

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

MICHELE CORRÊA BERTOLDI

**MARCADORES BIOLÓGICOS E GENÉTICOS DE DESORDENS RELACIONADAS
AO GLÚTEN: UMA ABORDAGEM CIENCIOMÉTRICA**

DOIS VIZINHOS

2023

MICHELE CORRÊA BERTOLDI

**MARCADORES BIOLÓGICOS E GENÉTICOS DE DESORDENS RELACIONADAS
AO GLÚTEN: UMA ABORDAGEM CIENCIOMÉTRICA**

**Biological and genetic markers of gluten-related disorders: a scientometric
approach**

Trabalho de conclusão de curso de Especialização
apresentado como requisito para obtenção do título
de Especialista em Biologia Molecular aplicada à
Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal
do Paraná (UTFPR).

Orientadora: Profa. Dra. Nédia de Castilhos Ghisi

Coorientador: Prof. Dr. Luciano Medina Macedo

DOIS VIZINHOS

2023



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta licença permite download e compartilhamento do trabalho desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es), sem a possibilidade de alterá-lo ou utilizá-lo para fins comerciais. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

MICHELE CORRÊA BERTOLDI

**MARCADORES BIOLÓGICOS E GENÉTICOS DE DESORDENS RELACIONADAS
AO GLÚTEN: UMA ABORDAGEM CIENCIOMÉTRICA**

Trabalho de conclusão de curso de Especialização apresentado como requisito para obtenção do título de Especialista em Biologia Molecular aplicada à Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: 13/dezembro/2022

Profa. Dra. Nédia de Castilhos Ghisi
Universidade Federal Tecnológica do Paraná

Profa. Dra. Tânia Maria Barreto Rodrigues
Universidade Federal de Juiz de Fora, *campus* Governador Valadares

M.Sc. Natana Raquel Zuanazzi
Universidade Estadual de Maringá

DOIS VIZINHOS

2023

Dedico este trabalho aos meus filhos Vitor
e Pedro, minhas maiores motivações.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, pela Palavra, pela família, pelas possibilidades, pelos dons recebidos.

Agradeço à minha família, pelo apoio e pela compreensão nos momentos de ausência, com especial gratidão ao meu marido Hernani, meus filhos e aos meus pais, Helena e Dirceu. Estão sempre ao meu lado nos momentos mais difíceis.

Agradeço à minha irmã Liliane, aos meus familiares José Antônio, Vicência, Nayara, Bernardo, Túlio, Amanda e Geraldo e aos meus amados sobrinhos Luísa, Heitor e Manuela, pelo carinho e amizade.

À minha orientadora Profa. Dra. Nédia de Castilhos Ghisi e ao meu coorientador Prof. Dr. Luciano Medina Macedo, pelos ensinamentos e orientação deste trabalho.

À Dra Tânia Maria Barreto Rodrigues e à M.Sc. Natana Raquel Zuanazzi, pelas contribuições com a melhoria deste trabalho.

Aos meus colegas da especialização, pelo comprometimento e pela dedicação. Agradeço especialmente às colegas Cristiane Santos Barbosa e Vanessa Terra dos Santos, pelas experiências compartilhadas e colaboração.

Aos docentes da especialização, pelas contribuições à minha formação.

À Secretaria do Curso e à coordenadora Profa. Dra. Betty Christiane Kuhn, pelo auxílio e colaboração.

À Universidade Federal de Juiz de Fora e ao Laboratório de Análises Biológicas e Biologia Molecular da UTFPR, pelo apoio institucional.

A todos que colaboraram de alguma forma para o desenvolvimento deste trabalho.

“Viver é enfrentar um problema atrás do outro. O modo como você o encara é que faz a diferença.”
BENJAMIN FRANKLIN (1706-1790).

