

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS FLORIANÓPOLIS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Jacqueline Kwiatkoski dos Santos

O potencial da elafina no tratamento de doenças inflamatórias intestinais

Florianópolis

2022

Jacqueline Kwiatkoski dos Santos

O potencial da elafina no tratamento de doenças inflamatórias intestinais

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em
Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina como
requisito para a obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Lilian Sibelle Campos Bernardes

Florianópolis
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Santos , Jacqueline Kwiatkoski

O potencial da elafina no tratamento de doenças
inflamatórias intestinais / Jacqueline Kwiatkoski Santos ;
orientador, Lilian Sibelle Campos Bernardes , 2022.

54 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Elafina. 3. Doenças inflamatórias
intestinais. 4. Doença Celíaca. I. , Lilian Sibelle Campos
Bernardes. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. III. Título.

Este trabalho é dedicado aos meus filhos
Nicolas e Gregory, que me mostram a cada
instante o quanto a vida é generosa e me
inspiram sempre a buscar a minha melhor
versão em tudo o que faço.

AGRADECIMENTOS

Meu profundo agradecimento aos meus maiores mestres, Nicolas e Gregory, gestados no decorrer desta graduação, que me ajudam todos os dias a me tornar uma pessoa mais consciente, mais otimista, mais presente, mais determinada e, sobretudo, muito mais grata e mais feliz. Eles são os maiores responsáveis por eu angariar as forças para buscar meus objetivos, não apenas os acadêmicos. Penso que a forma mais eloquente de estimulá-los a conquistar os seus sonhos seja conquistando os meus.

Aos meus pais, Sueli e Nilton, por terem criado o espaço sagrado para me conceder o dom da vida, pela herança genética e epigenética, e por tudo que devotaram à mim ao longo de todos esses anos. Às minhas amadas irmãs Caroline e Gabriela, por tudo que compartilhamos e representamos na vida uma das outras.

Aos meus familiares, em especial à minha avó Mafalda, por ser fonte inesgotável de amor e doçura. À minha tia Maria, que sempre tem uma palavra de esperança e uma refeição maravilhosa para oferecer.

À querida professora Dra. Lilian Sibebe Campos Bernardes por me orientar neste trabalho e principalmente por ser uma pessoa admirável, que desde a primeira aula em que a vi me inspirou com sua luz e seu exemplo de competência. À professora Marina Raijche Mattozo Rover que me orientou no estágio em Farmácia e se tornou uma referência de profissional para mim, ampliando o meu espectro de possibilidades de atuação como farmacêutica. À professora Maria Inês Meurer, pela generosidade e carinho de sempre, desde quando cursei a disciplina Patologia me encantei com a sua forma animada e cativante de ensinar, me permitindo embarcar em viagens por diversas cidades do mundo durante suas aulas. Aos professores Alexandre Sherlley Casimiro Onofre, Flávio Henrique Reginatto, José Henrique Maia Campos de Oliveira e Oscar Bruna Romero, que me marcaram pelas aulas excelentes e também pela empatia, humor e compromisso com a qualidade do ensino.

Aos meus amigos e colegas de curso, pela parceria nessa jornada, pelas risadas, pelo apoio nos momentos críticos e por se adaptarem aos meus horários não convencionais para executar os trabalhos em grupo.

Agradeço a todos os professores e colaboradores do curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, bem como aos pacientes com quem tive contato durante a graduação.

Às queridas Carolina Ghizoni e Virginia Vianna, que me conduziram de forma afetuosa no reconhecimento das minhas capacidades e me ajudaram a acreditar mais em mim. À Célia, Camila, Karol e Zeli que me ajudaram nos tempos de pandemia, pelo suporte sempre precioso.

À Sabedoria Logosófica e à escola de desenvolvimento humano Aliança Prosperidade, que me ensinaram a ampliar a vida em muitos sentidos e me auxiliaram a delinear uma conduta mais coerente com a realidade que eu quero viver.

Agradeço a Deus por tudo que vivi e cresci durante esta graduação, e por sempre ter me sentido amparada. Tantos acontecimentos marcantes fizeram parte desses últimos cinco anos: gestações, divórcio, pandemia, mudanças de cidade, inúmeras adaptações. Mesmo diante das adversidades, não pensei em desistir, contudo, foi necessário desenvolver recursos que eu não tinha. Por todo o contexto que acompanhou a graduação, concluir este curso representa muito além da conquista de um diploma ou de um fechamento de ciclo, representa a construção da minha versão mais capaz, com uma fé inabalável e com uma gratidão genuína pela perfeição dos processos da vida.

RESUMO

A elafina é uma proteína encontrada em diversas secreções de mucosas, e que tem função importante na defesa contra reações inflamatórias típicas das doenças inflamatórias intestinais. As doenças inflamatórias intestinais são um termo genérico usado para descrever condições que se caracterizam pela inflamação crônica da mucosa do intestino, levando a prejuízos na arquitetura do tecido, com atrofia das vilosidades intestinais, o que resulta em má absorção dos nutrientes e manifestações clínicas que causam desconforto aos indivíduos, sendo os sintomas mais comuns diarreia, perda de peso, anemia, distensão abdominal, cólica, entre outros. Atualmente, as alternativas de tratamento das doenças inflamatórias intestinais e doença celíaca, estão relacionadas à retirada dos alimentos que contenham glúten da dieta, o que impacta não apenas na alimentação dos indivíduos, mas também nas relações familiares e sociais dos pacientes diagnosticados, alterando a rotina diária, com mudanças de hábitos no trabalho e nas atividades de lazer. A estimativa é de que existam aproximadamente 2 milhões de celíacos no Brasil, sendo que a grande maioria não tem diagnóstico ainda. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, fazendo um recorte temporal que contempla principalmente a última década, com o objetivo de revisar uma possibilidade de tratamento utilizando a elafina, que proteja a mucosa intestinal, diminuindo os danos decorrentes das reações inflamatórias e melhorando a qualidade de vida das pessoas que convivem com a doença celíaca.

Palavras-chave: elafin; inflammatory bowel disease; celiac disease; gluten-sensitivity.

ABSTRACT

Elafin is a protein found in various mucous secretions, that plays an important defense role against typical coeliac disease's inflammatory reactions. Coeliac disease is an autoimmune systemic disorder, stimulated by gluten ingestion, characterized by chronic inflammation of the small intestine mucosa, leading to intestinal villous atrophy, which results in malabsorption of nutrients and clinical manifestations that cause discomfort to individuals. Diarrhea, constipation, weight loss, anemia, abdominal distension, colic are the most common symptoms, among others. Currently, treatment alternatives involve withdrawal of foods containing gluten from the diet, which impacts not only on the diet of individuals, but also on the family and social relationships of diagnosed patients, changing the daily routine and leisure activities. It is estimated that there are approximately 2 million celiacs in Brazil, and the vast majority are still undiagnosed. The present study is a bibliographical review, making a temporal cut that contemplates mainly the last decade, with the objective of reviewing a possibility of treatment using elafin, which protects the intestinal mucosa, reducing the damage resulting from inflammatory reactions and improving the quality of life of people living with coeliac disease.

Keywords: elafin; inflammatory bowel disease; coeliac disease; gluten-sensitivity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da elafina 15

Figura 2 - Interação do glúten com fatores ambientais, imunológicos e genéticos na doença celíaca 19

Figura 3 – Algoritmo de teste diagnóstico da doença celíaca 21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidade de exames de dosagem de anticorpos antitransglutaminase IgA por região em 2021. 22

Tabela 2 – Quantidade de exames de dosagem de anticorpos antitransglutaminase IgA por UF em 2021 e em 2011. 23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10

1.1 A ELAFINA 12

1.2 A DOENÇA CELÍACA 16

2 JUSTIFICATIVA 26

3 OBJETIVOS 28

3.1 OBJETIVO GERAL 28

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 28

4 METODOLOGIA CIENTÍFICA 29

5 RESULTADOS ENCONTRADOS 30

5.1 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 30

6 CONCLUSÃO 42

REFERÊNCIAS 44

1 INTRODUÇÃO

A elafina tem aparecido em estudos recentes como uma alternativa de tratamento para distúrbios inflamatórios intestinais (MOTTA *et. al.*, 2011), (TENG *et. al.*, 2020), (SHAW; WIEDOW, 2011). A integridade da mucosa do intestino é comprometida em pacientes com doença celíaca (BJARNASON, 1983), doença de Chron, colite ulcerativa e doença inflamatória intestinal (ZHANG *et. al.*, 2017). A mucosa do intestino tem a importante função de proteger o órgão, e a homeostase da barreira intestinal tem relação com a microbiota intestinal e o epitélio intestinal (NATIVIDAD; VERDU, 2013).

O epitélio intestinal tem inúmeras funções fisiológicas, entre elas a digestão e a absorção de nutrientes, além da função imunológica de proteção contra patógenos potenciais. O sistema imunológico inato e os receptores de reconhecimento de padrões expressos nos enterócitos são fundamentais para assegurar a homeostase do intestino, que possibilitam a identificação de moléculas estranhas por células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas e macrófagos, que apresentam os antígenos para os linfócitos T. Os linfócitos T produzem citocinas pró-inflamatórias a fim de proteger a barreira intestinal (HILL; ARTIS, 2010). Quando acontece um desequilíbrio da resposta imune adaptativa e a produção de citocinas pró-inflamatórias é exagerada, isso leva a um aumento da permeabilidade intestinal que promove o início da enteropatia (CAIO *et. al.*, 2019).

O fato da elafina ser uma proteína inibidora de serino protease que apresenta inúmeros efeitos reguladores e imunomoduladores em células epiteliais, incluindo a inativação de elastases de neutrófilos (CARUSO *et. al.*, 2015), deu origem ao interesse em conhecer mais sobre a elafina em processos inflamatórios, com ênfase nos processos inflamatórios intestinais, como os que acontecem tanto nas doenças inflamatórias intestinais como na doença celíaca.

De acordo com Shaw e Wiedow (2011), as funções biológicas da elafina vão além de suas propriedades inibidoras de proteases, incluindo outras propriedades moleculares que têm influência na proliferação celular, inflamação e infecções. Devido aos seus efeitos inibitórios da elastase e da proteinase-3, a elafina atenua vários processos-chave na cascata inflamatória.

Especula-se que a elafina tenha um papel protetor ao retardar o processo de

desamidação da gliadina na doença celíaca (OLLAGUE; NOUSARI, 2018), e que sua expressão é diminuída no epitélio intestinal de pacientes com doença celíaca ativa, possibilitando observar a presença de um infiltrado inflamatório considerável. Esses achados foram capazes de ser revertidos pela entrega efetiva de elafina ao epitélio intestinal de camundongos sensibilizados por gliadina, sugerindo um papel patogênico da elafina neste distúrbio de sensibilidade ao glúten (TORRES; DANESE; COLOMBEL, 2013).

A doença celíaca é um distúrbio sistêmico imunomediado, que se caracteriza por uma combinação de manifestações clínicas que podem variar entre os indivíduos, mas é necessariamente desencadeada pela ingestão do glúten e provoca uma enteropatia (HUSBY et al., 2012). A presença do glúten na dieta do doente celíaco promove resposta autoimune recorrente, que ao gerar alterações morfológicas nos enterócitos, afeta a sua funcionalidade e aciona um processo inflamatório persistente com infiltração de células do sistema imunitário na lâmina própria (ABADIE et al., 2011). Como consequência, ocorre a atrofia das vilosidades intestinais e manifestação de sinais e sintomas clínicos, como diarreia, inchaço, fadiga, anemia, entre outros.

A recomendação após o diagnóstico de doença celíaca é excluir o glúten por completo da alimentação e de forma vitalícia, porque quando o glúten é eliminado da dieta ocorre a melhora dos sinais e sintomas clínicos do indivíduo celíaco. Contudo, restringir o glúten da alimentação não é tarefa fácil, por se tratar de uma proteína comumente encontrada no trigo, aveia, cevada, centeio e seus derivados (SDEPANIAN; SCALETSKY; FAGUNDES-NETO; MORAIS, 2001).

Aproximadamente um terço dos pacientes com doença celíaca não aderem totalmente a uma dieta isenta de glúten, que é difícil de ser seguida por reduzir consideravelmente a qualidade de vida do paciente, somada aos motivos sociais e ao histórico educacional (BARRATT; LEEDS; SANDERS, 2011). A principal dificuldade do tratamento é conviver com as limitações impostas pela dieta e com os novos hábitos alimentares. Grande parte dos alimentos industrializados contém glúten, e portanto, precisam ser excluídos da alimentação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). Assim como demais doenças que acometem o trato gastrointestinal, a doença celíaca tem um alto impacto social na experiência dos indivíduos que convivem com a condição (TIELEMANS *et. al.*, 2013).

A doença celíaca ganhou destaque nos últimos 20 anos como um problema de saúde pública que precisa ser endereçado. Estudos de prevalência baseados em resultados

sorológicos estimam que a doença afete 1,4% da população, e estudos baseados em resultados de biópsia estimam que afete 0,7% da população (SINGH *et. al.*, 2018). Não existem até o momento tratamentos farmacológicos eficazes. A atual falta de opções de tratamento somada aos resultados encontrados em pesquisas realizadas com a elafina levantam a possibilidade de utilização dessa proteína como uma alternativa na terapia farmacológica de indivíduos que convivem com a doença celíaca. Os artigos utilizados nesta revisão trazem resultados observados com o uso da elafina em diferentes modelos experimentais, modelos *in vitro* e *in vivo*, modelos animais, e algumas dessas publicações contemplam mais de um parâmetro de análise, evidenciando o que foi observado no âmbito de atividade inflamatória, bem como na histologia do epitélio intestinal.

