

Artigo de Revisão

Doença Celíaca: uma revisão sistemática sobre os efeitos da intervenção terapêutica com probióticos

Celiac Disease: a systematic review on the effects of therapeutic intervention with probiotics

Enfermedad celíaca: una revisión sistemática sobre los efectos de la intervención terapéutica con probióticos

Intervenção com probióticos na Doença Celíaca

Michelle Metsavaht Salomão¹

Sueli Essado Pereira²

¹Acadêmica da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Goiânia, GO, Brasil. ORCID: 0000-0002-3721-979 Email: michellesalomao_@hotmail.com

²Mestre Docente da ECISS - PUC Goiás; Goiânia – Goiás – Brasil. ORCID: 0000-0003-1514-0236 E-mail: suganutrir@gmail.com

- Agência financiadora: não houve financiamento nem patrocínio desta pesquisa, recursos das próprias autoras.
- Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição da PUC Goiás: Salomão, M. M>; Pereira, S.E. Doença Celíaca: uma revisão sistemática sobre os efeitos da intervenção terapêutica com probióticos. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. 2020.
- Paginação: 1-18 (conferir) – resumo: 148 – texto: 3.591 (da Introdução até Conclusão)

Resumo

Objetivo: analisar a intervenção com probióticos na doença celíaca, a fim de contribuir para um protocolo mais eficiente no tratamento desse transtorno. **Métodos:** revisão sistemática de artigos publicados entre 2013 e 2020, que resumiu as evidências relacionadas ao impacto da administração de probióticos na doença celíaca. **Resultados:** foram incluídos 10 estudos, a maior intervenção foi no público feminino (n= 1.281), variando a faixa etária de 3 meses a 74 anos; estudos que dividiram os pacientes em grupos; probiótico e placebo (n=4), probiótico, placebo e grupo controle (n=2); pacientes celíacos e indivíduos saudáveis (N=1); averiguou o uso do probiótico em crianças geneticamente suscetíveis (n=1); observou o uso do simbiótico em pacientes com DC (n=1); analisou os efeitos do probióticos em pacientes com risco genético para DC (n=1). **Conclusão:** os probióticos são benéficos para pacientes celíacos e crianças geneticamente com risco dessa doença, associada a uma dieta sem glúten.

Palavras-chave: doença celíaca, deficiências nutricionais, dieta livre de glúten, disbiose, probióticos, microbiota

Autora correspondente: Michelle M. Salomão; rua J 83 quadra 155 A lote 12/13 setor Jaó, Goiânia, GO, Brasil. CEP: 74674-450.

E-mail: michellesalomao_@hotmail.com - telefone: (62) 983045489

Abstract

Objective: to analyze the intervention with probiotics in celiac disease, in order to contribute to a more efficient protocol in the treatment of this disorder. **Methods:** systematic review of articles published between 2013 and 2020, which summarized the evidence related to the impact of probiotic administration on celiac disease. **Results:** 10 studies were included, the largest intervention was in the female audience (n = 1,281), ranging in age from 3 months to 74 years; studies that divided patients into groups; probiotic and placebo (n = 4), probiotic, placebo and control group (n = 2); celiac and healthy patients (N = 1); investigated the use of probiotics in genetically susceptible children (n = 1); He observed the use of the symbiotic in patients with CD (n = 1); analysis of the effects of probiotics in patients at genetic risk for CD (n = 1). **Conclusion:** probiotics are beneficial for celiac patients and children genetically at risk of this disease, associated with a gluten-free diet.

Keywords: celiac disease, deficiency diseases, diet, gluten-free, dysbiosis, probiotics, microbiota

Resumen

Objetivo: analizar la intervención con probióticos en la enfermedad celíaca, con el fin de contribuir a un protocolo más eficiente en el tratamiento de este trastorno. **Métodos:** revisión sistemática de artículos publicados entre 2013 y 2020, que resumió la evidencia relacionada con el impacto de la administración de probióticos en la enfermedad celíaca. **Resultados:** Se incluyeron 10 estudios, la mayor intervención fue en el público femenino (n = 1.281), con edades comprendidas entre los 3 meses y los 74 años; estudios que dividieron a los pacientes en grupos; probiótico y placebo (n = 4), probiótico, placebo y grupo de control (n = 2); pacientes celíacos y sanos (N = 1); investigó el uso de probióticos en niños genéticamente susceptibles (n = 1); Observó el uso del simbiótico en pacientes con EC (n = 1); análisis de los efectos de los probióticos en pacientes con riesgo genético de EC (n = 1). **Conclusión:** los probióticos son beneficiosos para pacientes celíacos y niños genéticamente en riesgo de padecer esta enfermedad, asociada a una dieta libre de gluten.