RESUMO

Devido às limitações diagnósticas das desordens relacionadas ao glúten (DRG) com base em evidências insuficientes ou ausência delas, biomarcadores têm sido usados na prática clínica para diagnosticar e monitorar DRG. Este estudo teve como objetivo realizar uma análise cienciométrica dos estudos sobre marcadores biológicos e genéticos de DRG (MBG-DRG). A literatura foi selecionada a partir da coleção principal da Web of Science (WoS), entre 1945 e 9 de outubro de 2022, seguindo as diretrizes do PRISMA. A análise descritiva foi realizada por meio das ferramentas do WoS, Microsoft Excel e CiteSpace. Foram recuperados 1.050 trabalhos científicos da WoS, dos quais 452 artigos foram elegíveis para este estudo. Marcadores sorológicos, principalmente anticorpos (n=317), foram analisados por 72,8% dos estudos, enquanto histopatológicos (23,2%) e genéticos (17,2%) foram analisados com menos frequência. Estudos sobre MBG-DRG foram realizados com pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (24,1%), Síndrome de Down (6,2%), transtornos do espectro autista (4,8%), esquizofrenia (4,1%), entre outras 51 doenças, condições ou síndromes identificadas. A pesquisa sobre MBG-DRG iniciou em 1984 e permanece crescendo até hoje; a produção científica quase dobrou de 2002 a 2021. A média anual de citações aumentou 46,1 vezes, o que reflete a alta qualidade da pesquisa (índice H de 56). Dos 59 países engajados nas pesquisas com MBG-DRG, Itália (21,2% da produção científica mundial), EUA (15,3%), Espanha (10,8%), Suécia (8,9%), Inglaterra (6,0%) e Finlândia (5,8%) publicaram 58,0% dos estudos elegíveis. Países com baixa produção, como Austrália (2,0%), Alemanha (3,3%), Israel (2,4%) e Polônia (2,9%) se destacaram na qualidade da pesquisa e publicaram cinco dos dez artigos mais citados. Os EUA constituem o núcleo da maior rede de colaboração entre 17 países e apresentou a maior centralidade de intermediação e a única explosão de citações entre 2013 e 2017, demonstrando sua grande influência nas pesquisas sobre MBG-DRG. A Itália apresentou a maior produtividade. Quase metade (46,7%) dos artigos foi publicada por 18 de 817 instituições pesquisadoras. Instituições da Finlândia (Universidade de Tampere, Hospital Universitário de Tampere e Universidade de Helsinque), da Itália (Universidade de Nápoles Federico II) e da Suécia (Universidade de Linköping) foram mais produtivas e abrangeram 17,6 % da produção mundial. As principais redes de colaboração científica entre instituições centraram-se nas áreas da Psiquiatria, Imunologia, Patologia, Pediatria e Genética/Hereditariedade e agruparam os cinco maiores clusters entre os 192 clusters identificados. Quatorze dos 221 periódicos cobriram 36,5% da produção científica, enquanto 52,8% dos artigos foram igualmente publicados por Lippincott Williams & Wilkins (n=63), Elsevier (n=62), Wiley (n=57) e Springer Nature (n=57). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (JPGN) foi o periódico científico de maior destaque e cobriu 6,4% da produção científica. A partir de 2005, houve um aumento expressivo no interesse da comunidade científica sobre MBG-DRG, com destaque para a NCGS, já que não existe MBG para o seu diagnóstico preciso. Tendências e lacunas do conhecimento puderam ser observadas pela evolução temporal das explosões de palavras-chaves. Estudos sobre MBG-DRG estão em progresso crescente. Até onde sabemos, esta é a primeira análise cienciométrica da literatura científica mundial sobre MBG-DRG.

Palavras-chave: biomarcadores; doença celíaca; dermatite herpetiforme; ataxia do glúten; sensibilidade ao glúten não celíaca; alergia ao trigo.