1.1 A ELAFINA

A elafina é um inibidor endógeno de serino protease, e um componente importante da proteção epitelial contra a atividade excessiva da elastase de neutrófilos (GALIPEAU *et. al.*, 2014). As elastases de neutrófilos são moduladores importantes da lesão tecidual inflamatória, podendo ser liberadas em concentração elevada nos sítios de inflamação. A elastase de neutrófilos humanos e a proteinase 3 são elastases de neutrófilos deletérias com inúmeros substratos, incluindo a maioria dos componentes da matriz extracelular (WILLIAMS *et. al.*, 2005).

A principal função fisiológica da elastase neutrofílica é a destruição intracelular de patógenos após fagocitose nos locais de infecção. Os neutrófilos ativados também secretam elastase de neutrófilos no ambiente extracelular. Nesse contexto, a elastase neutrofílica tem papéis importantes nas respostas antimicrobiana, inflamatória e cicatrizante (SHAW; WIEDOW, 2011). Em condições fisiológicas normais, os inibidores de serino protease, incluindo a elafina, extinguem rapidamente a atividade da elastase de neutrófilos, contribuindo para a resolução da inflamação e preservando a integridade do tecido. O desequilíbrio entre a elastase de neutrófilos e seus inibidores está atrelado à patogênese de uma ampla gama de doenças caracterizadas por excesso ou inflamação crônica (CARUSO *et. al.*, 2014).

Os inibidores de protease, como a elafina, protegem os tecidos epiteliais da proteólise excessiva causada pelas elastases de neutrófilos e outras proteases (WILLIAMS *et. al.*, 2005). A elafina inibe potentemente as serino proteases, elastase e proteinase 3 derivadas de neutrófilos, e a inibição ocorre por um mecanismo competitivo. Estudos com modelos animais mostram que o aumento da antiprotease com elafina humana é uma estratégia eficaz no tratamento de doenças inflamatórias vasculares, sistêmicas e pulmonares e de inflamação desencadeada por lesão de isquemia-reperfusão (SHAW; WIEDOW, 2011). Isso levanta a possibilidade de que a elafina possa ser eficaz no tratamento de uma variedade de doenças inflamatórias humanas.

A inibição da elafina foi observada em várias doenças inflamatórias, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo, doença inflamatória intestinal e lesão pulmonar aguda. Em tais estudos, a diminuição da elafina se correlaciona com o aumento da atividade da elastase de neutrófilos e progressão da doença (CARUSO; PAGEON *et.al.*, 2015). Além de inibir a elastase de neutrófilos e a proteinase 3, a elafina é capaz de inibir também a elastase pancreática e elastase vascular endógena, contemplando ainda funções como anti-inflamatória, imunorreguladora, antimicrobiana, anti proliferação, remodelação vascular e reparo tecidual (VERRIER *et. al.*, 2012);(WILLIAMS *et. al.*, 2005) .

Em um estudo que analisou o epitélio do intestino delgado de camundongos com doença celíaca ativa foi observada uma expressão reduzida de elafina e a presença de um infiltrado inflamatório intraepitelial considerável. Tal infiltrado inflamatório regrediu significativamente após o tratamento com elafina (TORRES; DANESE; COLOMBEL, 2013), o que sugere um papel importante da elafina na patogênese da doença celíaca.

A elafina foi identificada como substrato para a atividade de reticulação da transglutaminase tecidual (TTG-2), possuindo atividade inibitória sobre essa enzima. A descoberta de que a transglutaminase tecidual desempenha um papel importante na doença celíaca pela introdução de resíduos carregados negativamente em peptídeos de glúten por meio de desamidação, consiste em um dos marcos recentes na patogênese da doença celíaca (BARANGER *et.al.*, 2011; GALIPEAU *et.al.*, 2014).

A transglutaminase tecidual pode ser uma das primeiras proteínas relevantes para identificar glúten imunotóxico no intestino celíaco, sugerindo que a reação catalisada pela transglutaminase tecidual nos peptídeos do glúten da dieta é essencial para a patogenia da

doença celíaca (KLÖCK; DIRAIMONDO; KHOSLA, 2012). Dada a importância da transglutaminase tecidual na patogênese, sua inibição é um alvo terapêutico atraente. A transglutaminase tecidual, no entanto, é encontrada sistemicamente e tem funções importantes em vários outros processos biológicos, incluindo cicatrização de feridas, migração celular, morte celular e inflamação. Se a inibição da transglutaminase tecidual é reversível e local no intestino delgado, essas considerações são importantes para uma terapia dirigida para doença celíaca (GALIPEAU *et.al.*, 2014).

No cenário de doenças inflamatórias crônicas, como as doenças inflamatórias intestinais, a resposta inflamatória descontrolada que leva à destruição proteolítica do tecido constitui a base da patologia (BOYAPATI *et. al.*, 2016). Embora a etiologia de tais doenças ainda não esteja estabelecida, alguns mediadores parecem ter um papel de destaque na patogênese das doenças inflamatórias crônicas. A regulação do equilíbrio protease/antiprotease no intestino tem sido pouco abordada e o potencial terapêutico da suplementação de antiprotease raramente investigado (MOTTA *et. al.*, 2011). Em contrapartida, inibidores de proteases endógenos são sintetizados e liberados nos órgãos, fazendo com que haja um equilíbrio proteolítico fisiológico nos tecidos.

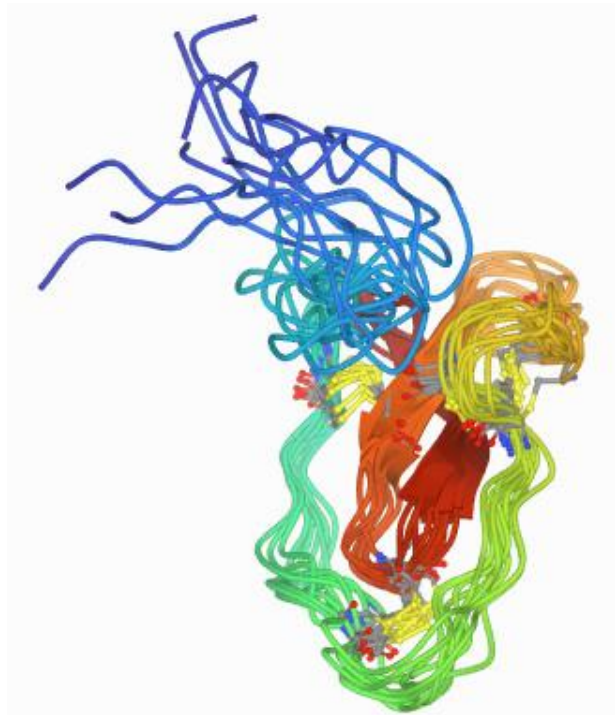
De acordo com MOTTA *et. al.* (2012), a expressão de elafina em superfícies mucosas e na pele em condições inflamatórias em seres humanos demonstrou ser atenuado na inflamação, sugerindo assim uma ruptura do equilíbrio protease/antiprotease em estados inflamatórios crônicos do intestino. Desta forma, surgiu a hipótese de que, modificando o padrão de expressão de inibidores de protease no curso da colite, poderiam ser alcançados efeitos protetores contra o desenvolvimento de inflamação.

Em termos de estrutura, segundo Francart, Dauchez, Alix e Lippens (1997), a elafina é um peptídeo composto por 57 resíduos de aminoácidos, apresentando alto teor de resíduos de cisteína. A proteína é composta por dois domínios, sendo um C-terminal globular com estrutura semelhante aos WAP/quatro domínios centrais dissulfeto de Inibidor de Protease Secretada por Leucócitos, e um domínio variável N-terminal mencionado como “cementoína”, que fornece um substrato para a enzima transglutaminase. A transglutaminase permite que a elafina seja reticulada em polímeros ou com componentes da matriz extracelular (GUYOT *et. al.*, 2005). O pró-segmento da elafina denominado “cementoína” apresenta uma sequência única de repetição, com numerosos resíduos de glutamato e lisina. A

reticulação da cementoína pela transglutaminase tecidual observada em órgãos como a pele, estômago e intestino delgado sugere que a porção cementoína serve como uma espécie de “cola” entre as moléculas que ancora a elafina às proteínas da matriz extracelular, com a finalidade de proteger os tecidos elásticos. (NARA *et. al.*, 1994)

Foi demonstrado que a atividade de inibição da elafina depende crucialmente do pareamento correto das quatro pontes dissulfeto. O seu peso molecular é 6 kD (SALLENAVE; SILVA, 1993) e sua fórmula molecular C₂₅₄H₄₁₆N₇₂O₇₅S₁₀ (PubChem). A elafina é derivada do trappin-2, seu precursor ativo, que é composto por 95 resíduos de aminoácidos, através de uma clivagem proteolítica que envolve a triptase de mastócitos. O precursor da elafina, trappin-2, comumente chamado de pró-elafina, também é considerado um inibidor potente de serino proteases (GUYOT *et. al.*, 2005).

Figura 1 - Estrutura da R-Elafina.



Fonte: https://www.wwpdb.org/pdb?id=pdb_00002rel. Acesso em 03 de março de 2022.

1.2 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

A doença celíaca pode ser definida como uma desordem autoimune do intestino delgado, desencadeada pela constante hipersensibilidade do sistema imunológico contra peptídeos encontrados no glúten. É um distúrbio multifatorial que envolve aspectos genéticos, ambientais e imunológicos, acarretando em diversas manifestações clínicas (HUSBY *et. al.*, 2012). Tais manifestações são desencadeadas pela ingestão de grãos contendo glúten, trigo, cevada e centeio, sendo o dano intestinal a principal manifestação da doença celíaca. Esse dano intestinal tem características como linfocitose intraepitelial, hiperplasia de criptas e atrofia das vilosidades (GREEN; CELLIER, 2007).

Além do dano intestinal, pacientes diagnosticados com Doença Celíaca podem apresentar várias doenças ou disfunções extra-intestinais desencadeadas pela ingestão de glúten, como a dermatite herpetiforme, osteopenia, osteoporose, fraturas, artrite e artralgia, defeitos permanentes do esmalte dentário, bem como outras manifestações clínicas que envolvem o sistema nervoso central e periférico, fígado e sistema reprodutivo. Se a Doença Celíaca não for tratada existe o risco de complicações malignas, especialmente linfoma não Hodgkin (POPP; MÄKI, 2019).

As proteínas do glúten representam cerca de 80% do total de proteínas do grão de trigo (SEILMEIER; BELITZ; WIESER, 1991) e são classificadas em duas categorias principais: gluteninas e gliadinas. As gluteninas compreendem as frações de alto peso molecular e baixo peso molecular, formando polímeros complexos, ao passo que gliadinas são monoméricas e compreendem as frações estruturais: α -gliadina, γ -gliadina e ω -gliadina, que contribuem para as propriedades viscoelásticas que possibilitam que a massa composta por glúten seja processada em pão, macarrão, entre outros alimentos (SHEWRY; HALFORD, 2002; GIL-HUMANES *et.al.*, 2014). Os peptídeos α -gliadina e γ -gliadina são os mais envolvidos na patogênese da doença celíaca (DIÓS *et. al.*, 2021).

Existem no mínimo 50 epítomos de gliadina que desempenham atividades imunomoduladoras, citotóxicas e de permeação intestinal que podem ser parcialmente rastreadas até diferentes domínios de α -gliadina. Alguns peptídeos de gliadina imunomoduladores ativam células T específicas, outros podem induzir uma resposta imune inata pró-inflamatória (PUNDER; PRUIMBOOM, 2013). A maioria dos genes de α -gliadina codifica proteínas com epítomos que podem desencadear a Doença Celíaca, e várias dessas

proteínas contém um peptídeo denominado 33-mer com seis cópias parcialmente sobrepostas de três epítomos, que é considerado um potente estimulador de linfócitos T (SCHAART *et. al.*, 2021).

A patogênese da Doença Celíaca está comprovadamente relacionada com fatores genéticos, imunológicos e ambientais. O caráter genético foi evidenciado a partir de observações clínicas de diversos casos de Doença Celíaca dentro das mesmas famílias e da alta taxa de concordância para Doença Celíaca entre gêmeos monozigóticos, que é de aproximadamente 70%-75%). Outra evidência estabelecida é que a Doença Celíaca está associada a alelos específicos do MHC de classe II que mapeiam para o locus HLA-DQ, especificamente, HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. A presença de alelos HLA-DQ específicos é necessária, embora não seja suficiente, para a expressão fenotípica da Doença Celíaca (GRECO, 2002; KAGNOFF, 2007; KARELL *et. al.*, 2003).

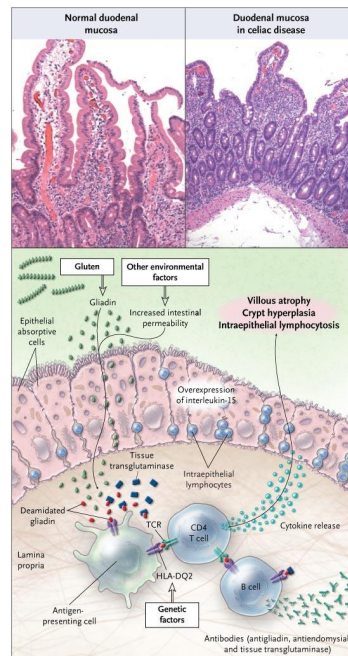
A natureza autoimune da Doença Celíaca foi confirmada com a identificação da transglutaminase tecidual, TTG-2, como o principal auto-antígeno da Doença Celíaca. Esse foi um marco relevante na história da doença (CAIO *et. al.*, 2019). A transglutaminase tecidual pode modificar proteínas por transamidação ou desamidação de resíduos específicos de glutamina. A transglutaminase tecidual tem um papel crucial na patogênese da Doença Celíaca, por ser alvo de autoanticorpos específicos da doença e gerar peptídeos de gliadina desamidados que são reconhecidos por linfócitos T CD4+, restritos a HLA-DQ2 das lesões celíacas (FLECKENSTEIN *et. al.*, 2002).