Palabras clave: enfermedad celíaca, enfermedades carenciales, dieta sin gluten, disbiosis, microbiota, probióticos

Introdução

De acordo com a Portaria 1149 de 11/11/2015,¹ que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca (DC), assim como o guia americano², a DC é definida como uma enteropatia crônica do intestino delgado, imunomediada, promovida pela presença da proteína gliadina no trato gastrointestinal do indivíduo geneticamente predisposto, sendo considerada uma das causas mais frequentes de doenças crônicas não transmissíveis. Devido à lesão ocasionada, o intestino delgado tem sua área de absorção reduzida, assim como a produção de enzimas digestivas e complexos transportadores na absorção e carreamento de micronutrientes, com maior ênfase as vitaminas lipossolúveis, ferro, B12 e ácido fólico.³

Sapone e colegas⁴ relatam que as doenças relacionadas ao trigo e derivados, principalmente a DC e a alergia ao trigo (WA), são mediadas por ativação das células T na mucosa gastrointestinal. A DC é uma doença autoimune também imunomediada por imunoglobulinas IgG e IgA e células mistas, cujos epítomos causadores dessa reação adversa no intestino delgado, se repetem em proteínas homólogas como gliadina (trigo) ou secalina (cevada) ou hordeína (centeio), sendo que para o público consumidor é conhecido com o termo 'glúten', que engloba a presença de qualquer uma dessas prolaminas e respectivos epítomos alergênicos nos ingredientes de alimentos industrializados. Por outro lado, o estudo de Baptista,⁵ aponta que a sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) é uma condição na qual os sintomas clínicos são semelhantes aos da DC, porém não se trata de uma alergia e nem de uma doença autoimune e requer uma avaliação precisa para detectar o diagnóstico decisivo.

Ferreira e Inácio⁶ afirmam que a DC esta ligada a genes de classe II do MHC (*major complex of histocompatibility*), HLA DQ8 e HLA DQ2 (95%), localizados no cromossomo 6p21, contudo a predisposição genética para obter a DC é de 40 a 36%. De

acordo com esses autores, essa patologia prevalece em pessoas com doenças autoimunes, síndromes genéticas como: Down, Turner e William, déficit de IgA, histórico familiar da mesma e principalmente tireoidite e diabetes tipo I (DM1).

Analisando os contextos sobre a prevalência da DC, segundo Mocan e Dumitraşcu,⁷ está em cerca de 1% nas populações do EUA e da Europa, e em países da Europa do Norte é de 1,5%. No norte da África, Oriente Médio e na Índia, a DC é comum, porém existem falhas para concluir o diagnóstico e a conscientização da existência da doença. Uma população da África de origem berbere teve a maior prevalência de DC no mundo (5,6%), no entanto a razão desse índice não é clara, mas as atuais mudanças na dieta por adotarem padrões alimentares ricos em glúten e fatores genéticos, principalmente pela consanguinidade existente nessa população podem ter desencadeado esse alto nível de DC. Ainda de acordo com esses autores, na Argentina, Austrália e Nova Zelândia a prevalência é muito alta, sendo baixa a prevalência de DC na Coreia do Sul, Indonésia, Filipinas e muitas ilhas menores do Pacífico.

Observado por Castilhos e colaboradores,⁸ um estudo multicêntrico internacional informou que a prevalência de DC no mundo, com alta variação entre os países é de 1%. Este estudo cita que no Brasil existem pesquisas onde doadores de sangue, revelaram a variação entre: Brasília (1:681), Curitiba (1:417) e Ribeirão Preto (1:214), além da prevalência ser mais alta em mulheres, duas pacientes para cada homem. Por outro lado, os autores Machado e colaboradores⁹ informaram que no Brasil a prevalência de DC é similar aos países desenvolvidos, variando de 0,15 a 1,94%. As regiões Sul e Sudeste têm a maior prevalência, que pode ser explicado pela forte colonização europeia e disponibilidade de exames para diagnóstico.

Considerando o contexto apresentado, fica claro que o consumo de farinha de trigo vem aumentando e, da mesma forma, o crescimento da doença celíaca pelo mundo,

muitas vezes de forma silenciosa nas populações em geral. Sendo assim, o objetivo dessa pesquisa foi levantar na literatura os estudos que realizaram a intervenção com probióticos junto aos cuidados nutricionais na doença celíaca, a fim de contribuir para um protocolo mais eficiente no tratamento desse transtorno.

Métodos

Esse estudo propôs uma revisão sistemática que levantou um resumo das evidências relacionadas ao impacto da administração de probióticos na DC e em pacientes geneticamente com risco de desenvolver DC. A pesquisa foi composta por estudos feitos nos últimos sete anos (2013 – 2020).

Foram utilizadas palavras-chave isoladas e combinadas entre si: doença celíaca, deficiências nutricionais, dieta livre de glúten, disbiose, probióticos, simbióticos, microbiota celiac disease, deficiency diseases, diet, gluten-free, dysbiosis, probiotics e symbiotic. Foi realizada pesquisas nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), mediante os portais da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google acadêmico e Periódicos Capes, incluindo artigos do tipo observacional, coorte e ensaio clínico. As revistas selecionadas foram aquelas que abordaram o tema e são classificadas pela plataforma Sucupira com *Qualis* acima de B5.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: aqueles realizados em humanos e sem conflitos de interesse, a partir de 2013. Foram excluídos da revisão, os estudos feitos em animais e aqueles que foram publicados antes do período proposto. Assim como artigos que não possuíam textos completos ou declararem conflitos de interesse.