ABSTRACT

Due to diagnostic limitations of gluten-related disorders (GRD) based on insufficient evidence or absence of them, biomarkers have been used in clinical practice to diagnose and monitor GRD. This study aimed to conduct a scientometric analysis of studies on biological and genetic markers from GRD (BGM-GRD). Literature was selected from the core collection of the Web of Science (WoS), between 1945 and October 9th, 2022, following PRISMA guidelines. Descriptive analysis was performed using WoS tools, Microsoft Excel and CiteSpace. 1,050 scientific articles from WoS were retrieved, of which 452 articles were eligible for this study. Serological markers, mainly antibodies (n=317), were analyzed by 72.8% of studies, while histopathological (23.2%) and genetic (17.2%) were analyzed less often. Studies have been performed on patients with specific diseases or conditions, primarily type 1 diabetes mellitus (24.1% of studies), followed by Down syndrome (6.2%), autism spectrum disorders (4.8%) and schizophrenia (4.1%). It was in 1984 that research on GRD markers started and keeps growing until now; the scientific production almost doubled from 2002 to 2021. The annual average of citations increased 46.1 times, which reflects the high research quality (H-index of 56). Of the 59 countries engaged in research on BGM-GRD, Italy (21.2% of world scientific production), USA (15.3%), Spain (10.8%), Sweden (8.9%), England (6.0%) and Finland (5.8%) published 58.0% of eligible studies. Countries with low production, such as Australia (2.0%), Germany (3.3%), Israel (2.4%) and Poland (2.9%) stood out in research quality and published five of the ten most articles cited. The USA constitutes the core of the largest collaboration network among 17 countries and presented the highest betweenness centrality and the only explosion of citations between 2013 and 2017, demonstrating their great influence in research on BGM-GRD. Italy has the highest productivity. Almost half (46.7%) of the articles were published by 18 of the 817 research institutions. Institutions from Finland (University of Tampere, University Hospital of Tampere and University of Helsinki), Italy (University of Naples Federico II) and Sweden (University of Linköping) were the most productive and covered 17.6% of world production. The main scientific collaboration networks between institutions focused on the areas of Psychiatry, Immunology, Pathology, Pediatrics and Genetics/Hereditary and grouped the five largest clusters among the 192 clusters identified. Fourteen of the 221 journals covered 36.5% of the scientific production, while 52.8% of the articles were published by Lippincott Williams & Wilkins (n=63), Elsevier (n=62), Wiley (n=57) and Springer Nature (n=57). Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (JPGN) was the most prominent scientific journal and covered 6.4% of scientific production. Since 2005 there has been a growing interest from the scientific community in studies on BGM-GRD, with emphasis on the NCGS, since there is no MBG for its accurate diagnosis. Trends and gaps in knowledge could be observed by the temporal evolution of the explosions of keywords. Studies on BGM-GRD are in increasing progress. To the best of our knowledge, this is the first scientometric analysis of the worldwide scientific literature on BGM-GRD.

Keywords: biomarkers; celiac disease; dermatitis herpetiformis; gluten ataxia; non-celiac gluten sensitivity; wheat allergy.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Seleção sistemática de estudos sobre MBG-DRG para a análise cientométrica, de acordo com o fluxograma PRISMA.....38
- Figura 2 - Doenças ou condições avaliadas em estudos sobre MBG-DRG.....45
- Figura 3 - Número de artigos científicos sobre MBG-DRG publicados ao longo dos anos (barras), número de citações (linha reta) e média de citações (linha pontilhada) por ano, entre 1984 e 2021 (não foi considerada a produção científica de 2022, pois ainda estava em andamento).....47
- Figura 4 - Áreas de pesquisa (WoS) que abrangeram pelo menos 1,0% do conhecimento sobre MBG-DRG (1984-2022).....53
- Figura 5 - Periódicos que cobriram pelo menos 1,5% do conhecimento sobre MBG-DRG (1984-2022).....54
- Figura 6 - Principais editoras de estudos sobre MBG-DRG em todo o mundo (1984-2022).....55
- Figura 7 - Distribuição mundial da pesquisa científica sobre MBG-DRG (1984 - 2022).....56
- Figura 8 - Evolução das redes (linhas) de aglomerados (clusters) entre países (nós) que conduziram atividades de pesquisa sobre MBG-DRG entre 1984 e 2022. O preenchido em vermelho dentro do nó representa a explosão de citações dos estudos desenvolvidos pelo país no referido período. Nós com halos roxos indicam alta centralidade de intermediação. Nós maiores indicam países com maior produção científica.....58
- Figura 9 - Redes de colaboração (linhas) entre instituições (nós) classificadas por áreas de estudo (rótulos dos *clusters*) sobre MBG-DRG. Os nós dos membros do maior cluster (#0) estão coloridos em vermelho. Números (#) mais altos indicam clusters menores.....63
- Figura 10 - Evolução das redes (linhas) de aglomerados (clusters) entre instituições (nós) que conduziram atividades de pesquisa sobre MBG-DRG entre 1984 e 2022. Clusters foram classificados em áreas de estudo. O preenchimento em vermelho dentro do nó representa a explosão de citações dos estudos desenvolvidos pela instituição no referido período de tempo. Nós maiores indicam países com maiores números de citações.....64
- Figura 11 - Principais redes de cocitação de estudos sobre MBG-DRG, rotuladas por termos do título. Os nós do maior cluster (#0) estão coloridos em vermelho. Números mais altos (#) indicam clusters menores.....66