Entre os fatores ambientais, foi observado que a amamentação diminui o risco de desenvolver a Doença Celíaca na primeira infância, bem como nos períodos seguintes de vida. Se o glúten for introduzido na alimentação de bebês com idade inferior a 4 meses de vida o risco de desenvolver Doença Celíaca é aumentado. Caso a introdução de alimentos que contêm glúten na dieta dos bebês seja gradual, e enquanto eles ainda estão sendo amamentados, o risco é diminuído (IVARSSON *et. al.*, 2002). Quando o glúten é introduzido na dieta depois dos 7 meses de vida, o risco de desenvolver Doença Celíaca é marginal. A barreira intestinal atua como um importante sistema de defesa contra antígenos estranhos, toxinas e macromoléculas que entram no hospedeiro através da via oral. Quando o indivíduo é muito jovem, essa barreira não está tão completa quanto em idades mais avançadas, possibilitando que ocorra a passagem da gliadina mesmo com pequenas quantidades de ingestão (NORRIS, 2005). A ocorrência de determinadas infecções gastrointestinais, a

exemplo das infecções por rotavírus, podem aumentar o risco de autoimunidade da Doença Celíaca na infância em indivíduos que apresentem predisposição genética (STENE *et. al.*, 2006).

O glúten é o principal fator ambiental envolvido na patogênese da Doença Celíaca. Quando um indivíduo geneticamente suscetível ingere alimentos ou bebidas que contêm glúten, o glúten não é totalmente digerido devido ao seu alto teor de prolina, e isso dá origem a grandes peptídeos (KAGNOFF, 2007). Os peptídeos de gliadina originados da quebra do glúten, induzem alterações no epitélio através do sistema imune inato e, na lâmina própria, através do sistema imune adaptativo. No epitélio, a gliadina danifica as células epiteliais, promovendo um aumento da expressão da interleucina-15. A interleucina-15 ativa os linfócitos intraepiteliais, que passam a ser citotóxicos e causam a apoptose dos enterócitos que expressam em sua superfície a proteína de estresse MIC-A, levando a alterações epiteliais, incluindo anomalias estruturais nas células epiteliais (GREEN; CELLIER, 2007). Durante infecções ou em decorrência de alterações de permeabilidade, os peptídeos de gliadina adentram na lâmina própria, onde são desaminados pela transglutaminase tecidual e encontram as células apresentadoras de antígenos que expressam heterodímeros HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, que por sua vez, são ideais para se ligar a peptídeos ricos em prolina contendo resíduos de ácido glutâmico carregados negativamente como resultado da desamidação de glutamina pela transglutaminase tecidual. Ocorre, então, a interação dos peptídeos de gliadina desaminados com o HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 na superfície das células apresentadoras de antígeno. Os peptídeos de gliadina são apresentados às células T CD4+ reativas à gliadina através de um receptor de células T, o que desencadeia a produção de citocinas que causam dano tecidual. Como consequência, ocorre a atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas, além da ativação e aumento dos linfócitos B que produzem anticorpos (KAGNOFF, 2007).

Figura 2 - Interação do glúten com fatores ambientais, imunológicos e genéticos na doença celíaca.



Fonte: Retirado de GREEN; CELLIER, 2007.

No epitélio intestinal de um indivíduo saudável, as junções intercelulares que conectam os enterócitos estão íntegras de tal maneira que asseguram a impermeabilidade, impedindo a passagem de moléculas através dos enterócitos (NATIVIDAD; VERDU, 2013). A passagem da gliadina pelo epitélio ainda não é totalmente conhecida, porém, existem algumas hipóteses. Uma hipótese sugere que a passagem da gliadina pode ocorrer através da via paracelular, através da existência de uma proteína denominada zonulina, que tem a capacidade de interferir nas junções estreitas intercelulares, levando a um aumento rápido da permeabilidade intestinal à passagem da gliadina (CLEMENTE, 2003). Outra hipóteses evidencia a passagem por retrotranscose com auxílio de um receptor de membrana, o CXCR3, presente nas células epiteliais das vilosidades intestinais (GUJRAL *et. al.*, 2012).

Durante a Doença Celíaca ativa, a arquitetura do epitélio do indivíduo celíaco é abundantemente desestabilizada, histologicamente pode ser percebido o achatamento das vilosidades e hiperplasia das criptas, e o sistema de junção apertada, ou zona de oclusão, também aparece morfologicamente alterado. Como resultado, pacientes celíacos não tratados apresentam aumento da permeabilidade intestinal, que é considerado um importante

contribuinte para o influxo de peptídeos de glúten na lâmina própria (SOWINSKA *et. al.*, 2020).

A Doença Celíaca não tratada tem alta morbimortalidade. Entre os riscos de complicação em pacientes sem tratamento estão a anemia, infertilidade, osteoporose, e câncer, principalmente, linfoma intestinal (ROSTOM; MURRAY; KAGNOFF, 2006).

De acordo com Rubio-Tapia, Hill, Kelly, Calderwood e A Murray (2013), houve um aumento substancial na prevalência da Doença Celíaca nos últimos 50 anos e um aumento na taxa de diagnóstico nos últimos 10 anos. É importante que a investigação diagnóstica de Doença Celíaca seja feita antes do indivíduo adotar a dieta isenta de glúten, uma vez que a dieta pode alterar os resultados dos testes sorológicos e melhorar a histologia (ROSTOM; MURRAY; KAGNOFF, 2006).

O diagnóstico de Doença Celíaca apresenta algumas dificuldades, como por exemplo, aproximadamente 10% dos casos contemplar achados discordantes entre sorologia, clínica e histologia. O diagnóstico de Doença Celíaca deve ser cogitado em todo paciente com familiares de primeiro e segundo grau de pacientes com Doença Celíaca, Síndrome do Intestino Irritável, diarreia crônica, distensão abdominal, flatulência, anemia ferropriva, osteoporose de início precoce, elevação de transaminases, hipocalcemia, e também em indivíduos que apresentam deficiência de ácido fólico e vitaminas lipossolúveis (LUCENDO; RODRIGO; PEÑA, 2015; KAGNOFF, 2006). A Doença Celíaca está associada a diversas doenças como diabetes mellitus tipo I , hipo e hipertireoidismo, síndrome de Sjogren, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, autismo, depressão, epilepsia, ataxia cerebelar, infertilidade, puberdade tardia, deficiência de IgA seletiva, Síndrome de Turner, Síndrome de Down e neuropatia periférica (SILVA; FURLANETTO, 2010).

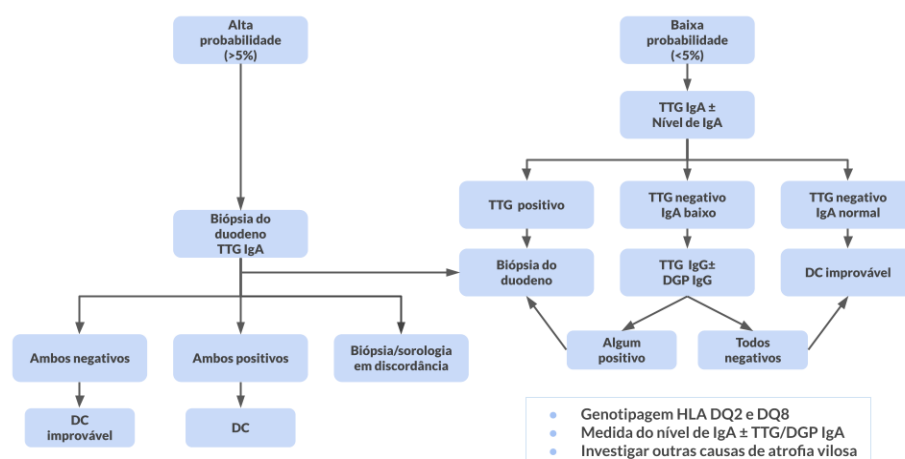
Para o diagnóstico da Doença Celíaca, o exame considerado padrão ouro é a biópsia intestinal. Contudo, por se tratar de um exame invasivo, para pacientes com suspeita ou sob risco aumentado de desenvolver Doença Celíaca tem sido usado o teste sorológico de anticorpos anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG), cuja precisão no cenário de atenção primária e coortes de referência foram amplamente estudados, e confere especificidade de 95% ou mais. Quanto maior for o título do teste, maior a probabilidade de um resultado verdadeiro positivo (VAN DER WINDT *et. al.*, 2010). A sensibilidade do TTG-IgA para

Doença Celíaca não tratada é de cerca de 95% (LEWIS; SCOTT, 2010). Tanto a sorologia quanto a biópsia devem ser realizadas em uma dieta contendo glúten.

A histologia isolada não é específica para o diagnóstico de Doença Celíaca, principalmente se o indivíduo não apresentar a atrofia das vilosidades. Um aumento no número de linfócitos no epitélio intestinal pode ser encontrado em diversas condições, entre elas, quando há um elevado crescimento bacteriano do intestino delgado, enteropatia associada a drogas, enterite infecciosa - como no caso da giardíase, doença de Crohn, enteropatia associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (MALAMUT *et.al.*, 2010).

Para alcançar um nível de evidência alto, a confirmação do diagnóstico de Doença Celíaca deve ser respaldada por uma combinação de achados de exame físico, histórico do paciente, sorologia e endoscopia digestiva alta com análise histológica de múltiplas biópsias do duodeno. De acordo com Rubio-Tapia, Hill, Kelly, Calderwood e A Murray (2013), a endoscopia digestiva alta com biópsia do intestino delgado é um elemento crítico da avaliação diagnóstica para indivíduos com suspeita de Doença Celíaca e é recomendada para confirmar o diagnóstico. Apenas os sintomas gastrointestinais não diferenciam com precisão a Doença Celíaca de outros distúrbios gastrointestinais comuns. A figura 3 apresenta, através de um fluxograma, uma abordagem diagnóstica considerando que atualmente nenhum teste para Doença Celíaca garante uma sensibilidade ou especificidade perfeita, sendo assim, a combinação de testes é válida para aumentar esses parâmetros. Uma sorologia positiva específica para Doença Celíaca em pacientes com atrofia vilosa confirma o diagnóstico de Doença Celíaca.

Figura 3: Algoritmo de teste diagnóstico da Doença Celíaca. (DGP, peptídeo de gliadina desamidado; HLA, antígeno leucocitário humano; Ig, imunoglobulina; TTG IgA, anticorpo transglutaminase tecidual.)



Fonte: Adaptado de American College of Gastroenterology. ACG108(5):656-676, May 2013.

Os dados disponíveis sobre a Doença Celíaca no DataSUS estão relacionados à quantidade de exames de dosagem de anticorpos antitransglutaminase IgA requisitados e aprovados no Brasil.

Tabela 1 – Quantidade de exames de dosagem de anticorpos antitransglutaminase IgA por região em 2021 e em 2011.

Região	2021	2011
TOTAL	50.546	7.111
Região Norte	1.358	68
Região Nordeste	7.465	938
Região Sudeste	18.759	1.539
Região Sul	20.579	3.955
Região Centro-Oeste	2.285	611

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Em 2021, foram requisitados e aprovados 50.546 exames para dosagem de anticorpos antitransglutaminase IgA, sendo a região sul responsável por aproximadamente 41% desses pedidos de exames. Ao comparar com 2011, anos em que o total de exames aprovados foi 7.111 é possível observar a crescente demanda por exames relacionados ao diagnóstico de

Doença Celíaca.

Tabela 2 – Quantidade de exames de dosagem de anticorpos antitransglutaminase IgA por UF em 2021 e em 2011.

UF	2021	2011
TOTAL	50.546	7.111
Santa Catarina	14.086	2.538
São Paulo	12.060	1.364
Minas Gerais	4.906	87
Rio Grande do Sul	3.402	568
Paraná	3.094	849
Alagoas	2.265	-
Maranhão	1.535	10
Rio de Janeiro	1.405	76
Distrito Federal	1.068	323
Bahia	1.055	217
Pará	1.039	11
Pernambuco	931	475
Mato Grosso	700	95
Ceará	689	221
Rio Grande do Norte	596	7
Espírito Santo	388	12
Sergipe	357	-
Goiás	315	141
Mato Grosso do Sul	302	52
Tocantins	147	48
Amazonas	93	-
Rondônia	79	9
Paraíba	23	4

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Separando por unidade federativa, é possível notar que Santa Catarina se destaca com o maior número de pedidos de exames solicitados e aprovados, tanto em 2021 quanto em 2011. Conforme observado na Tabela 2, em dez anos o número de exames requisitados e aprovados aumentou substancialmente em todas as unidades federativas.

O primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca no SUS foi publicado em 2009 e o mais recente foi publicado em novembro de 2015. Nele são descritas três formas de apresentação clínica da Doença Celíaca: a clássica ou típica, a não clássica ou atípica e a assintomática ou silenciosa.

A forma clássica ou típica é caracterizada principalmente por sintomas gastrointestinais, como diarreia, perda de peso e dor abdominal associada ou problemas nutricionais devido à má absorção. Uma biópsia do intestino delgado apresenta atrofia das vilosidades e a melhora dessa atrofia geralmente será observada na dieta sem glúten (LUDVIGSSON *et. al.*, 2012).

A forma não clássica ou atípica, os indivíduos apresentam poucos sintomas gastrointestinais, podendo inclusive não apresentar nenhum. Entretanto, sintomas como Dermatite Herpetiforme (uma erupção cutânea com muita coceira), anemia por deficiência de ferro ou osteoporose são mais comuns na Doença Celíaca atípica. (NARDECCHIA *et. al.*, 2019). Como a Doença Celíaca clássica, o diagnóstico da Doença Celíaca atípica é feito por exames de sangue para anticorpos comumente encontrados na Doença Celíaca. A atrofia das vilosidades é observada na biópsia do intestino delgado e os sintomas melhoram com uma dieta sem glúten. Atualmente é a apresentação mais frequente da Doença Celíaca (GUJRAL, 2012).