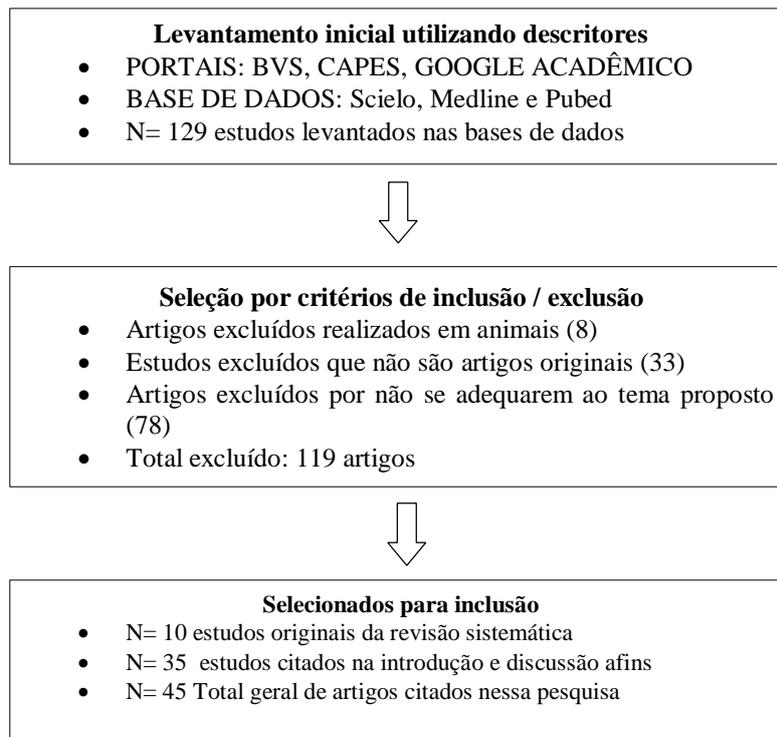


Figura 1 - Diagrama do processo de seleção de artigos no levantamento realizado entre março a setembro de 2020.

Resultados

Na busca de pesquisas pelos portais e base de dados referenciados, foi considerado elegível 10 estudos, citados e discriminados na Tabela 1. Nestes inquéritos foram analisados 1.281 público feminino e 892 masculinos, variando a faixa etária de 3 meses a 74 anos. Observou-se que em quatro estudos a intervenção com probióticos foi realizada em pacientes com DC divididos em grupo probiótico e grupo placebo.^{10,11,13,16} Outros dois estudos,^{12,14} analisaram portadores de DC divididos em grupo probiótico e grupo placebo e um grupo de pessoas saudáveis para comparar os resultados obtidos. Enquanto uma pesquisa¹⁵ comparou os resultados de pacientes celíacos e indivíduos saudáveis antes e após a ingestão diária de 100g de iogurte contendo probiótico. Outro estudo¹⁷ averiguou o uso do probiótico em crianças geneticamente suscetíveis a DC. Apenas um ensaio¹⁹ observou o uso do simbiótico em pacientes com DC. Os autores Hakansson et al.,¹⁸

observaram os efeitos do consumo de probióticos em pacientes com risco genético para DC, antes de uma dieta livre de glúten (GFD).

Para fins de análise comparativa e críticas dos artigos, foi elaborado a Tabela 2, onde evidencia de forma organizada os resultados apresentados nos estudos de intervenção da Tabela 1.

Discussão

O conceito da DC vem sendo definido há 100 anos, e atualmente é conhecida como um distúrbio sistêmico imunomediado, desencadeado por prolaminas, a saber gliadina (trigo), secalina (cevada) ou hordeína (centeio), e que envolve manifestações clínicas relacionadas a ingestão dessas proteínas, as quais são denominadas pela indústria alimentícia pelo termo glúten.^{20,21,22,23}

Os probióticos são classificados como microrganismos vivos e quando consumidos em quantidades ideais conferem benefícios aos indivíduos, por produzirem substâncias que bloqueiam a ação dos patógenos. Estas propriedades degradam os receptores de toxinas, regula a imunidade e coloniza microrganismos benéficos para a saúde e para a DC.^{24,25} Apenas um estudo apresentado nesta revisão sistemática¹⁷ analisou a associação entre a exposição a probióticos por meio de suplementos dietéticos ou fórmula infantil até a idade de 1 ano e o desenvolvimento de autoimunidade para doença celíaca (CDA) e DC, entre uma coorte de 6.520 crianças geneticamente suscetíveis. Deste grupo analisado, um número de 1.212 crianças (18,6%) foi identificado como tendo CDA (43% masculino e 57% feminino), sendo que 455 crianças (7,0%) foram diagnosticadas com doença celíaca (37% masculino e 63% feminino). Estes autores concluíram que a suplementação de probióticos nos primeiros anos de vida não foi associada à DC ou CDA, assim como afirmaram que os resultados em relação à exposição aos probióticos durante

as primeiras semanas de vida foi associada a um pequeno aumento no risco de doença celíaca e precisa de uma investigação mais profunda.