Figura 12 - Palavras-chave (nós) mais frequentemente citadas em estudos sobre MBG-DRG (1984-2022). Clusters de palavras-chave foram agrupados em áreas de estudos. Os nós (losangos) do maior cluster (#0) estão coloridos em vermelho. Números (#) mais altos indicam clusters menores. Os losangos concêntricos representam os números de citações realizadas às palavras-chave nos anos correspondentes. O preenchimento em vermelho dos nós representa explosão de citações das palavras-chave. Nós com halos roxos apresentam alta centralidade de intermediação.....68

Figura 13 - Palavras-chave de estudos sobre MBG-DRG que apresentaram explosões de citações entre 1984 e 2022.....69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dez principais artigos científicos sobre MBG-DRG, classificados segundo o maior número de citações (Web of Science, 1984-2022).....50

Tabela 2 - Maiores clusters entre países (com pelo menos dez membros) engajados na pesquisa científica sobre MBG-DRG e seus respectivos números de membros, membros mais citados e número de citações/país, artigo do cluster mais citado, rótulos de acordo com LLR (Log-likelihood ratio), LSI (Latent Semantic Indexing) e MI (Informações Mútuas) e valor da silhueta do cluster.....59

Tabela 3 - Instituições mais produtivas do mundo em pesquisas científicas sobre MBG-DRG, que publicaram pelo menos 2% dos artigos elegíveis neste estudo (1984-2022).....61

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Objetivos	19
1.1.1	Objetivo Geral.....	19
1.1.2	Objetivos Específicos.....	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	Desordens relacionadas ao glúten	20
2.1.1	Doença Celíaca.....	24
2.1.2	Dermatite Herpetiforme.....	28
2.1.3	Ataxia do glúten.....	29
2.1.4	Alergia ao trigo.....	30
2.1.5	Sensibilidade ao glúten não celíaca.....	31
3	MATERIAL E MÉTODOS	34
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.1	Características da literatura científica elegível	37
4.2	Resultados do relatório de citações	46
4.3	Autores e artigos de destaque	49
4.4	Áreas de pesquisa, editoras e periódicos mais relevantes	52
4.5	Redes de colaboração científica entre países	55
4.6	Redes de colaboração científica entre instituições	61
4.7	Redes de cocitações	65
4.8	Tendências e lacunas do conhecimento	67
5	CONCLUSÃO	72
	REFERÊNCIAS	73

1 INTRODUÇÃO

O glúten é uma mistura complexa de centenas de proteínas, principalmente glutenina e gliadina. Ambas as frações contêm uma grande quantidade de prolina e glutamina, que torna a estrutura proteica do glúten resistente às proteases digestivas e lhe confere uma capacidade de desencadear respostas imunes em indivíduos geneticamente susceptíveis. O trigo (*Triticum aestivum* L.), uma das principais culturas alimentares do mundo, é a principal fonte de proteínas do glúten, que também estão presentes na cevada e no centeio. O tipo e a quantidade de proteínas do glúten são afetados pela cultivar e podem mudar drasticamente dependendo do ambiente onde a espécie é cultivada, o que pode alterar o potencial imunoestimulatório do glúten (BIESIEKIERSKI, J. R., 2017; SHEWRY, 2018b; WIESER, 2007b).

A ingestão de proteínas do glúten em indivíduos com predisposição genética e ou imunológica pode desencadear diversos distúrbios conhecidos como desordens relacionadas ao glúten (DRG), que consistem em um conjunto de distúrbios heterogêneos com manifestações intestinais e/ou extraintestinais causadas pela ingestão de glúten, e que melhoram após a exclusão do glúten da dieta. As DRG incluem a doença celíaca (DC), a dermatite herpetiforme (DH), a ataxia do glúten (AG), a alergia ao trigo (AT) e a sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC). Enquanto a DC, a DH e a AG são doenças autoimunes, a SGNC é uma reação ao glúten que leva a manifestações intestinais e extraintestinais que não seriam mediadas por uma resposta imunológica ao glúten (ASRI; ROSTAMI-NEJAD, 2022; AURICCHIO; TRONCONE, 2021; CABANILLAS, B., 2020; TARAGHIKHAH; ASHTARI; ASRI; SHAHBAZKHANI *et al.*, 2020).