É classificada como Doença Celíaca assintomática ou silenciosa a que está abaixo do limiar de detecção clínica. A atrofia das vilosidades pode ser observada (GUJRAL, 2012). Geralmente esses indivíduos com Doença Celíaca subclínica são encontrados através de exames feitos em indivíduos de alto risco, caso tenha histórico familiar de Doença Celíaca ou diabetes tipo 1, ou mesmo podendo ter sido diagnosticado em endoscopia de rotina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A Doença Celíaca é atualmente tratada com uma dieta isenta de glúten por todo período de vida do indivíduo, contudo, a determinação ao longo da vida de uma dieta isenta de glúten está vinculada a altas taxas de não adesão (ITZLINGER, 2018). O que pode ser facilmente compreendido, uma vez que o glúten é um ingrediente extremamente comum em muitos itens alimentares, tornando difícil a sua remoção completa da dieta, além de impactar em uma dieta potencialmente cara. Em maio de 2003 foi sancionada a Lei 10.674, que obriga os fabricantes de produtos alimentícios industrializados a informarem em embalagens, rótulos e bulas a inscrição CONTÉM GLÚTEN ou NÃO CONTÉM GLÚTEN, como medida preventiva e de controle da Doença Celíaca (BRASIL, 2003).

Pesquisas que avaliam a percepção dos pacientes sobre a qualidade de vida relacionada à saúde demonstram que os resultados relatados pelos pacientes são cada vez mais relevantes para avaliar o impacto de doenças crônicas, e este é um tema que tem estimulado interesse nas últimas décadas. A melhora da percepção do paciente sobre a qualidade de vida relacionada à saúde passou a constituir um objetivo de tratamento específico. Os celíacos responderam se sentem limitados por esta doença, se sentem socialmente estigmatizados, sentem que não há opções suficientes para o tratamento, além da preocupação com os possíveis desdobramentos da doença, não apenas para si como também para os descendentes. (ALMAGRO *et. al.*, 2016)

A prevalência da Doença Celíaca era subestimada no passado, contudo, atualmente é considerada uma das doenças genéticas mais comuns no ocidente, com prevalência maior entre as mulheres em comparação com os homens (GUJRAL, 2012). Nos Estados Unidos, a prevalência da Doença Celíaca na população geral é de aproximadamente 1%, com um intervalo admissível de 1:80 a 1:140. A maioria dos casos permanece sem diagnóstico até a idade adulta (KAGNOFF, 2006). Considerando os dados disponíveis sobre a prevalência da doença celíaca no mundo, em 2016 a Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil, FENACELBRA, elaborou uma estimativa que existam cerca de 2 milhões de celíacos no país, porém com a maioria deles sem diagnóstico.

2 JUSTIFICATIVA

As doenças inflamatórias intestinais e a Doença Celíaca vêm sendo diagnosticadas cada vez com maior frequência. Podem ser descritas como enteropatias que envolvem o sistema imunológico, que não tem cura, apenas controle, são crônicas e com sintomas inespecíficos, que podem ser negligenciadas ou confundida com outras patologias (KELLY; BAI; LIU; LEFFLER, 2015). Assim, é fundamental que seja feito o diagnóstico e posterior tratamento o quanto antes, a fim de que não ocorra o agravamento do quadro.

O tratamento atualmente contempla uma dieta restritiva com alto impacto psicossocial que afeta negativamente na qualidade de vida dos indivíduos que convivem com a doença (ROCHA; GANDOLFI; SANTOS, 2016). No caso da Doença Celíaca, remover totalmente o glúten da dieta é desafiador, porque além dele estar presente em inúmeros alimentos consumidos no cotidiano, sendo frequente também em produtos industrializados, ao banir esses alimentos da dieta, eles precisam ser substituídos por outros com valor nutricional equivalente, para não haver um desfalque de nutrientes relevantes para o organismo.

Pesquisas que avaliam a percepção do indivíduo que convive com a Doença Celíaca sobre como classificam a qualidade de vida em relação à saúde, evidenciaram que os celíacos se sentem frustrados por não poderem, por exemplo, socializar como outras pessoas fazem, por sentirem que a doença limita a vida e que não existem opções de tratamento (ALMAGRO *et. al.*, 2016). A falta de adesão ao tratamento, além de piorar os sintomas, pode resultar em aumento da morbidade e mortalidade (TIO; M.R.; ESLICK, 2012).

Estudos com a elafina, proteína naturalmente presente em secreções de mucosas, para o tratamento da Doença Celíaca estão apresentando resultados interessantes, especialmente no que concerne à proteção da mucosa intestinal contra a inflamação e à restauração da homeostase do cólon, reduzindo os prejuízos fisiopatológicos da condição (MOTTA *et. al.*, 2011), (TENG *et. al.*, 2020), (SHAW; WIEDOW, 2011).

Revisar os estudos que correlacionam o uso da elafina com a melhora de indivíduos com doenças inflamatórias intestinais e Doença Celíaca permite elucidar possíveis alternativas de tratamento que sejam capazes de minimizar o desconforto dos indivíduos que convivem com tais condições, ampliando a compreensão sobre uma alternativa inovadora de

tratamento. Compreender o mecanismo de ação envolvido em tratamentos pioneiros consiste em uma importante atribuição do farmacêutico, bem como o interesse em promover a melhora clínica e consequente elevação do bem estar dos indivíduos. `

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre a ação da elafina em processos inflamatórios intestinais, elucidando a relação entre elafina e as doenças inflamatórias intestinais e a Doença Celíaca.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Buscar no acervo de bancos de dados do Portal de Periódicos da CAPES publicações recentes, de no máximo 12 anos, sobre a elafina e a Doença Celíaca.
- Selecionar artigos que abordem o papel da elafina nos processos inflamatórios intestinais.
- Pesquisar informações sobre a Doença Celíaca, com foco na fisiopatologia, atentando para possibilidades de tratamento diferentes da dieta isenta de glúten.

4 METODOLOGIA CIENTÍFICA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica, buscando informações sobre a Doença Celíaca e possibilidades de tratamento, além da já estabelecida dieta isenta de glúten. Na revisão bibliográfica, segundo Prodanov e Ernani (2013, p.131):

“analisamos as mais recentes obras científicas disponíveis que tratem do assunto ou que deem embasamento teórico e metodológico para o desenvolvimento do projeto de pesquisa.[...]A revisão da literatura demonstra que o pesquisador está atualizado nas últimas discussões no campo de conhecimento em investigação. Além de artigos em periódicos nacionais e internacionais e livros já publicados, as monografias, dissertações e teses constituem excelentes fontes de consulta.”

Foram acessadas as bases disponíveis no acervo da CAPES, com destaque para as bases Embase, PubMed, Scopus e Web of Science. Através da ferramenta de busca avançada do acervo de bases, realizada entre novembro de 2021 e fevereiro de 2022, limitando os termos para *elafina*, *elafin*, *celiac disorder*, *coeliac disease*, doença celíaca, intestinal, *gut*, *gastrointestinal tract*, trato gastrointestinal, *gut mucosal*, *inflammation*, inflamação, mucosa, *mucosal*.

Foram selecionados 10 artigos que relacionam a elafina com Doença Celíaca ou com doenças inflamatórias intestinais.

Como critério de seleção foram escolhidas as publicações mais recentes, limitando o período para os anos de 2011 a 2021. Como critério de exclusão foi adotada a restrição de acesso, sendo excluídas as publicações que por algum motivo não permitiam o acesso integral ao conteúdo. Os resumos foram lidos e as publicações com maior relevância foram salvas para leitura e revisão.

5 RESULTADOS ENCONTRADOS

Foram identificados 1836 itens para o termo elafina na base PubMed. Após as atividades de busca, e ao correlacionar elafina com celíaca, resultaram 54 itens. Na base Embase 73 resultados. Na base Scopus 30 resultados e na base Web of Science 32 resultados.

5.1 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Em estudos realizados na última década, foi verificado que a expressão da elafina se apresenta significativamente reduzida em pacientes com Doença Celíaca ativa (GALIPEAU *et. al.*, 2014). Uma hipótese para a diminuição dos níveis de elafina sugere que a redução pode estar relacionada ao dano da mucosa intestinal, onde a elafina é expressa (ZHANG *et. al.*, 2017).

A inibição seletiva de transglutaminase tecidual e consequente impedimento do processo de desaminação pode ser uma abordagem terapêutica interessante para o tratamento da Doença Celíaca. O glúten é composto por proteínas poliméricas, gluteínas, e monoméricas, gliadinas. Ambas são resistentes à atividade proteolítica gastrointestinal e o peptídeo 33-mer α -2-gliadina é o peptídeo mais bioreativo do glúten, reconhecido por linfócitos T e tem os três epítomos mais imunogênicos (RASHTAK; MURRAY, 2012). Para que ocorra a ativação da enzima transglutaminase tecidual precisa haver a sinalização com sinais inflamatórios. Uma vez que ocorre a ativação, os peptídeos do glúten são desaminados, introduzindo cargas negativas que aumentam a afinidade de ligação dos peptídeos do glúten aos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (JABRI; SOLLID, 2009).

Em um estudo coordenado por Galipeau, Wiepjes, Motta, Schulz, Jury, Natividad, Pinto-Sanchez, Sinclair, Rousset e Martin-Rosique (2014) foram coletadas biópsias de intestino delgado de pacientes diagnosticados com Doença Celíaca com dois perfis distintos para possibilitar a comparação: um grupo de pacientes que estavam ingerindo glúten e outro grupo de pacientes que estavam seguindo dieta isenta de glúten há pelo menos um ano. Também foram analisadas biópsias de pacientes controle, que apresentavam queixas gastrointestinais mas em que a possibilidade de Doença Celíaca foi excluída. Os resultados demonstraram que a expressão de elafina no epitélio do intestino delgado foi consideravelmente menor em pacientes com Doença Celíaca ativa. Comparando os níveis de elafina entre os pacientes com Doença Celíaca que estavam seguindo dieta isenta de glúten e

os pacientes controle, os pacientes seguindo a dieta isenta de glúten apresentaram níveis maiores que os pacientes controle. Contudo, a diferença entre esses dois grupos não foi estatisticamente relevante.

Neste mesmo estudo, foi investigado o papel da elafina na Doença Celíaca usando tecidos do intestino delgado humano e ensaios *in vitro* de desamidação da gliadina. Os resultados demonstraram que a expressão de elafina em todo o intestino delgado foi menor em pacientes com doença celíaca ativa em comparação com os grupos controle, e a hipótese levantada é de que a diminuição da expressão de elafina é resultado dos processos que ocorrem na Doença Celíaca, e não a causa da Doença Celíaca (GALIPEAU *et. al.*, 2014).

Visando averiguar os potenciais efeitos benéficos da elafina no contexto de sensibilidade ao glúten em modelo animal (camundongo), foi analisado se a administração de elafina afetou os parâmetros de atividades anti-inflamatórias e moduladoras de barreira no intestino delgado. Para isso, foi adotado um método de entrega validado que utiliza uma cepa de *Lactococcus lactis* de grau alimentício para assegurar a administração de elafina no trato gastrointestinal em camundongos. Ao testar o efeito inibidor da elafina na desamidação do peptídeo de gliadina 33-mer através de um ensaio enzimático competitivo, verificou-se que quando a elafina foi adicionada, a cinética da desamidação do peptídeo 33-mer para sua forma mais imunogênica foi consideravelmente reduzida e constatou-se que o efeito inibidor da elafina é dependente da dose e do tempo. Outra constatação importante foi a de que o tratamento com *Lactococcus lactis* expressando elafina normalizou as contagens de linfócitos intraepiteliais, ao passo que *Lactococcus lactis* controle não apresentou efeito. O tratamento com elafina amenizou a linfocitose intraepitelial induzida por gliadina em camundongos, e conferiu proteção contra os aumentos na permeabilidade paracelular induzidos por gliadina, mantendo a distribuição de zônula ocludens-1 resguardada no intestino delgado de camundongos sensíveis ao glúten (GALIPEAU *et. al.*, 2014). O *Lactococcus lactis* (*L. lactis*) de grau alimentício foi escolhido como vetor para entregar elafina na mucosa intestinal porque, de acordo com estudos anteriores, o uso de *Lactococcus lactis* já foi extensamente validado em modelos de camundongo para colite (MOTTA *et. al.*, 2012).

De acordo com Baranger, Zani, Labas, Dallet-Choisy e Moreau (2011), a elafina pode se ligar covalentemente a diversas proteínas da matriz extracelular por transglutaminases teciduais e se mantém como potente inibidor de protease. Ela já foi apontada como um

substrato para transglutaminase, com reticulação através de ligações isopeptídicas formadas entre duas ou mais moléculas de elafina. Um experimento indicou que a elafina contém resíduos reativos de lisina e glutamina que participam da formação de ligações isopeptídicas e que esses resíduos de elafina são substratos de transglutaminase menos eficientes do que aminas ou peptídeos contendo glutamina (dansilcadaverinas, TGS1, TGS2 ou TGS3). Desta forma, na reação de transaminação, a transglutaminase tem como alvo essas moléculas pequenas ao invés da elafina.

Segundo Wang e Griffin (2011), a transglutaminase tecidual é importante na homeostase do tecido e no processo de cicatrização. A distribuição da elafina no intestino delgado pode inibir a transglutaminase tecidual e prevenir uma resposta inflamatória sistêmica exagerada.

Considera-se que uma abordagem terapêutica que substitua a elafina em indivíduos com doenças inflamatórias intestinais possa ser interessante, uma vez que a inflamação crônica nas células epiteliais diminui os níveis dessa serino-protease (ZHANG *et. al.*, 2017). A mucosa intestinal é o revestimento das paredes internas do intestino, histologicamente ela apresenta vilosidades intestinais, que se projetam da mucosa em direção ao lúmen favorecendo a absorção de nutrientes com a sua ampla superfície de contato, e um revestimento por epitélio cilíndrico simples, que contempla células absorptivas e células caliciformes. De acordo com Rodrigues, Medeiros, Prata e Lima (2016), para que ocorra a manutenção da homeostase na mucosa, diversos mediadores precisam estar envolvidos, tais como as células epiteliais, as células do sistema imune, microbiota e sistema nervoso entérico.