Nesta revisão, os artigos originais incluíram tanto a faixa infanto-juvenil, assim como adultos e idosos. Parte dos estudos,^{10,13,15,16} os participantes tinham entre 18 a 74 anos. Mas a maioria deles^{11,12,14,17,18,19} foi analisado um público entre 3 meses a 19 anos. Com o aumento da disponibilidade de métodos para o diagnóstico da DC, como a medição dos níveis de produção de anticorpos anti-endomísio (EMA), gliadina (AGA) e transglutaminase (tTG) nos indivíduos, foi possível desenvolver testes mais sensíveis e específicos que possibilita detectar a presença da DC em pessoas com risco de desenvolvê-la assim como aqueles que se enquadram no grupo de assintomáticos, latentes e indivíduos saudáveis.^{26,27,28}

As manifestações clínicas da DC pode ser classificada em sintomático e assintomático. A primeira pode ser caracterizada com quadros clínicos clássico e atípico. A forma clássica pode se manifestar entre 6 e 18 meses de idade com a introdução do glúten na alimentação, apresentando principalmente sintomas gastrointestinais como desnutrição, diarreia, dor abdominal, síndrome de má absorção, perda de peso, atraso no crescimento e distensão abdominal. Por conseguinte, na forma atípica, os sintomas acontecem nas crianças entre 5 e 7 anos de idade, nos adolescentes e adultos, apresentando distensão abdominal, náuseas, vômitos e constipação. A manifestação assintomática, também conhecida como silenciosa, é caracterizada pela ausência de sinais e sintomas, mas com positividade nos testes sorológicos. Entretanto, a DC é diagnosticada com mais frequência na infância e na adolescência, mas pode se desenvolver em qualquer idade. Nos últimos anos vários estudos relataram o aumento da taxa de incidência da DC nos idosos, informando em algumas situações a demora no diagnóstico é justificada pela faixa etária com baixo índice de suspeita e os sintomas são relacionados a outros

problemas, por exemplo, as doenças autoimunes, neoplasias, síndrome do intestino irritável, anemia, e alterações nos hábitos intestinais.^{29,30,31}

Quanto ao diagnóstico, apenas três autores,^{10,18,19} analisaram os níveis de anti-tTG (anticorpos anti-transglutaminase tecidual) na população estudada, após a suplementação com probióticos. O estudo de Smecuol e colegas¹⁰ teve o objetivo de analisar os marcadores imunológicos inflamatórios presentes nos celíacos antes do tratamento com probióticos e uma GFD avaliando se houve alguma alteração após o tratamento de 3 semanas com probióticos. Dessa forma, a análise final concluiu que as concentrações de anticorpos séricos foram reduzidas nos pacientes que receberam os probióticos em comparação ao grupo placebo, mas que é necessário realizar mais testes com um número maior de participantes e verificar se após um período sem utilizar a suplementação os efeitos ainda vão ser positivos. Por outro lado, o estudo de Hakansson et al.,¹⁸ comparou os níveis de autoanticorpos tTG na população estudada após a suplementação de probióticos, concluindo que não houve diferença geral nos níveis medianos do autoanticorpo tTG entre os dois grupos (placebo e probióticos) ao longo do tempo, embora a diminuição nos níveis fosse mais forte para IgA-tTG do que para IgG-tTG. O terceiro estudo¹⁹ analisou os níveis de anti-tTg após 2 a 6 meses de suplementação, concluindo que os pacientes do grupo simbiótico tiveram uma redução significativa nos níveis de anti-tTG em comparação com o grupo controle, observando que os pacientes que a avaliação histopatológica não confirmou o diagnóstico de DC e apresentam níveis elevados de anti-tTG, podem utilizar simbióticos para diminuir os níveis de anti-tTG que são pró-inflamatórias. Nesse sentido, a patogênese da DC envolve fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Quando a patogênese da DC é desencadeada pela presença do glúten resulta na defesa do sistema imunológico, que o reconhece como um patógeno. Em condições normais o epitélio intestinal é impermeável

a macromoléculas como as proteínas do glúten, e algumas junções celulares funcionam como barreira para essas moléculas. NÓS celíacos a permeabilidade intestinal é aumentada, estimulando o sistema imune inato a gerar uma resposta inflamatória e produção de autoanticorpos destruindo a superfície de absorção das células da mucosa duodenal encurtando as microvilosidades desenvolvendo como consequência a atrofia total ou subtotal da mucosa do intestino delgado proximal. Essa resposta imune adaptativa permite a classificação da DC como doença autoimune pela comunidade científica, contribuindo também para o desenvolvimento dos sintomas da ataxia ao glúten e manifestações de sintomas extraintestinais.^{26,32,33,34,35,36}

Outro aspecto analisado por alguns estudos foi o estado nutricional dos participantes após o tratamento com probióticos. De acordo com Olivares e colegas,¹¹ o grupo que recebeu probiótico teve aumento do percentil de altura ($P = 0,048$), mas não obteve diferenças significativas nos aumentos percentuais de peso. Assim como o estudo de Harnett e equipe¹³ os resultados do índice de massa corporal (IMC) final não diferiram significativamente após o tratamento. O estudo de Hakansson e colaboradores¹⁸ concluíram que os dados antropométricos (peso e altura) não foram diferentes entre o grupo placebo e probiótico, porém os dados não foram apresentados na pesquisa. Os sintomas extraintestinais na DC podem variar em gravidade, podendo estar entre estes sintomas clínicos à perda de peso e o déficit no crescimento. Entretanto, alguns estudos revelou o aumento do número de crianças, adolescentes e adultos com sobrepeso e obesidade no momento de diagnóstico da DC. Indicando que esses dados coincidem com as características da população em geral dos países subdesenvolvidos. Por outro lado, a baixa estatura é a manifestação extraintestinal mais comum em crianças por apresentar um grau de atrofia das vilosidades mais grave em comparação aos pacientes com manifestações gastrointestinais ou assintomáticos. Em geral, dentro de 24 meses após o

início de uma GFD as crianças celíacas com baixa estatura devem recuperar a altura adequada, quando a baixa estatura é persistente mesmo após a GFD, provavelmente essas crianças possuem outras morbidades associadas, como doença inflamatória intestinal, aversão alimentar, deficiência do hormônio do crescimento e síndrome de Turner. No entanto, se o diagnóstico da DC for após a puberdade a chance de recuperação do crescimento é menor, sendo necessário tratamentos alternativos.^{37,38,39}