O aumento da ingestão de trigo e seus derivados, bem como o aumento do teor de glúten e alterações na composição proteica de variedades de trigo, têm contribuído para elevar o diagnóstico e/ou prevalência de desordens relacionadas ao glúten (DGR). Essa tendência também tem sido associada a uma melhor compreensão das condições clínicas desses distúrbios, aliada ao desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e ao aumento do conhecimento científico, o que resulta em uma maior disseminação de informações sobre DRG entre a população (AURICCHIO; TRONCONE, 2021).

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune grave desencadeada pelo consumo de glúten na dieta de pessoas geneticamente predispostas, as quais podem desenvolver problemas intestinais, baixa absorção de nutrientes, além de malignidades. A DC é caracterizada por inflamação e atrofia das vilosidades do intestino delgado e, por isso, pode estar associada a várias manifestações, incluindo sintomas intestinais crônicos e persistentes, sintomas atípicos e extraintestinais ou até ausência de sintomas (RAMÍREZ-SÁNCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020; SMITHSON; SIEGELMAN; OKI; MAXWELL *et al.*, 2021). As manifestações da DC também podem incluir deficiências nutricionais, bem como distúrbios cardiovasculares, autoimunes, musculoesqueléticos e neurológicos (PERROTTA; GUERRIERI, 2022; RAMÍREZ-SÁNCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020; SMITHSON; SIEGELMAN; OKI; MAXWELL *et al.*, 2021).

A ataxia do glúten é uma manifestação neurológica induzida pelo glúten, sendo a DC a sua principal causa. O alvo primário no sistema nervoso é a transglutaminase tecidual 2 (tTG2) presente na mucosa intestinal, embora transglutaminase tecidual 6 (tTG6) também possa ser um antígeno causador. Em geral, a AG é investigada em pacientes celíacos previamente diagnosticados e pode não necessariamente estar associada a sintomas gastrointestinais (HADJIVASSILIOU; SANDERS; AESCHLIMANN, 2015; MEARNS; TAYLOR; CRAIG; PUGLIELLI *et al.*, 2019; OSMAN; UMAR; MUHAMMAD; NIKFEKR *et al.*, 2021).

Outra manifestação extraintestinal da DC é a dermatite herpetiforme (DH), uma doença cutânea autoimune, rara, bolhosa, mas persistente, que apresenta depósitos granulares de imunoglobulina A (IgA) ao longo da junção dermoepidérmica. Essa DRG está fortemente associada à presença de antígenos do sistema leucocitário humano (HLA), codificados por genes HLA-B8 (moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I) e HLA-DR3 (moléculas do MHC classe II) do cromossomo 6, embora diferentes autoanticorpos tenham sido detectados em pequeno número em pacientes com DH (NGUYEN; KIM, 2021; REUNALA; HERVONEN; SALMI, 2021).

A SGNC, também conhecida como sensibilidade ao glúten, hipersensibilidade ao glúten e intolerância ao glúten não celíaca, refere-se a uma reação ao glúten que leva a manifestações intestinais e extraintestinais que não são mediadas nem por uma reação alérgica nem por uma resposta imunológica. A SGNC pode causar uma

ampla variedade de sintomas incluindo perda de peso, dor de cabeça, dor muscular, fadiga, mal-estar, dor abdominal, diarreia, ulceração oral recorrente e depressão. Ao contrário da DC, que tem o glúten como causa primária, o desenvolvimento de SGNC tem causa desconhecida e pode não estar apenas relacionada à ingestão de glúten, mas também a outros componentes do trigo. A SGNC tem sido relacionada também à ingestão de Oligossacarídeos, Dissacarídeos e Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis, conhecidos como FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), que consistem de carboidratos fermentáveis de cadeia curta que não são completamente digeridos e absorvidos no intestino delgado. A ingestão de proteínas do trigo como inibidores da alfa-amilase e tripsina (ATIs, alpha-amylase/trypsin inhibitors) e aglutininas do gérmen de trigo (WGA, Wheat germ agglutinin) tem sido associada à SGNC, uma vez que essas proteínas são capazes de induzir estados de inflamação sistêmica crônica e disbiose intestinal (BARBARO; CREMON; WRONA; FUSCHI *et al.*, 2020; CATASSI, 2015; CATASSI; ELLI; BONAIZ; BOUMA *et al.*, 2015).