A atividade proteolítica é destacadamente regulada no trato gastrointestinal, e a desregulação da função da barreira intestinal está vinculada à patogênese de várias doenças (MOTTA *et. al.*, 2011; RUBIO-TAPIA *et. al.*, 2013), entre elas, as doenças inflamatórias intestinais, Doença Celíaca, alergias alimentares, colite ulcerativa, síndrome do intestino irritável e doença de Crohn. Mesmo que os mecanismos ainda não estejam completamente conhecidos, é notório que precisa existir um equilíbrio da resposta inflamatória, para que não seja exacerbada e não ocorram prejuízos na permeabilidade do intestino.

A elafina também foi estudada no contexto da doença inflamatória intestinal (MOTTA *et. al.*, 2011; GALIPEAU *et. al.*, 2014), que apresenta sintomas comuns à Doença Celíaca e ambas estão associadas a fatores genéticos, os quais somados aos fatores ambientais, levam a uma exagerada resposta imunológica e conseqüente inflamação crônica do intestino. Tanto que a adesão a uma dieta isenta de glúten é frequentemente indicada para pacientes com

doença inflamatória intestinal, por poderem ser beneficiados durante o tratamento ou mesmo para a prevenção (AZIZ *et. al.*, 2015; BIESIEKIERSKI *et. al.*, 2014; HERFARTH *et. al.*, 2014).

Em estudos feito com biópsias de cólon de pacientes com doença inflamatória intestinal foi relatado que a atividade proteolítica estava aumentada (CATTARUZZA *et. al.*, 2006; CENAC *et. al.*, 2002; CENAC *et. al.*, 2005; HYUN *et. al.*, 2008), o que pode ser tanto devido à regulação positiva da expressão de proteases, como à efetividade reduzida da expressão de inibidores de proteases como a elafina, ou ambos.

Um estudo realizado por Motta, Magne, Descamps, Rolland, Squarizoni–Dale, Rousset, Martin, Cenac, Balloy e Huerre (2011) em modelos de camundongos buscou ampliar a compreensão sobre o equilíbrio da atividade proteolítica em condições de inflamação intestinal, com foco no papel da elafina, que é uma antiprotease, mais especificamente inibidora de serino protease, proteases como a elastase de neutrófilos e a proteinase-3.

Neste estudo conduzido por Motta, Magne, Descamps, Rolland, Squarizoni–Dale, Rousset, Martin, Cenac, Balloy e Huerre (2011), duas estratégias distintas e independentes foram utilizadas para superexpressar elafina no cólon dos camundongos, visando avaliar os efeitos terapêuticos gerais da alteração do padrão de expressão de protease e antiprotease em doença inflamatória intestinal e, principalmente, avaliar o potencial terapêutico da expressão de elafina no intestino. Uma estratégia contemplou a modificação genética, ou seja, camundongos transgênicos para a expressão de elafina, e a outra estratégia contemplou uma abordagem farmacológica com administração do vetor adenoviral que expressa elafina intracolonicamente. Foram investigados também os parâmetros de inflamação em camundongos deficientes para a expressão das proteases elastase de neutrófilos e proteinase-3.

Foi observado que nos cólons dos camundongos transgênicos para a expressão de elafina a atividade da elastase e proteinase-3 foi significativamente inibida, apresentando níveis semelhantes aos de tecidos não inflamados, ao passo que nos cólons de camundongos sem expressão de elafina a colite induzida acarretou em um aumento significativo na atividade da elastase e proteinase-3. Da mesma forma, a atividade semelhante à tripsina após a indução de colite teve um aumento significativo em camundongos sem expressão de elafina, já nos camundongos que expressavam elafina não foi observado aumento. Tais resultados mostraram que a expressão da elafina não modificou as atividades da elastase basal e Proteinase-3 e do

tipo tripsina, porém foi capaz de inibir totalmente seu aumento na indução de colite. Concluindo, desta forma, que a expressão transgênica de elafina altera o equilíbrio entre protease e antiprotease no cólon no contexto de colite, inibindo a atividade proteolítica, conseqüentemente protegendo contra o avanço da colite e fortalecendo as funções da barreira epitelial intestinal (MOTTA *et. al.*, 2011).

Ainda neste estudo coordenado por Motta, Magne, Descamps, Rolland, Squarzoni–Dale, Rousset, Martin, Cenac, Balloy e Huerre (2011), com o intuito de aprofundar a investigação acerca dos efeitos da expressão de elafina na modulação das respostas imunes inatas, foi medido o RNA mensageiro e os níveis de proteína de uma gama de citocinas e quimiocinas de tecidos colônicos de camundongos transgênicos para a expressão de elafina e de camundongos controle em tecidos basais sem inflamação e também em tecidos que tiveram colite induzida, indicando que os níveis de RNA mensageiro das quimiocinas proteína inflamatória de macrófagos-1 α , proteína inflamatória de macrófagos-2 e CCL-5 foram consideravelmente diminuídos em camundongos que expressavam elafina em comparação com camundongos controle. A CCL5 é uma proteína secretada e regulada pela ativação de linfócitos T, quimioatraente de linfócitos T ativados e eosinófilos (PALOMINO; MARTI, 2015). Foi constatado que tanto a expressão quanto a liberação de citocinas e quimiocinas são alteradas pela expressão de elafina. E considerando que as citocinas e quimiocinas avaliadas são parcialmente controladas pelo fator nuclear κ B, o estudo averiguou se a atividade dele foi modulada pela expressão de elafina. Os resultados indicaram que a expressão de elafina provocou uma diminuição extrema da atividade do fator nuclear κ B no intestino (MOTTA *et. al.*, 2011). O fator nuclear κ B, quando ativado, aumenta a expressão de genes alvo pró-inflamatórios, portanto, ao ser inibido, promove a proteção contra a inflamação intestinal crônica e enterocolite necrosante em modelos animais (SPEHLMANN; ECKMANN, 2009).

Foram realizados testes por Motta, Magne, Descamps, Rolland, Squarzoni–Dale, Rousset, Martin, Cenac, Balloy e Huerre (2011) com o objetivo de compreender se a elafina promovia alguma modificação na função de barreira do epitélio intestinal, ou seja, no bloqueio da passagem do conteúdo do lúmen para os tecidos, e também na secreção de quimiocinas, como a IL-8, a qual sinaliza o sistema imunológico inato que existe a necessidade de recrutar células inflamatórias. Para esses testes, monocamadas de células epiteliais do intestino foram expostas ao fator de necrose tumoral α , permitindo a passagem paracelular de dextrano. A incubação de células com o vetor adenoviral expressando elafina

levou a uma inibição significativa da permeabilidade aumentada induzida pelo fator de necrose tumoral α e reduziu significativamente a liberação de IL-8. Outra constatação relevante foi a de que a elafina contribuiu para reconstituir a organização da junção de oclusão após indução da colite. A somatória de resultados configuram a elafina como um potencial agente terapêutico nas situações de inflamação intestinal crônica.

Um estudo realizado por Zhang, Teng, Wu, Tian e Wang (2017) buscou compreender a expressão e significado clínico da elafina na doença inflamatória intestinal. Foram selecionados pacientes com doença inflamatória intestinal, com casos de colite ulcerativa, doença de Crohn e um grupo controle com indivíduos saudáveis. Os níveis de RNA mensageiro de elafina se apresentaram expressivamente reduzidos na colite ulcerativa ativa, mas na doença de Crohn não foram encontradas diferenças substanciais. A expressão de elafina na mucosa inflamada do cólon tanto na doença de Crohn quanto na colite ulcerativa foi menor do que na mucosa normal nos controles e menor do que na mucosa não inflamada na doença inflamatória intestinal. Com isso, foi possível concluir que a elafina diminuiu em pacientes com doença inflamatória intestinal ativa, indicando que a serino protease pode exercer um papel protetor e pode ser usada como um índice para avaliar a atividade da doença em indivíduos com doença inflamatória intestinal.

Com a intenção de elucidar os mecanismos através dos quais a elafina fornecida à mucosa oferece proteção contra a inflamação do intestino, estudos conduzidos por Deraison, Jaeger, Guiraud, Rolland, Bellot, Rolland, Sebbag, Bermudez, Langella e Vergnolle (2020), demonstraram a relação entre a expressão do gene que codifica a elastase de neutrófilos, ELA 2, e a elafina no contexto da doença inflamatória intestinal. O gene que codifica a elastase de neutrófilos é regulado positivamente e a elafina é regulada negativamente de forma extrema. Os resultados demonstraram que a hélice catiônica na porção N-terminal da elafina apresenta atividade antimicrobiana e pode fazer interações com fosfolípidos e que a elafina inibe especificamente as elastases, além de inibir fator nuclear kB e a proteína ativadora-1, mostrando que os tratamentos orais com expressão de elafina por bactérias *L. Lactis* restabelecem o equilíbrio proteolítico no intestino inflamado e oferecem proteção tanto contra a inflamação aguda quanto contra a inflamação crônica do cólon. A atividade antiinflamatória tem relação com o controle da atividade da elastase pelas células epiteliais.

Pensando em fornecer a elafina de forma constante e com a administração em pequenas quantidades no local da lesão no cólon, um estudo feito por Bermúdez-Humarán, Motta,

Aubry, Kharrat, Rous-Martin, Sallenave, Deraison, Vergnolle e Langella (2015) investigou a eficácia do uso de bactérias ácido lácticas recombinantes (recLAB) para entregar moléculas anti-inflamatórias diretamente na mucosa intestinal no contexto do tratamento para doença inflamatória intestinal. Foram projetadas e comparadas diferentes cepas recombinantes de *Lactococcus lactis* secretando dois tipos de moléculas anti-inflamatórias: inibidores de serinoproteases (elafina e inibidor da protease leucocitária secretora-SLPI) e citocinas (IL-10 e TGF- β 1), além de uma cepa com a principal protease extracelular inativada, com exigência de alta temperatura, que teoricamente produz maiores quantidades da molécula desejada, visando estipular o melhor vetor e definir se um efeito dependente da dose da molécula fornecida é relevante. Para serem entregues no cólon e serem eficazes no local da lesão após a administração oral, os probióticos recombinantes devem sobreviver ao trânsito pelo trato gastrointestinal.

Os tratamentos com cepa de *L. lactis* produtora de elafina conferiram a proteção mais eficiente contra a inflamação do cólon, em comparação com cepas de *L. lactis* expressando interleucina 10 e TGF- β , e a proteção foi ampliada com a cepa super produtora de elafina, indicando que existe um efeito dependente da dose. Com as administrações orais diárias de inibidores de serino protease houve uma diminuição expressiva da inflamação, com redução da espessura do cólon e da atividade de mieloperoxidase, em comparação com camundongos controle. Também foram observadas reduções na atividade elastolítica e na atividade semelhante à tripsina. A somatória dos resultados estabelece que os inibidores de serino protease apresentam maior atividade anti-inflamatórias do que as citocinas anti-inflamatórias neste formato de entrega por bactérias ácido lácticas recombinantes na mucosa intestinal. (BERMÚDEZ-HUMARÁN *et. al.*, 2015).

Um dos desafios dos testes que envolvem tratamentos para doença inflamatória intestinal é a entrega bem estabelecida no local da inflamação (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011). Estudos clínicos e experimentais provando que as bactérias probióticas são capazes de neutralizar o processo inflamatório crônico tem aumentado, sendo que essa neutralização está relacionada com a modulação da composição da microbiota (BERMÚDEZ-HUMARÁN *et. al.*, 2013). A segurança e a atividade probiótica das bactérias ácido lácticas somadas à capacidade de sobreviver à passagem pelo trato gastrointestinal, fazem com elas sejam opções interessantes para fornecer moléculas terapêuticas para a mucosa, podendo inclusive mitigar os potenciais efeitos colaterais associados às vias sistêmicas clássicas de administração

(KHOR; GARDET; XAVIER, 2011).

No estudo de Motta, Magne, Descamps, Rolland, Squarzoni–Dale, Rousset, Martin, Cenac, Balloy e Huerre (2011) foram construídas cepas recombinantes de *L. lactis* capazes de entregar elafina na mucosa intestinal, comprovando que a elafina fornecida por bactérias lácticas recombinantes previne a inflamação, aumenta a velocidade de cicatrização da mucosa e restabelece a homeostase do cólon (MOTTA *et. al.*, 2011). Baseados nesses resultados, Torres, Danese e Colombel (2013) sugerem uma potencial aplicação clínica para a elafina fornecida por bactérias probióticas para o tratamento de doença inflamatória intestinal, constituindo uma perspectiva de tratamento que apresenta boa relação de custo-benefício, e pode ser uma abordagem de longo prazo para o tratar doenças inflamatórias intestinais e outros distúrbios da inflamação intestinal.

Ampliando o conhecimento sobre estratégias de abordagens terapêuticas com probiótico que poderiam ser usadas para entregar elafina diretamente até a mucosa do cólon, um estudo realizado por Teng, Liu, Liu e Wang (2020) destaca o probiótico *Escherichia coli* Nissle 1917 como uma excelente escolha para a engenharia de microorganismos terapêuticos. Foi projetada geneticamente *Escherichia coli* Nissle EcN para fornecer elafina e os efeitos de proteção contra a colite em camundongos foram investigados.

O grupo de camundongos que recebeu *Escherichia coli* Nissle expressando elafina apresentou menor perda de peso ao longo das três rodadas de exposição ao agente indutor da inflamação, sulfato dextrano de sódio, e quase recuperaram o peso após a interrupção do tratamento com o mesmo, além de apresentarem encurtamento notadamente atenuado dos cólons em comparação com o grupo que recebeu *Escherichia coli* Nissle controle, sugerindo que *Escherichia coli* Nissle expressando elafina poderia proteger efetivamente contra colite induzida em camundongos (TENG *et. al.*, 2020).