Atualmente o principal tratamento para a DC é a exclusão das proteínas gliadina, secalina e a hordeína da dieta, pouco mais da metade dos estudos analisados^{12,13,14,15,16} citados na Tabela 1 e 2 todos os participantes com DC eram tratados com uma GFD, antes da suplementação de probióticos. A pesquisa do Smecuol et al.,¹⁰ os participantes tinham uma dieta contendo glúten com consumo de pelo menos 12g por dia, com o objetivo de averiguar se os probióticos utilizados pelos participantes na pesquisa iriam tratar ou melhorar os problemas ocasionados pela DC. Os estudos analisados por Hakansson et al.,¹⁸ e Demiroren,¹⁹ os participantes da pesquisa não estavam em tratamento com uma GFD, com o objetivo de avaliar o efeito do suplemento com probiótico em pacientes geneticamente com risco de desenvolver DC.

A GFD deve ser definitiva e permanente, com a possibilidade de reverter as manifestações clínicas e as patologias associadas prevenindo complicações a longo prazo nos celíacos, mas pode desencadear deficiências em cálcio, vitamina B12, vitamina C, folato, magnésio, zinco, selênio, ferro, folato, proteínas e fibras e maior ingestão de gordura, açúcares, sódio e carboidratos. Dito isso, o tratamento para DC deve ser individualizada e monitorada considerando as necessidades nutricionais, idade, sexo, situação fisiopatológica, etapa evolutiva da doença e o estado de gravidade do paciente.

Deve-se observar se os sintomas estão sendo persistentes ou evoluindo para uma doença celíaca refratária (DCR) tipo 1 ou tipo 2, quando o paciente não responde ao tratamento direcionado para a DC.^{2,29,41,42,43,44}

Atualmente além da suplementação das possíveis deficiências nutricionais nos celíacos, vem sendo pesquisado a suplementação de probióticos nessa população. Nos pacientes celíacos a microbiota intestinal está envolvida na progressão, patogênese e apresentação clínica da doença. Nesse sentido, os probióticos podem contribuir para digerir as proteínas do glúten em pequenos polipeptídeos não imunogênicos diminuindo ou excluindo o gatilho para o desenvolvimento da DC. Mantendo a barreira intestinal impedindo a passagem de polipeptídeos imunogênicos à lâmina própria intestinal e contribui para a homeostase da microbiota intestinal e regular a resposta imune inata e adaptativa do organismo.^{24,45} Nesta revisão os estudos analisados utilizaram diferentes tipos de cepas bacterianas. O estudo Smecuol et al.¹⁰ utilizou o probiótico *Bifidobacterium infantis* natrene life start strain super strain (Lifestart 2), (2×10^9 unidades formadoras de colônia por cápsula). Os pacientes receberam 2 cápsulas da suplementação 3 vezes ao dia, por 3 semanas, com uma dieta contendo pelo menos 12g de glúten por dia, demonstrou melhora alguns sintomas da DC não tratada, como a constipação, indigestão e refluxo gastroesofágico. Produz algumas alterações imunológicas, mas não modificam o processo inflamatório sendo necessário maior investigação. O estudo Olivares et al.,¹¹ verificou os efeitos do probiótico *Bifidobacterium longum* CECT 7347 (10^9 unidades formadoras de colônia) diariamente por 3 meses juntamente com uma GFD, em crianças com DC diagnosticadas recentemente. Concluindo que houve benefícios na redução de bactérias potencialmente pró-inflamatórias, reduziu os linfócitos T ativados além de diminuir os marcadores inflamatórios (TNF- α) que podem contribuir para a melhora da homeostase imunológica em pacientes celíacos. A pesquisa de Klemenak et al.,¹² teve

como base de estudo duas cepas probióticas *Bifidobacterium breve* BR03 e *B. breve* B632 (2×10^9 unidades formadoras de colônias) testado por 3 meses em crianças que diariamente ingeriam as culturas probióticas uma vez ao dia, concluindo que a intervenção probiótica com cepas de *B. breve* teve efeito positivo na redução da produção de citocina pró-inflamatória TNF- α na população analisada, mas após um período sem o tratamento do probiótico a citocina aumentou novamente. Outra pesquisa¹³ misturou bactérias probióticas contendo 450 mil milhões de bactérias liofilizadas viáveis de *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, e *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* em um sachê para os participantes diagnosticados com DC tomarem duas vezes ao dia por 12 semanas, concluindo que não houve alterações significantes na microbiota medida nesta população. Em contraste, Quagliariello et al.,¹⁴ utilizou uma formulação contendo *B. breve* BR03 (DSM 16604) e *B. breve* B632 (DSM 24706) (1: 1), administrado na forma de pó liofilizado em uma dosagem diária de 10^9 UFC de cada cepa em pacientes celíacos diariamente por 3 meses. Concluindo que a administração dos probióticos analisados pode tornar a microbiota intestinal de celíacos semelhante aos indivíduos saudáveis, restaurando a quantidade de algumas comunidades microbianas que são importantes para as condições fisiológica normais. Outro ensaio¹⁵ analisou a suplementação de probióticos em celíacos após o consumo diário de 100g de iogurte contendo 10^8 UFC de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* por 30 dias. Concluindo que a suplementação aumentou significativamente o número de bifidobactérias nas fezes dos celíacos, mas não foi suficiente para atingir a concentração encontrada em indivíduos saudáveis, o resultado do pH fecal de ambos os grupos não foram significativamente diferentes. Enquanto que outro estudo¹⁶ avaliou os efeitos da mistura de 5 cepas de bactérias de ácido láctico e