A alergia ao trigo (AT) é caracterizada pela ativação de linfócitos T auxiliares (T helper) tipo 2, uma subpopulação de linfócitos T CD4+, que pode resultar em reações mediadas e não mediadas pela imunoglobulina E (IgE). A AT mediada por IgE pode estar relacionada à inalação de trigo (alergia respiratória) ou à ingestão de trigo (alergia alimentar) e ocorre imediatamente após contato com o antígeno. Assim, causa asma ou rinite, podendo ser identificada pela presença de anticorpos IgE específicos do trigo. Por outro lado, AT não mediada por IgE é caracterizada por infiltração eosinofílica e linfocítica crônica do trato gastrointestinal (CIANFERONI, A., 2016).

Particularmente, no caso da DC, a DRG mais bem caracterizada, há uma distribuição global na população e não em um grupo específico de maior incidência. Estima-se que ainda seja altamente subdiagnosticada, pois estima-se que aproximadamente 75-90% da população celíaca nos países ocidentais não foi identificada, presumivelmente devido à ausência ou natureza atípica dos sintomas (PRATESI; GANDOLFI; GARCIA; MODELLI *et al.*, 2003; SAHIN, 2021). Anticorpos contra transglutaminase tecidual (tTG), endomísio (EMA) e peptídeos de gliadina deamidados (DGP), IgA e IgG e avaliação histopatológica da biópsia do intestino delgado (padrão-ouro) são os mais usados para diagnóstico de DC. Além disso, os antígenos leucocitários humanos (HLA-DQ₂/DQ₈) são os fatores de risco genéticos

mais importantes para a doença celíaca e a ausência de ambos nos pacientes torna o diagnóstico de DC improvável, embora a presença dos mesmos não seja o único fator necessário para determinar a doença. Os métodos emergentes para auxiliar o diagnóstico de DC incluem videocápsula endoscópica (VCE), testes bioquímicos (I-FABP ou proteínas ligantes de ácidos graxos intestinais), bem como métodos radiológicos. Especificamente para a DC, as biópsias do intestino delgado e a sorologia não são capazes de prever a DC em um estágio inicial ou monitorar a doença após o início de uma dieta sem glúten. Além disso, testes sorológicos atuais para diagnóstico de DC podem dar falso positivo ou falso negativo em pacientes deficientes em IgA ou falso positivo em pacientes com outras doenças autoimunes (CABANILLAS, B. , 2020; RAMÍREZ-SÁNCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020; RODRÍGUEZ-MARTÍN; VAQUERO; VIVAS, 2020; SINGH; PRAMANIK; ACHARYA; MAKHARIA, 2019).

Por outro lado, o diagnóstico de SGNC é baseado em evidências clínicas após a exclusão de DC e AT. Embora os haplótipos HLA-DQ2/DQ8 sejam encontrados em aproximadamente 50% dos pacientes com SGNC, a tipagem HLA não pode ser usada para o diagnóstico de SGNC, já que eles não são específicos para isso (BARBARO; CREMON; WRONA; FUSCHI *et al.*, 2020; CABANILLAS, B. , 2020; DOMSA; BERINDAN-NEAGOE; PARA; MUNTEANU *et al.*, 2020b; RAMÍREZ-SÁNCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020).

O diagnóstico de DRG é geralmente realizado por uma combinação de testes sorológicos e avaliação clínica e histopatológica. Em geral, essas doenças necessitam de métodos caros ou invasivos (biópsia intestinal) para serem diagnosticadas ou, até mesmo, não possuem exames para confirmação da patologia, tendo em vista que, enquanto alguns indivíduos apresentam uma gama de sintomas em resposta à ingestão de trigo, outros podem não apresentar nenhuma evidência específica. Além disso, a variedade e sobreposição de manifestações clínicas típicas e atípicas da DRG dificultam muito o diagnóstico (CABANILLAS, B. , 2020; UHDE; AJAMIAN; CAIO; DE GIORGIO *et al.*, 2016).