A gravidade da inflamação do cólon em cada grupo usando análise histológica também foi avaliada, e as mudanças histológicas que se destacaram foram a formação de úlcera, perda de criptas e infiltrado de células imunes. Novamente, o grupo de camundongos que recebeu *Escherichia coli* Nissle expressando elafina apresentou menor infiltração de células imunes e melhor preservação da estrutura da cripta colônica em comparação com o grupo que recebeu sulfato dextrano de sódio. Também foi verificado se a integridade das junções de oclusão no cólon foram afetadas pela administração de *Escherichia coli* Nissle expressando elafina, considerando o papel significativo da barreira epitelial intestinal. Apesar da expressão de

occludina, claudina-1 e claudina-2 não ter sido alterada pela administração de *Escherichia coli* Nissle controle e *Escherichia coli* Nissle expressando elafina, a expressão e distribuição de zonula occludens-1 foram significativamente modificadas, com o padrão de distribuição de zonula occludens-1 apresentando irregularidades, indicando que a integridade da junção de oclusão foi danificada em camundongos que receberam sulfato dextrano de sódio, porém, a localização de zonula occludens-1 em camundongos tratados com *Escherichia coli* Nissle expressando elafina praticamente voltou ao normal (TENG *et. al.*, 2020).

Um outro estudo conduzido por Hiramatsu, Sakamoto, Satho, Irie, Miake, Maeda e Kashige (2018) buscou investigar se *Lactobacillus plantarum* pode induzir a secreção de elafina da linhagem celular de adenocarcinoma colorretal epitelial humano, Caco-2 e examinar as funções do DNA genômico bacteriano e do receptor toll-like 9, TLR9, que é um receptor específico do DNA bacteriano nesta secreção de elafina. Foram medidas as secreções de elafina de células Caco-2 por cepas *L. plantarum* vivas e mortas pelo calor. *L. plantarum* morto pelo calor aumentou a secreção de elafina, mostrando ser tempo e dosagem dependente, enquanto o *L. plantarum* vivo não teve tal efeito. A secreção de elafina por *L. plantarum* morta pelo calor foi parcialmente abolida pelo tratamento com DNase da bactéria. Os resultados apontaram que *L. plantarum* morto pelo calor aumentou o nível de secreção de elafina das células Caco-2, e o DNA genômico bacteriano e TLR9 desempenham papéis relevantes neste efeito. A terapia com lactobacilos é útil para o tratamento da Doença Inflamatória Intestinal e sugere-se que um possível mecanismo para a eficácia da terapia com lactobacilos pode envolver um aumento nos níveis de elafina no intestino. Estudos adicionais da indução de elafina associada a lactobacilos e seu DNA genômico podem levar ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para melhorar a inflamação intestinal.

A elafina apresenta forte potencial como alternativa para ser usada no tratamento da Doença Celíaca, por ser uma proteína encontrada no trato gastrointestinal e que, de acordo com estudos, é menos expressa em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (GALIPEAU *et. al.*, 2014). A elafina também é um substrato para a transglutaminase tecidual, uma proteína conhecida por estar envolvida na patogênese da doença celíaca (CARUSO *et. al.*, 2014), reforçando a hipótese de ser uma alternativa promissora para o tratamento de indivíduos que convivem com a doença. A forma de entrega da elafina pode variar, conforme já abordado em estudos realizados (GALIPEAU *et. al.*, 2014; MOTTA *et. al.*, 2012; TENG *et. al.*, 2020).

Tanto bactérias probióticas como a *Escherichia coli* Nissle quanto bactéria ácido lácticas recombinantes, *Lactobacillus plantarum* e vetor adenoviral podem ser utilizados para expressar elafina. A somatória dos resultados apontam que a administração de elafina tem a capacidade de deixar a barreira epitelial do intestino mais robusta, promover a resolução da inflamação, modular a composição da microbiota intestinal, melhorando significativamente a qualidade de vida de pacientes que convivem com doenças inflamatórias intestinais.

É importante ressaltar que a grande maioria dos estudos foi realizada com camundongos, e apesar das inúmeras semelhanças com o organismo humano, a composição da microbiota intestinal não é idêntica à microbiota de humanos. Além de grande parte dos estudos citados serem para a mucosa do cólon que apresenta diferenças em relação à mucosa do intestino delgado. Para que sejam elucidados resultados semelhantes no duodeno, sítio de maior dano da Doença Celíaca, devem ser conduzidos novos experimentos e ensaios clínicos que induzam a inflamação nesta porção do intestino e atestem que a elafina apresente resultados igualmente promissores tanto *in vitro* como em modelos animais, para em seguida realizar testes clínicos com humanos saudáveis.

Pensando nas etapas de desenvolvimento de um novo medicamento, os estudos *in vitro* e em modelos animais fazem parte da fase pré-clínica, a qual é sucedida por uma nova etapa de testes em animais, com o desenvolvimento de uma formulação contendo a substância de interesse, neste caso, a elafina. Após essa nova etapa de testes, é necessário que a agência reguladora sanitária e o comitê de ética em pesquisa concedam a autorização para que sejam feitos ensaios clínicos em humanos. A partir de então, começam os ensaios clínicos, inicialmente contemplando um número reduzido de voluntários saudáveis com o objetivo de atestar se a substância é segura, e obtendo um resultado positivo, na sequência é feito um ensaio com um número reduzido de pacientes, neste caso, pacientes com doença celíaca diagnosticada, visando avaliar o potencial de eficácia e também a segurança de administrar um medicamento com elafina. Após um resultado positivo com o número reduzido de pacientes, uma nova etapa de ensaios é feita para avaliar a eficácia e a segurança, desta vez em um número maior de pacientes. Caso os resultados sejam positivos, é feita a solicitação de registro do medicamento na agência reguladora sanitária, e caso a agência conceda a aprovação para comercialização, o medicamento pode ser produzido e comercializado.

Conforme já foi elucidado no decorrer deste trabalho, uma alternativa como a administração de elafina, que é uma proteína naturalmente presente no organismo humano e

comprovadamente reduzida em condições de inflamação intestinal, além de contribuir para restabelecer a integridade da mucosa ainda inibe a destruição das vilosidades intestinais é bastante interessante. Existe a necessidade de clarificar se a elafina pode interferir no desencadeamento de um processo de resistência, e garantir que não vai ter uma compensação que possa dar origem, por exemplo, a outra patologia, algo que pelos resultados dos estudos parece ser pouco provável. Também se faz necessário estabelecer os parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos da elafina, que não foram mencionados nos estudos até o momento.

6 CONCLUSÕES

Diante dos resultados descritos nos artigos estudados, existem fortes demonstrações de que a elafina apresenta potencial para ser usada no tratamento da Doença Celíaca, por promover uma melhora significativa dos danos intestinais macroscópicos, por prevenir a inflamação e acelerar a cicatrização da mucosa. Conforme relatado, foi comprovado que a elafina é substrato para a transglutaminase tecidual, que é um dos potenciais gatilhos da resposta imune adaptativa na Doença Celíaca, além de apresentar relevantes atividades antiinflamatórias, com potencial para restaurar o equilíbrio proteolítico e, conseqüentemente, a homeostase do intestino inflamado. Os testes evidenciam que a elafina inibe significativamente diversos parâmetros inflamatórios avaliados, como atividade de quimiocinas, mieloperoxidase, atividade semelhante à tripsina, fator nuclear kB, entre outros.

Os 10 principais artigos que foram revisados trazem à tona diferentes parâmetros que foram avaliados sobre a ação da elafina, não apenas no que tange às suas atividades reguladoras e imunomoduladoras em células epiteliais, como também às possíveis formas de entrega da elafina no intestino, seja através de vetor adenoviral ou de diferentes tipos de bactérias. Os resultados apontam que a entrega da elafina por via oral é possível e efetiva, possibilitando um tratamento conveniente e de longo prazo. Alguns artigos não abordam especificamente a elafina no contexto da Doença Celíaca, mas no contexto de outras condições intestinais que também apresentam dano da mucosa e manifestações clínicas semelhantes.

Esses resultados, ainda que promissores, requerem estudos mais aprofundados para a confirmação da eficácia da elafina em indivíduos que convivem com a Doença Celíaca, com

testes pré-clínicos e clínicos que comprovem os benefícios de uma terapia farmacológica, além da necessidade de ser evidenciada a segurança e informações relacionadas à dosagem e toxicidade da elafina.

REFERÊNCIAS

ALMAGRO, Julián Rodríguez; MARTÍNEZ, Antonio Hernández; LUCENDO, Alfredo José; CASELLAS, Francesc; RUIZ, Maria Carmen Solano; GONZÁLEZ, José Siles. Health-related quality of life and determinant factors in celiac disease. A population-based analysis of adult patients in Spain. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, [S.L.], v. 108, p. 181-189, abr. 2016. Sociedad Espanola de Patologia Digestiva (SEPD).

<http://dx.doi.org/10.17235/reed.2016.4094/2015>. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901502/>. Acesso em: 08 jun. 2022.

AZIZ, Imran; BRANCHI, Federica; PEARSON, Katherine; PRIEST, Josephine; SANDERS, David S.. A Study Evaluating the Bidirectional Relationship Between Inflammatory Bowel Disease and Self-reported Non-celiac Gluten Sensitivity. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 847-853, abr. 2015. Oxford University Press (OUP).

<http://dx.doi.org/10.1097/mib.0000000000000335>. Disponível em:

<https://academic.oup.com/ibdjournal/article/21/4/847/4579445>. Acesso em: 01 abr. 2022.

BARANGER, Kévin; ZANI, Marie-Louise; LABAS, Valérie; DALLET-CHOISY, Sandrine; MOREAU, Thierry. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI) Is, like Its Homologue Trappin-2 (Pre-Elafin), a Transglutaminase Substrate. **Plos One**, [S.L.], v. 6, n. 6, p. 20976, 7 jun. 2011. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020976>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020976>.

Acesso em: 02 maio 2022.

BARRATT, Stephen M; LEEDS, John s; SANDERS, David s. Quality of Life in Coeliac Disease is Determined by Perceived Degree of Difficulty Adhering to a Gluten-Free Diet, not the Level of Dietary Adherence Ultimately Achieved. **J Gastrointestin Liver Dis.** 2011 Sep;20(3):241-5. Pmid: 21961090., [s. l], v. 20, n. 3, p. 241-245, set. 2011. Vol 20 no 3: September 2011 Section: Original Article Pages: 241-245. Disponível em:

<https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2011.3.5>. Acesso em: 22 maio 2022.

BERMÚDEZ-HUMARÁN, Luis G; MOTTA, Jean-Paul; AUBRY, Camille; KHARRAT, Pascale; ROUS-MARTIN, Laurence; SALLENAVE, Jean-Michel; DERAISON, Céline; VERGNOLLE, Nathalie; LANGELLA, Philippe. Serine protease inhibitors protect better than IL-10 and TGF- β anti-inflammatory cytokines against mouse colitis when delivered by recombinant lactococci. **Microbial Cell Factories**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 0-0, 26 fev. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12934-015-0198-4>.

Disponível em:

<https://microbialcellfactories-biomedcentral-com.ez46.periodicos.capes.gov.br/articles/10.1186/s12934-015-0198-4#citeas>. Acesso em: 21 abr. 2022.

BERMÚDEZ-HUMARÁN, Luis G.; AUBRY, Camille; MOTTA, Jean-Paul; DERAISON, Celine; STEIDLER, Lothar; VERGNOLLE, Nathalie; CHATEL, Jean-Marc; LANGELLA, Philippe. Engineering lactococci and lactobacilli for human health. **Current Opinion In Microbiology**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 278-283, jun. 2013. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.002>. Disponível em:

<https://www-sciencedirect.ez46.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1369527413000763?via%3Dihub>. Acesso em: 01 maio 2022.

BIESIEKIERSKI, Jessica R; NEWNHAM, Evan D; IRVING, Peter M; BARRETT, Jacqueline s; HAINES, Melissa; DOECKE, James D; SHEPHERD, Susan J; MUIR, Jane G; GIBSON, Peter R. Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. **American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 106, n. 3, p. 508-514, mar. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.487>. Disponível em: 10.1038/ajg.2010.487. Acesso em: 03 jun. 2022.

BJARNASON, I. INTESTINAL PERMEABILITY DEFECT IN COELIAC DISEASE. **The Lancet**, [S.L.], v. 321, n. 8336, p. 1284-1285, jun. 1983. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)92742-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(83)92742-3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6134083/>. Acesso em: 20 maio 2022.

BOYAPATI, R K; ROSSI, A G; SATSANGI, J; HO, G-T. Gut mucosal DAMPs in IBD: from mechanisms to therapeutic implications. **Mucosal Immunology**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 567-582, maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2016.14>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mi201614#citeas>. Acesso em: 24 fev. 2022.

BRASIL. Lei nº 10.674, de 16 de maio de 2003, Obriga que os produtos alimentícios comercializados informem sobre a presença de glúten, como medida preventiva e de controle da doença celíaca. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2003/lei-10674-16-maio-2003-496699-norma-pl.html>. Acesso em: 10 abr. 2022.

CAIO, Giacomo; VOLTA, Umberto; SAPONE, Anna; LEFFLER, Daniel A.; GIORGIO, Roberto de; CATASSI, Carlo; FASANO, Alessio. Celiac disease: a comprehensive current review. **Bmc Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 0-0, 23 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1380-z#citeas>. Acesso em: 18 jun. 2022.

CARUSO, J A; AKLI, S; PAGEON, L; HUNT, K K; KEYOMARSI, K. The serine protease inhibitor elafin maintains normal growth control by opposing the mitogenic effects of neutrophil elastase. **Oncogene**, [S.L.], v. 34, n. 27, p. 3556-3567, 8 set. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2014.284>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25195861/>. Acesso em: 25 jan. 2022.