bifidobactérias: *Lactobacillus casei* LMG 101/37 P-17504 (5×10^9 UFC/sachê), *Lactobacillus plantarum* CECT 4528 (5×10^9 UFC/sachê) , *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi1 LMG P-17502 (10×10^9 UFC/sachê), *Bifidobacterium breve* Bbr8 LMG P-17501 (10×10^9 UFC/ sachê), *B. breve* B110 LMG P-17500 (10×10^9 UFC/sachê) por 6 semanas em pacientes diagnosticados com DC com adesão a uma dieta GFD com manifestações clínicas do tipo síndrome do intestino irritável (SII). A análise final do estudo concluiu que o tratamento pode ser benéfico caracterizado pelo aumento de bifidobactérias na microbiota intestinal, melhorando a gravidade dos sintomas (inchaço funcional, constipação funcional, diarreia funcional e distúrbio intestinal não especificado). Os autores da pesquisa Uusitalo et al.,¹⁷ analisaram crianças geneticamente suscetíveis à DC e DM1 que utilizaram *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus rhamnosus* no primeiro ano de vida. Concluindo que a suplementação de probióticos no primeiro ano de vida não possui associação protetora para desenvolver autoimunidade para DC ou doença celíaca em crianças com risco aumentado de DM1 e DC. Em um estudo também citado na tabela 1¹⁸ avaliou os efeitos do suplemento alimentar probiótico contendo cepas selecionadas de *Lactobacillus* de duas espécies diferentes, *L. plantarum* (cepa HEAL9) e *L. paracasei* (cepa 8700: 2) por seis meses, em crianças geneticamente com risco de desenvolver DC que foram testadas positivamente para autoanticorpos de transglutaminase tecidual (tTG), sem uma dieta GFD. Esse estudo concluiu que a administração dos probióticos analisados pode modular a resposta imunológica periférica em crianças com CDA. Por último, outro estudo mais atual¹⁹ avaliou pacientes com níveis elevados de anti-tTG, mas que não foram histopatologicamente diagnosticados com DC, sem terapia nutricional com GFD. O tratamento com grupo simbiótico foi com multi-cepas NBL Probiotic Gold cachet; Nobel, Istanbul, Turkey; incluindo $2,5 \times 10^9$ UFC de bactérias vivas incluindo *Enterococcus faecium* , *Lactobacillus*

acidophilus, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, 625mg de frutooligossacarídeo e vitaminas A, B1, B2 e B6 por 20 dias. Os resultados desse estudo mostraram que os níveis de anti-tTG diminuíram significativamente no grupo simbiótico em comparação com o grupo controle.

Os estudos analisados apresentaram limitações quanto ao pequeno tamanho da população estudada, os efeitos em longo prazo, duração de tratamento relativamente curta para detectar efeitos clínicos, além de não avaliarem os fatores responsáveis, quando os resultados não foram positivos, deixando questões que precisam ser consideradas para análise em estudos de acompanhamento mais longos. Os resultados apresentados nesta revisão podem concluir que a suplementação de probióticos possui efeitos benéficos em pacientes com DC e crianças geneticamente com risco de desenvolver DC, principalmente associada com uma GFD. Foi observado que ao utilizar mix de cepas com probióticos o resultado é mais eficiente reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e a resposta imunológica periférica, pode tornar a microbiota intestinal dos celíacos semelhantes aos indivíduos saudáveis, aumenta a contagem de bifidobactérias fecais nos celíacos e melhora sintomas como inchaço, constipação, diarreia e distúrbio intestinal não especificado nos pacientes com DC com sintomas do tipo síndrome do intestino irritável. As cepas mais utilizadas foram *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus acidophilus*. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para desenvolver recomendações dietéticas específicas para pacientes celíacos, quais cepas de probióticos utilizar e avaliar o equilíbrio de outras bactérias.

Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1149, de 11 de novembro de 2015. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas doença celíaca [Internet]. 2015 nov 11 [citado 2020 ago 30]; Seção 1. Disponível em: <http://ress.iec.gov.br/ress/home/carregarPagina?lang=pt&p=instrucoesAutores>
2. Rubio TA, Hill DH, Kelly PC, Calderwood HA, Murray AJ. American college of gastroenterology clinical Guideline: diagnosis and management of celiac. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Aug 30];108(5):656–677. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706994/>. doi: 10.1038 / ajg.2013.79
3. Green PH, Krishnareddy S, Lebwohl B. Clinical Manifestations of Celiac Disease. *Digestive Diseases* [Internet]. 2015 Apr [cited 2020 Aug 30];33(2):137-140. Available from: <https://europepmc.org/article/med/25925914>. doi: 10.1159/000370204
4. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green HRP, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Aug 30];10:13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292448/pdf/1741-7015-10-13.pdf>. doi: 10.1186 / 1741-7015-10-13
5. Batista GC. Diagnóstico diferencial entre doença celíaca e sensibilidade ao glúten não-celíaca: uma revisão. *International Journal of Nutrology* [Internet]. 2017 abr [citado 2020 ago 30];10(2):46-57. Disponível em: <https://docplayer.com.br/48721794-Diagnostico-diferencial-entre-doenca-celiaca-e-sensibilidade-ao-gluten-nao-celiaca-uma-revisao.html>
6. Ferreira F, Inácio F. Patologia associada ao trigo: Alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAP. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* [Internet]. 2018 set [citado 2020 ago 30];26(3):171-187. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/imu/v26n3/v26n3a02.pdf>
7. Mocan O, Dumitraşcu LD. The broad spectrum of celiac disease and gluten sensitive enteropathy. *Clujul Med* [Internet]. 2016 Jul [cited 2020 Oct 10];89(3):335-42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990427/>. doi: 10.15386 / cjmed-698
8. Castilhos CA, Gonçalves CB, Silva MM, Lanzoni AL, Metzger RL, Kotze SML, et al. Quality of life evaluation in celiac patients from southern brazil. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Sep 8]; 52(3):1678-4219. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/ag/v52n3/0004-2803-ag-52-03-171.pdf>. doi: 10.1590/S0004-28032015000300003
9. Machado CPEM, Santana PLM, Silva RCR, Silva RL, Pinto JE, Couto DR, et al. Triagem sorológica para doença celíaca em adolescentes. *Rev bras epidemiol.* [Internet]. 2015 mar [citado 2020 out 22];18(1):149-56. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18n1/1415-790X-rbepid-18-01-00149.pdf>. doi: 10.1590/1980-5497201500010012

10. Smecuol E, Hwang JH, Sugai E, Corso L, Cherñavsky CA, Bellavite PF, et al. Exploratory, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on the Effects of *Bifidobacterium infantis* Natren Life Start Strain Super Strain in Active Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Oct 11];47:139–147. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23314670/>. doi: 10.1097 / MCG.0b013e31827759ac

11. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2014 Jul [cited 2020 Sep 4];112(1):30-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774670/>. doi: 10.1017 / S0007114514000609

12. Klemenak M, Dolinsek J, Langerholc T, Goia DD, Turk MD. Administration of *Bifidobacterium breve* Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Sep 25];60(11):3386-92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134988/>. doi: 10.1007 / s10620-015-3769-7

13. Harnett J, Myers PS, Rolfe M. Probiotics and the Microbiome in Celiac Disease: A Randomised Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Sep 23];16. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2016/9048574/>. doi: 10.1155/2016/9048574

14. Quagliariello A, Aloisio I, Cionci BN, Luiselli D, D'auria G, Priego ML, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on the Intestinal Microbiota of Coeliac Children on a Gluten Free Diet: A Pilot Study. *Nutrients* [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Sep 3];8(10):660. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084046/#app1-nutrients-08-00660>. doi: 10.3390 / nu8100660

15. Martinello F, Roman FC, Souza AP. Effects of probiotic intake on intestinal bifidobacteria of celiac patients. *Arq Gastroenterol.* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Sep 11];54(2). Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000428032017000200085. doi: 10.1590/s0004-2803.201700000-07

16. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, Polimeno L, Semeraro F, Cristofori F, et al. Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Sep 1];53(3):117-125. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688915>. doi: 10.1097/MCG.0000000000001023

17. Uusitalo U, Aronsson AC, Liu X, Kurppa K, Yang J, Liu E, et al. Early Probiotic Supplementation and the Risk of Celiac Disease in Children at Genetic Risk. *Nutrients* [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Sep 24];11(8):1790. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722940/>. doi: 10.3390 / nu11081790

18. Hakasson A, Aronsson AC, Brundin C, Oscarsson E, Molin G, Agardh D. 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* [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Oct 11];11(8):1925. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426299/>. doi: 10.3390/nu11081925.
19. Demiroren K. Can a Synbiotic Supplementation Contribute to Decreasing Anti-Tissue Transglutaminase Levels in Children with Potential Celiac Disease? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Sep 1];23(4):397-404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32704500/>. doi: 10.5223/pghn.2020.23.4.397.
20. Husby S, Koletzko S, Szabo KRI, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Sep 23];54: 136-160. Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2012/01000/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology,.28.aspx. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
21. Ludvigsson FJ, Leffler AD, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green HP, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Sep 25];62(1): 43–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440559/>. doi: 10.1136 / gutjnl-2011-301346
22. Radlović N. Celiac Disease. *Srp Arh Celok Lek.* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Oct 15];141(1-2):122-126. Available from: https://www.researchgate.net/publication/236091315_Celiac_Disease. doi: 10.2298 / SARH1302122
23. Cerqueira JXM, Pereira FP, Dias JA, Almeida MDV. Doença Celíaca e outros distúrbios associados ao glúten. In: Cominetti C, Cozzolino S M F. *Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença.* 2 th ed. Barueri: Manole; 2020. p. 1378.
24. Chibbar R, Dieleman AL. The gut microbiota in celiac disease and probiotic. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Oct 7];11(10):2375. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2375/htm>. doi: 10.3390/nu11102375
25. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson RG, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Sep 23];11:506–514. Available from: <https://4cau4jsaler1zglkq3wnmje1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/11/hill-ISAPP-consensus-panel-probiotic-definition-141.pdf>. doi:10.1038/nrgastro.2014.66

