by 16S rRNA gene analysis in adults with active celiac disease vs non-celiac disease controls.** Journal of Applied Microbiology, v. 120, p.1691–1700, 2016.

OLIVARES M. *et al.* **The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease.** Gut. v. 64, p.406 – 417, 2015.

OSTENSSON, M. *et al.* **A possible mechanism behind autoimmune disorders discovered by genome-wide linkage and association analysis in celiac disease.** PLoS One, v. 8, n.8, 2013.

PALMA, G. *et al.* **Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study.** PloS One, 2012.

PALMA, G. *et al.* **Interplay between human leukocyte antigen genes and the microbial colonization process of the newborn intestine.** Current Issues in Molecular Biology, v.12, p.1–10, 2010.

PEREIRA, A. C. S. R. **Fisiopatologia e diagnóstico da doença celíaca.** 2020. Monografia (Graduação em Biomedicina) - Faculdade de Ciências da Educação e da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.

PRIMEC, M. *et al.* **Clinical intervention using Bifidobacterium strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- $\alpha$  and short-chain fatty acids.** Clinical Nutrition, v.38, p.1373-1381, 2019.

ROSSI, M.; SCHWARTZ, K. B. **Editorial: celiac disease and intestinal bacteria: not only gluten?** Journal of Leukocyte Biology, v.87, p.749-751, 2010.

QUEIROZ, M. R.; SIMIONI, P. U.; UGRINOVICH, L. A. **A doença celíaca: bases imunológicas e genéticas da intolerância ao glúten.** Ciência & Inovação, v.5, n.1, p.4-8, 2020.

SOARES, R. **Irritable bowel syndrome, food intolerance and non- celiac gluten sensitivity. A new clinical challenge.** Arquivos de Gastroenterologia, v. 55, n. 4, p. 417–422, 2018.

SZONDY, Z. *et al.* **Transglutaminase 2 in human diseases.** BioMedicine, Taipei, v. 7, n. 3, p. 1-13, set. 2017

VALITUTTI F, CUCCHIARA S, FASANO A. **Celiac disease and the microbiome.** Nutrients, 2019.

ZAFEIROPOULOU, K. *et al.* **Alterations in intestinal microbiota of children with celiac disease at the time of diagnosis and on a gluten-free diet.** Gastroenterology, v.159, p. 2039–2051, 2020.