CATTARUZZA, Fiore; CENAC, Nicolas; BAROCELLI, Elisabetta; IMPICCIATORE, Mariannina; HYUN, Eric; VERGNOLLE, Nathalie; STERNINI, Catia. Protective Effect of Proteinase-Activated Receptor 2 Activation on Motility Impairment and Tissue Damage Induced by Intestinal Ischemia/Reperfusion in Rodents. **The American Journal Of Pathology**, [S.L.], v. 169, n. 1, p. 177-188, jul. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2006.051098>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944010614411>. Acesso em: 02 abr. 2022.

CENAC, Nicolas; COELHO, Anne-Marie; NGUYEN, Cathy; COMPTON, Steven; ANDRADE-GORDON, Patricia; MACNAUGHTON, Wallace K.; WALLACE, John L.;

HOLLENBERG, Morley D.; BUNNETT, Nigel W.; GARCIA-VILLAR, Rafael. Induction of Intestinal Inflammation in Mouse by Activation of Proteinase-Activated Receptor-2. **The American Journal Of Pathology**, [S.L.], v. 161, n. 5, p. 1903-1915, nov. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64466-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64466-5). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944010644665>. Acesso em: 02 abr. 2022.

CENAC, Nicolas; CELLARS, Laurie; STEINHOFF, Martin; ANDRADE-GORDON, Patricia; HOLLENBERG, Morley Donald; WALLACE, John Lawrence; FIORUCCI, Stefano; VERGNOLLE, Nathalie. Proteinase-activated Receptor-1 is an Anti-Inflammatory Signal for Colitis Mediated by a Type 2 Immune Response. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 792-798, set. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/01.mib.0000177506.71784.bd>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/11/9/792/4685902?login=true>. Acesso em: 02 abr. 2022.

CLEMENTE, M G. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. **Gut**, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 218-223, 1 fev. 2003. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.2.218>. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/52/2/218.abstract>. Acesso em: 08 abr. 2022.

DERAISON, Celine; JAEGER, Marie Charlotte; GUIRAUD, Laura; ROLLAND, Claire; BELLOT, Audrey; ROLLAND, Corinne; SEBBAG, Mireille; BERMUDEZ, Luis; LANGELLA, Philippe; VERGNOLLE, Nathalie. A guardian of gut epithelial barrier from inflammation: the elastase inhibitor elafin. **The Faseb Journal**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 1-1, abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.05293>. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.2020.34.s1.05293>. Acesso em: 10 jun. 2022.

DIÓS, Ádám; ELEK, Rita; SZABÓ, Ildikó; HORVÁTH, Szilvia; GYIMESI, Judit; KIRÁLY, Róbert; WERKSTETTER, Katharina; KOLETZKO, Sibylle; FÉSÜS, László; KORPONAY-SZABÓ, Ilma R.. Gamma-gliadin specific celiac disease antibodies recognize p31-43 and p57-68 alpha gliadin peptides in deamidation related manner as a result of cross-reaction. **Amino Acids**, [S.L.], v. 53, n. 7, p. 1051-1063, 31 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-021-03006-7>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34059947/>. Acesso em: 05 jun. 2022.

FEDERAÇÃO NACIONAL DAS ASSOCIAÇÕES DE CELÍACOS DO BRASIL. **Dados Estatísticos de Doença Celíaca**. Disponível em: <https://www.fenacelbra.com.br/dados-estatisticos>. Acesso em: 10 fev. 2022

FRANCART, Céline; DAUCHEZ, Manuel; ALIX, Alain J.P.; LIPPENS, Guy. Solution structure of R-elafin, a specific inhibitor of elastase. **Journal Of Molecular Biology**, [S.L.], v. 268, n. 3, p. 666-677, maio 1997. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.1997.0983>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022283697909839?via%3Dihub>. Acesso em: 03 mar. 2022.

GALIPEAU, Heather J; WIEPJES, Michelle; MOTTA, Jean-Paul; SCHULZ, Jessica D;

JURY, Jennifer; NATIVIDAD, Jane M; PINTO-SANCHEZ, Ines; SINCLAIR, Daniel; ROUSSET, Perrine; MARTIN-ROSIQUE, Rebeca. Novel Role of the Serine Protease Inhibitor Elafin in Gluten-Related Disorders. **American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 109, n. 5, p. 748-756, maio 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.48>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219532/#R19>. Acesso em: 29 jan. 2022.

GIL-HUMANES, Javier; PISTÓN, Fernando; BARRO, Francisco; ROSELL, Cristina M.. The Shutdown of Celiac Disease-Related Gliadin Epitopes in Bread Wheat by RNAi Provides Flours with Increased Stability and Better Tolerance to Over-Mixing. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 0-0, 14 mar. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091931>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091931>. Acesso em: 03 jun. 2022.

GORGUN, Julia; PORTYANKO, Anna; MARAKHOUSKI, Yuri; CHERSTVOY, Eugeni. Tissue transglutaminase expression in celiac mucosa: an immunohistochemical study. **Virchows Archiv**, [S.L.], v. 455, n. 4, p. 363-373, 12 set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-009-0832-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-009-0832-9#citeas>. Acesso em: 16 jun. 2022.

GRECO, L. The first large population based twin study of coeliac disease. **Gut**, [S.L.], v. 50, n. 5, p. 624-628, 1 maio 2002. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.50.5.624>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11950806/>. Acesso em: 12 jun. 2022.

GREEN, Peter H.R.; CELLIER, Christophe. Celiac Disease. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 357, n. 17, p. 1731-1743, 25 out. 2007. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra071600>. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra071600?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 20 jun. 2022.

GUJRAL, Naiyana. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 18, n. 42, p. 6036-0, 2012. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6036>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496881/>. Acesso em: 24 fev. 2022.

GUYOT, Nicolas; ZANI, Marie-Louise; MAUREL, Marie-Christine; DALLET-CHOISY, Sandrine; MOREAU, Thierry. Elafin and Its Precursor Trappin-2 Still Inhibit Neutrophil Serine Proteinases when They Are Covalently Bound to Extracellular Matrix Proteins by Tissue Transglutaminase. **Biochemistry**, [S.L.], v. 44, n. 47, p. 15610-15618, 1 nov. 2005. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/bi051418i>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi051418i>. Acesso em: 07 jun. 2022.

HENRIKSEN, Peter A.. The potential of neutrophil elastase inhibitors as anti-inflammatory therapies. **Current Opinion In Hematology**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 23-28, jan. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/moh.0000000000000001>. Disponível em: https://journals.lww.com/co-hematology/Fulltext/2014/01000/The_potential_of_neutrophil_elastase_inhibitors_as.6.aspx. Acesso em: 10 jun. 2022.

HERFARTH, Hans H.; MARTIN, Christopher F.; SANDLER, Robert S.; KAPPELMAN, Michael D.; LONG, Millie D.. Prevalence of a Gluten-free Diet and Improvement of Clinical Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 1194-1197, jul. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/mib.0000000000000077>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331053/>. Acesso em: 01 abr. 2022.

HILL, David A.; ARTIS, David. Intestinal Bacteria and the Regulation of Immune Cell Homeostasis. **Annual Review Of Immunology**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 623-667, 1 mar. 2010. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101330>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610356/>. Acesso em: 16 jun. 2022.

HIRAMATSU, Yukihiro; SAKAMOTO, Daisuke; SATHO, Tomomitsu; IRIE, Keiichi; MIAKE, Fumio; MAEDA, Minoru; KASHIGE, Nobuhiro. Lactobacillus plantarum induces genomic DNA-dependent and TLR9-mediated elafin secretion from Caco-2 cells. **Asian Pacific Journal Of Allergy And Immunology**, [S.L.], v. 1, n. 37, p. 36-42, 2018. Allergy, Asthma, and Immunology Association of Thailand. <http://dx.doi.org/10.12932/ap-021017-0174>. Disponível em: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2019/04/7.pdf>. Acesso em: 02 jul. 2022.

HYUN, E; ANDRADE-GORDON, P; STEINHOFF, M; VERGNOLLE, N. Protease-activated receptor-2 activation: a major actor in intestinal inflammation. **Gut**, [S.L.], v. 57, n. 9, p. 1222-1229, 6 maio 2008. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.150722>. Disponível em: <https://gut-bmj-com.ez46.periodicos.capes.gov.br/content/57/9/1222>. Acesso em: 01 maio 2022.

HUSBY, S.; KOLETZKO, S.; KORPONAY-SZABÓ, I.R.; MEARIN, M.L.; PHILLIPS, A.; SHAMIR, R.; TRONCONE, R.; GIERSIEPEN, K.; BRANSKI, D.; CATASSI, C.. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. **Journal Of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 136-160, jan. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e31821a23d0>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22197856/>. Acesso em: 20 jan. 2022.

ITZLINGER, Alice; BRANCHI, Federica; ELLI, Luca; SCHUMANN, Michael. Gluten-Free Diet in Celiac Disease—Forever and for All? **Nutrients**, [S.L.], v. 10, n. 11, p. 1796, 18 nov. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10111796>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267495/>. Acesso em: 16 fev. 2022.

IVARSSON, Anneli; HERNELL, Olle; STENLUND, Hans; PERSSON, Lars Åke. Breast-feeding protects against celiac disease. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 75, n. 5, p. 914-921, 1 maio 2002. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/75.5.914>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/75/5/914/4689407>. Acesso em: 08 abr. 2022.

JABRI, Bana; SOLLID, Ludvig M.. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 858-870, dez. 2009. Springer

Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2670>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri2670#citeas>. Acesso em: 05 maio 2022.

KAGNOFF, Martin F.. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 131, n. 6, p. 1977-1980, dez. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.003>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842922/>. Acesso em: 25 mar. 2022.

KAGNOFF, Martin F.. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 117, n. 1, p. 41-49, 2 jan. 2007. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci30253>. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/30253#B4>. Acesso em: 07 jun. 2022.

KARELL, Kati; LOUKA, Andrew s; MOODIE, Simon J; ASCHER, Henry; CLOT, Fabienne; GRECO, Luigi; CICLITIRA, Paul J; SOLLID, Ludvig M; PARTANEN, Jukka. Hla types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the european genetics cluster on celiac disease. **Human Immunology**, [S.L.], v. 64, n. 4, p. 469-477, abr. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0198-8859\(03\)00027-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0198-8859(03)00027-2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12651074/>. Acesso em: 12 jun. 2022.

KELLY, Ciarán P.; BAI, Julio C.; LIU, Edwin; LEFFLER, Daniel A.. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 148, n. 6, p. 1175-1186, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4409570/#R1>. Acesso em: 18 fev. 2022.

KHOR, Bernard; GARDET, Agnès; XAVIER, Ramnik J.. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**, [S.L.], v. 474, n. 7351, p. 307-317, jun. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature10209>. Disponível em: <https://www-nature.ez46.periodicos.capes.gov.br/articles/nature10209>. Acesso em: 22 abr. 2022.

KLÖCK, Cornelius; DIRAIMONDO, Thomas R.; KHOSLA, Chaitan. Role of transglutaminase 2 in celiac disease pathogenesis. **Seminars In Immunopathology**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 513-522, 22 mar. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-012-0305-0>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22437759/>. Acesso em: 23 fev. 2022.

LANGELLA, Philippe; VERGNOLLE, Nathalie. A guardian of gut epithelial barrier from inflammation: the elastase inhibitor elafin. **The FASEB Journal**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 1-1, abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.05293>. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.2020.34.s1.05293>. Acesso em: 02 abr. 2022.

LEWIS, N. R.; SCOTT, B. B.. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 73-81, jan. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04110.x>.

LUCENDO, Alfredo J.; RODRIGO, Luis; PEÑA, Amado Salvador. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease and Associated Disorders. **Advances In The Understanding Of Gluten Related Pathology And The Evolution Of Gluten-Free Foods**, [S.L.], p. 341-407, 26 jun. 2015. OmniaScience. <http://dx.doi.org/10.3926/oms.258>. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/279524587>. Acesso em: 10 jun. 2022.

LUDVIGSSON, Jonas F; A LEFFLER, Daniel; BAI, Julio C; BIAGI, Federico; FASANO, Alessio; GREEN, Peter H R; HADJIVASSILIOU, Marios; KAUKINEN, Katri; KELLY, Ciaran P; LEONARD, Jonathan N. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. **Gut**, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 43-52, 16 fev. 2012. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/62/1/43#ref-67>. Acesso em: 20 fev. 2022.

MALAMUT, Georgia; VERKARRE, Virginie; SUAREZ, Felipe; VIALARD, Jean-François; LASCAUX, Anne-Sophie; COSNES, Jacques; BOUHNİK, Yoram; LAMBOTTE, Olivier; BÉCHADE, Dominique; ZIOL, Marianne. The Enteropathy Associated With Common Variable Immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. **American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 105, n. 10, p. 2262-2275, out. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.214>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20551941/>. Acesso em: 22 jun. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 1.149, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2015:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca.. Brasília: Secretaria de Atenção À Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/sas/2015/prt1149_11_11_2015.html. Acesso em: 25 jan. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **16 /5 – Dia Mundial de Conscientização sobre a Doença Celíaca:** “ilumine a doença celíaca”. “Ilumine a doença celíaca”. 2022. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/16-5-dia-mundial-de-conscientizacao-sobre-a-doenca-celiaca-ilumine-a-doenca-celiaca/>. Acesso em: 26 maio 2022.

MOTTA, Jean-Paul; BERMÚDEZ-HUMARÁN, Luis G.; DERAISON, Céline; MARTIN, Laurence; ROLLAND, Corinne; ROUSSET, Perrine; BOUE, Jérôme; DIETRICH, Gilles; CHAPMAN, Kevin; KHARRAT, Pascale. Food-Grade Bacteria Expressing Elafin Protect Against Inflammation and Restore Colon Homeostasis. **Science Translational Medicine**, [S.L.], v. 4, n. 158, 31 out. 2012. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3004212>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23115353/>. Acesso em: 03 fev. 2022.