26. Esteves DPMH. Doença celíaca: da patofisiologia e manifestações [dissertação]. Porto: Universidade do Porto, 2016. Disponível em: <https://repositorio.aberto.up.pt/bitstream/10216/87434/2/167001.pdf>
27. Santos APA, Monteiro SC, Arantes FH, Costa SM, Rosa MR, Ribeiro MG. Doença Celíaca: caminhos para o diagnóstico. Rev Med Minas Gerais [Internet]. 2014 out [citado 2020 out 15];24(3):381-387. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/v24n3a14.pdf>. doi: 10.5935/2238-3182.20140106
28. Almeida ML. Prevalência de Doença Celíaca entre usuários idosos do laboratório de Patologia Clínica do Hospital Universitário de Brasília [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 2012. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/13301>
29. Santos AS, Ribeiro GSC. Percepções de doentes celíacos sobre as consequências clínicas e sociais de um possível diagnóstico tardio na doença celíaca. Demetra [Internet]. 2019 mar [citado 2020 out 15];14:1-17. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/demetra/article/view/33310/29088>. doi: 10.12957/demetra.2019.33310
30. Domingues SA. Prevalência de doença celíaca em pacientes pediátricos com doença de kawasaki de Brasília [dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/24583>
31. Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatone N, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. Scandinavian Journal of Gastroenterology [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Oct 2];51:1179-1183. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2016.1186222>
32. Campos PG, Mendoza SDA, Rinaldi ACE, Skupien VS. Doença celíaca e o conhecimento dos profissionais de saúde da atenção primária. R. Saúde Públ. [Internet] 2018 dez [citado 2020 out 22];2:54-62. Disponível em: <http://revista.escoladesaude.pr.gov.br/index.php/rspp/article/view/90>. doi: <https://doi.org/10.32811/25954482-2018v1n2p54>
33. Silva CCJ. Fragilidades no cuidado em saúde às pessoas com Desordens Relacionadas ao Glúten (DRG) [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2017. Disponível: http://www.riosemgluten.com/Dissert_Juliana_Crucinsky.pdf.
34. Kaukinen K, Mäki M. Celiac disease in 2013: new insights in dietary-gluten-induced autoimmunity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Oct 7];11(2):80-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322900/>. doi: 10.1038 / nrgastro.2013.232
35. Lebowhl B, Sanders DS, Green PHR. Celiac disease. Lancet [Internet]. 2018 Jul [ceted 2020 Sep 22];391(10115):70-81. Avialable from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760445/>. doi:10.1016/S0140-6736(17)317968

36. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA* [Internet]. 2017 Aug [cited 2020 Sep 22];318(7):647-56. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2648637>. doi: 10.1001/jama.2017.9730
37. Shahraki T, Shahraki M, Hill DI. Frequency of overweight/obesity among a group of children with celiac disease in Iran. *Gastroenterology Review* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Oct 2];13(2):127–131. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040095/>
38. Siqueira RA, Fonseca MBSC, Paula BMI, Novais MM. Doença celíaca: um diagnóstico diferencial a ser lembrado. *Braz J Allergy Immunol.* [Internet]. 2014 out [cited 2020 out 2]; 2(6):241-7. Disponível em: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/v2n6a05%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/v2n6a05%20(1).pdf)
39. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients* [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Oct 7];10(6):755. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/6/755/htm>
40. Cunha M, Carneiro F, Amil J. Doença celíaca refratária. *Arquivos de Medicina* [Internet]. 2013 fev [cited 2020 out 10];27(1):19-26. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132013000100003
41. Teixeira GFN. Doença celíaca atualizada [dissertação]. Covilhã: Universidade da Beira, 2012. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1077/1/Doen%C3%A7a%20Cel%C3%ADaca%20Atualizada.pdf>
42. Alcantara CG, Benjamim RJC, Silva ARJ, Silva MAH, Montenegro MPH, Rocha BME. Complicações da doença celíaca associada ao transgresso à dieta isenta de glúten. *Rev. e-ciência* [Internet]. 2018 [cited 2020 out 22];6(1):42-48. Disponível em: <http://www.revistafjn.com.br/revista/index.php/eciencia/article/view/10/PDF%20362>. doi: <http://dx.doi.org/10.19095/rec.v6i1.362.g136>
43. Lerner A, O'bryan T, Matthias T. Navigating the Gluten-Free Boom: The Dark Side of Gluten Free Diet. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Sep 22]; 7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00414/full>. doi:10.3389/fped.2019.00414
44. Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Sep 11];11(1):170. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30650530/>. doi: 10.3390 / nu11010170
45. Cristofori F, Indrio F, Miniello LV, Angelis M, Francavilla R. Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Oct 7];10(12):1824. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/12/1824>