MOTTA, Jean-Paul; MAGNE, Laurent; DESCAMPS, Delphyne; ROLLAND, Corinne; SQUARZONI-DALE, Camila; ROUSSET, Perrine; MARTIN, Laurence; CENAC, Nicolas; BALLOY, Viviane; HUERRE, Michel. Modifying the Protease, Antiprotease Pattern by Elafin Overexpression Protects Mice From Colitis. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 140, n. 4, p. 1272-1282, abr. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.12.050>. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)01897-4/fulltext?referrer=https%3A%2](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)01897-4/fulltext?referrer=https%3A%2)

F%2Fwww.gastrojournal.org%2Farticle%2FS0016-5085%2810%2901897-4%2Ffulltext%3Freferrer%3Dhttps%253A%252F%252Fwww.gastrojournal.org%252Farticle%252FS0016-5085%252810%252901897-4%252Ffulltext. Acesso em: 22 fev. 2022.

NARA, Kiyomitsu; ITO, Shiho; ITO, Teizo; SUZUKI, Yohko; GHONEIM, Magdy A.; TACHIBANA, Shinro; HIROSE, Shigehisa. Elastase Inhibitor Elafin Is a New Type of Proteinase Inhibitor Which Has a Transglutaminase-Mediated Anchoring Sequence Termed “Cementoin”1. **The Journal Of Biochemistry**, [S.L.], v. 115, n. 3, p. 441-448, mar. 1994. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124357>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jb/article-abstract/115/3/441/860974>. Acesso em: 04 jun. 2022.

NARDECCHIA, Silvia; AURICCHIO, Renata; DISCEPOLO, Valentina; TRONCONE, Riccardo. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: clinical features and mechanisms. **Frontiers In Pediatrics**, [S.L.], v. 7, p. 56, 5 mar. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00056>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413622/>. Acesso em: 18 fev. 2022.

NATIVIDAD, Jane M.M.; VERDU, Elena F.. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 69, n. 1, p. 42-51, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661812001946?via%3Dihub#bib0070>. Acesso em: 16 jun. 2022.

NÓBREGA, Yanna Karla de Medeiros. Genotype DQ2.5/DQ2.2 ($\beta\beta 2/\beta\beta 2$) and High Celiac Disease Risk Development. **Celiac Disease - From The Bench To The Clinic**, [S.L.], v. 0, n. 0, p. 1-1, 30 jan. 2019. IntechOpen. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80578>. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/36925/1/CAPITULO_Genotype%20DQ2.5DQ2.2.pdf. Acesso em: 19 fev. 2022.

NORRIS, Jill M.. Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. **Jama**, [S.L.], v. 293, n. 19, p. 2343, 18 maio 2005. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.19.2343>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200903>. Acesso em: 08 abr. 2022.

OLLAGUE, Jose E.; NOUSARI, Carlos H.. Expression of Elafin in Dermatitis Herpetiformis. **The American Journal Of Dermatopathology**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 1-6, jan. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/dad.0000000000000915>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29293478/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

PALOMINO, Diana Carolina Torres; MARTI, Luciana Cavalleiro. Chemokines and immunity. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 469-473, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082015rb3438>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/jNkPwHzzQ8dVrgMqFFPQNzB/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 28 maio 2022.

PARRA-MEDINA, Rafael; MOLANO-GONZALEZ, Nicolás; ROJAS-VILLARRAGA, Adriana; AGMON-LEVIN, Nancy; ARANGO, Maria-Teresa; SHOENFELD, Yehuda; ANAYA, Juan-Manuel. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: a systematic review and meta-regression. **Plos One**, [S.L.], v. 10, n. 5, 5 maio 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124040>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124040>. Acesso em: 20 jan. 2022.

POPP, Alina; MÄKI, Markku. Gluten-Induced Extra-Intestinal Manifestations in Potential Celiac Disease—Celiac Trait. **Nutrients**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 320, 1 fev. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11020320>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6412544/>. Acesso em: 01 jul. 2022.

PRODANOV, Cleber Cristiano. Metodologia do trabalho científico [recurso eletrônico] : métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico / Cleber Cristiano Prodanov, Ernani Cesar de Freitas. 2. ed. Novo Hamburgo: Feevale, 2013.

PUNDER, Karin de; PRUIMBOOM, Leo. The Dietary Intake of Wheat and other Cereal Grains and Their Role in Inflammation. **Nutrients**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 771-787, 12 mar. 2013. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5030771>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705319/#B10-nutrients-05-00771>. Acesso em: 09 abr. 2022.

RASHTAK, S.; MURRAY, J. A.. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 35, n. 7, p. 768-781, 13 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05013.x>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3912561/>. Acesso em: 10 mar. 2022.

ROCHA, Susy; GANDOLFI, Lenora; SANTOS, Josenaide Engracia dos. The psychosocial impacts caused by diagnosis and treatment of Coeliac Disease. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 65-70, fev. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-623420160000100009>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/yXNDNdThrckBLwhzCLfHHXQ/?lang=en#>. Acesso em: 18 jan. 2022.

RODRIGUES, Francisco Advane de Paulo; MEDEIROS, Pedro Henrique Quintela Soares de; PRATA, Mara de Moura Gondim; LIMA, Aldo Ângelo Moreira. Fisiologia da Barreira Epitelial Intestinal. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**, [S.L.], p. 441-478, 21 dez. 2016. Editora Blucher. <http://dx.doi.org/10.5151/9788580391893-18>.

ROSTOM, Alaa; MURRAY, Joseph A.; KAGNOFF, Martin F.. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 131, n. 6, p. 1981-2002, dez. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087937/>. Acesso em: 01 abr. 2022.

RUBIO-TAPIA, Alberto; HILL, Ivor D; KELLY, Ciarán P; CALDERWOOD, Audrey H; A

MURRAY, Joseph. ACG Clinical Guidelines: diagnosis and management of celiac disease. **American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 656-676, maio 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.79>. Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2013/05000/ACG_Clinical_Guidelines__Diagnosis_and_Management.7.aspx. Acesso em: 12 maio 2022.

SALLENAVE, Jean-Michel; SILVA, Anabel. Characterization and Gene Sequence of the Precursor of Elafin, an Elastase-specific Inhibitor in Bronchial Secretions. **American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 439-445, abr. 1993. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb/8.4.439>. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1165/ajrcmb/8.4.439?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 10 jun. 2022.

SCHAART, Jan G.; SALENTIJJN, Elma M. J.; GORYUNOVA, Svetlana V.; CHIDZANGA, Charity; ESSELINK, Danny G.; GOSMAN, Nick; BENTLEY, Alison R.; GILISSEN, Luud J. W. J.; SMULDERS, Marinus J. M.. Exploring the alpha-gliadin locus: the 33-mer peptide with six overlapping coeliac disease epitopes in triticum aestivum is derived from a subgroup of aegilops tauschii. **The Plant Journal**, [S.L.], v. 106, n. 1, p. 86-94, 19 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tpj.15147>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369792/>. Acesso em: 24 maio 2022.

SDEPANIAN, Vera Lucia; SCALETSKY, Isabel Cristina Affonso; FAGUNDES-NETO, Ulysses; MORAIS, Mauro Batista de. Assessment of Gliadin in Supposedly Gluten-Free Foods Prepared and Purchased by Celiac Patients. **Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 65-70, jan. 2001. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200101000-00018>. Disponível em: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2001/01000/Assessment_of_Gliadin_in_Supposedly_Gluten_Free.18.aspx. Acesso em: 20 abr. 2022.

SEILMEIER, Werner; BELITZ, Hans -Dieter; WIESER, Herbert. Separation and quantitative determination of high-molecular-weight subunits of glutenin from different wheat varieties and genetic variants of the variety Sicco. **Zeitschrift FÜR Lebensmittel-Untersuchung Und -Forschung**, [S.L.], v. 192, n. 2, p. 124-129, fev. 1991. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf01202625>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01202625#citeas>. Acesso em: 03 jun.

SHAW, Lee; WIEDOW, Oliver. Therapeutic potential of human elafin. **Biochemical Society Transactions**, [S.L.], v. 39, n. 5, p. 1450-1454, 21 set. 2011. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bst0391450>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21936832/>. Acesso em: 22 fev. 2022.

SHEWRY, Peter R.; HALFORD, Nigel G.. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. **Journal Of Experimental Botany**, [S.L.], v. 53, n. 370, p. 947-958, 15 abr. 2002. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jexbot/53.370.947>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jxb/article/53/370/947/537249>. Acesso em: 07 jun. 2022.

SILVA, Tatiana Sudbrack da Gama e; FURLANETTO, Tania Weber. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 122-126,

2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302010000100027>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/Gh38SVTy6nzPzNxzsPHzwFv/?lang=pt>. Acesso em: 08 abr. 2022.

SINGH, Prashant; ARORA, Ananya; STRAND, Tor A.; LEFFLER, Daniel A.; CATASSI, Carlo; GREEN, Peter H.; KELLY, Ciaran P.; AHUJA, Vineet; MAKHARIA, Govind K.. Global Prevalence of Celiac Disease: systematic review and meta-analysis. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 823-836, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551598/>. Acesso em: 29 jan. 2022.

SOWIŃSKA, Agnieszka; MORSY, Yasser; CZARNOWSKA, Elżbieta; ORALEWSKA, Beata; KONOPKA, Ewa; WOYNAROWSKI, Marek; SZYMAŃSKA, Sylwia; EJMONT, Maria; SCHARL, Michael; BIERŁA, Joanna B.. Transcriptional and Ultrastructural Analyses Suggest Novel Insights into Epithelial Barrier Impairment in Celiac Disease. **Cells**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 516, 24 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells9020516>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/2/516/htm>. Acesso em: 08 abr. 2022.

SPEHLMANN, Martina e; ECKMANN, Lars. Nuclear factor-kappa B in intestinal protection and destruction. **Current Opinion In Gastroenterology**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 92-99, mar. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mog.0b013e328324f857>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528876/>. Acesso em: 18 maio 2022.

STENE, Lars C.; HONEYMAN, Margo C.; HOFFENBERG, Edward J.; HAAS, Joel E.; SOKOL, Ronald J.; EMERY, Lisa; TAKI, Iman; NORRIS, Jill M.; ERLICH, Henry A.; EISENBARTH, George S.. Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: a longitudinal study. **The American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 101, n. 10, p. 2333-2340, out. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17032199/>. Acesso em: 09 abr. 2022.

TENG, Guigen; LIU, Zilin; LIU, Yun; WANG, Weihong. Mo1100 ESCHERICHIA COLI NISSLE 1917 EXPRESSING ELAFIN AMELIORATES THE INFLAMMATION IN COLONIC MUCOSA AND ENHANCES THE MUCOSAL EPITHELIAL BARRIER IN CHRONIC MICE COLITIS. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 158, n. 6, p. S-788, maio 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(20\)32642-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(20)32642-1). Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)32642-1/pdf#relatedArticles](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)32642-1/pdf#relatedArticles). Acesso em: 22 fev. 2022.

Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(5):540-51. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04972.x. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22239821. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fj.1365-2036.2011.04972.x>. Acesso em: 20 mai. 2022.

TYE-DIN, Jason A.; GALIPEAU, Heather J.; AGARDH, Daniel. Celiac Disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. **Frontiers In Pediatrics**, [S.L.], v. 6, 21 nov. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2018.00350>.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258800/>. Acesso em: 20 fev. 2022.

TORRES, Joana; DANESE, Silvio; COLOMBEL, Jean-Frédéric. New therapeutic avenues in ulcerative colitis: thinking out of the box. **Gut**, [S.L.], v. 62, n. 11, p. 1642-1652, 8 out. 2013. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303959>. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/62/11/1642.long/>. Acesso em: 14 maio 2022.

TOVOLI, Francesco. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. **World Journal Of Clinical Cases**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 275, 2015. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v3.i3.275>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25789300/>. Acesso em: 02 maio 2022.

VAN DER WINDT, D. A. , Jellema, P. , Mulder, C. J. , Kneepkens, C. M. & van der Horst, H. E. (2010). Diagnostic Testing for Celiac Disease Among Patients With Abdominal Symptoms. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 303 (17), 1738-1746.

VERRIER, Thomas; SOLHONNE, Brigitte; SALLENAVE, Jean-Michel; GARCIA-VERDUGO, Ignacio. The WAP protein Trappin-2/Elafin: a handyman in the regulation of inflammatory and immune responses. **The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology**, [S.L.], v. 44, n. 8, p. 1377-1380, ago. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2012.05.007>. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez46.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1357272512001732>. Acesso em: 05 maio 2022.

WANG, Zhuo; GRIFFIN, Martin. TG2, a novel extracellular protein with multiple functions. **Amino Acids**, [S.L.], v. 42, n. 2-3, p. 939-949, 5 ago. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-011-1008-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-011-1008-x#citeas>. Acesso em: 28 maio 2022.

WILLIAMS, Steven E.; BROWN, Thomas I.; ROGHANIAN, Ali; SALLENAVE, Jean-Michel. SLPI and elafin: one glove, many fingers. **Clinical Science**, [S.L.], v. 110, n. 1, p. 21-35, 12 dez. 2005. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/cs20050115>. Disponível em: <https://portlandpress.com/clinsci/article/110/1/21/68452/SLPI-and-elafin-one-glove-many-fingers>. Acesso em: 12 jun. 2022.

ZHANG, Wei; TENG, Guigen; WU, Ting; TIAN, Yu; WANG, Huahong. Expression and Clinical Significance of Elafin in Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 23, n. 12, p. 2134-2141, dez. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/mib.0000000000001252>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29084078/>. Acesso em: 25 fev. 2022.