Embora o diagnóstico de DC venha sendo realizado com a base na avaliação de biomarcadores sorológicos, moleculares e histopatológicos, atualmente existem inúmeras limitações em se tratando dos marcadores biológicos e genéticos de DRG usados atualmente. Os testes sorológicos mais usados atualmente podem dar falso positivo ou falso negativo em pacientes deficientes em IgA ou dar falso falso positivo

em pacientes com outras comorbidades como doenças (auto)imunes. Além disso, IgA só aparece na circulação após atrofia vilositária, o que justificaria a necessidade de outro marcador capaz de diagnosticar precocemente a DC a fim de evitar danos intestinais severos e malignidades futuras. Além disso, o monitoramento da adesão e da resposta à dieta sem glúten em celiacos é realizado normalmente pelo acompanhamento dos danos nas vilosidades intestinais em biópsias, de modo invasivo. Outra limitação é a dificuldade de detecção do risco do desenvolvimento de comorbidades (DH, diabetes), que podem surgir em razão da dificuldade de recuperação da mucosa intestinal, mesmo após DSG. Além disso, os marcadores genéticos HLA-DQ2/DQ8 estão presentes em aproximadamente 40% da população e apenas somente 1 a 5% desses indivíduos desenvolvem a DC. A predisposição genética pode ser aumentada pela presença de outros genes, já que existem mais de 40 loci de risco já identificados para a DC, além dos já utilizados atualmente (RAMÍREZ-SÁNCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020; RODRÍGUEZ-MARTÍN; VAQUERO; VIVAS, 2020).

Até o momento, não existem testes específicos e nenhum biomarcador validado para diagnóstico e monitoramento de NCGS. Por isso, muitos estudos têm sido desenvolvidos recentemente com o propósito de identificar MBG que possam ajudar a estabelecer um processo claro para o diagnóstico definitivo de indivíduos com suspeita de SGNC (CABANILLAS, B., 2020).

Outra dificuldade diagnóstica está relacionada à similaridade de sintomas clínicos de DRG com algumas desordens não relacionadas ao glúten (DNRG) como a síndrome do intestino irritável, a doença de Crohn e a colite ulcerativa, as quais têm seus sintomas agravados pela ingestão de glúten e são caracterizadas pela inflamação crônica do trato gastrointestinal (BARBARA; CREMON; CARINI; BELLACOSA *et al.*, 2011; PINTO-SANCHEZ; SEILER; SANTESSO; ALAEDINI *et al.*, 2020; UHDE; AJAMIAN; CAIO; DE GIORGIO *et al.*, 2016).

Portanto, em decorrência da similaridade de alguns sintomas clínicos das DRG e da dificuldade em se estabelecer um diagnóstico preciso para diferenciação entre elas e entre as DRG e as DNRG, nas últimas duas décadas, particularmente após 2005, houve um aumento expressivo das pesquisas científicas envolvendo biomarcadores destas desordens, particularmente biomarcadores não invasivos capazes de prever, diagnosticar e monitorar as DRG.

De acordo com o Medical Subject Headings, um marcador genético é um traço genético fenotipicamente reconhecível que pode ser usado para identificar um locus genético, um grupo de ligação ou um evento de recombinação, enquanto os biomarcadores são parâmetros biológicos mensuráveis e quantificáveis que servem como índices para avaliações relacionadas à saúde e à fisiologia, como risco de doença, distúrbios psiquiátricos, exposição ambiental e seus efeitos, diagnóstico de doenças, estudos epidemiológicos, compreensão dos processos metabólicos, etc.

Uma vez que biomarcadores oferecerem a possibilidade de identificar e quantificar mediadores biológicos de forma não invasiva (sangue, saliva, amostras fecais), as pesquisas com biomarcadores para diagnóstico de DRG avançaram consideravelmente nas últimas décadas. Marcadores genéticos de DRG têm sido estudados principalmente para determinar a prevalência ou risco de DRG.

Até o momento, não foi realizada uma análise da evolução histórica dos estudos sobre MBG-DRG, de modo a identificar as áreas mais estudadas, o conjunto de informações e resultados já produzidos ao longo de décadas de estudo, bem como as temáticas que necessitam investigação adicional. A Cienciometria é uma ciência que quantifica o progresso científico como um todo, através de indicadores cienciométricos, centrando-se na mensuração da ciência por meio de técnicas matemáticas e estatísticas. Através de uma análise cienciométrica, é revelado o grau de conhecimento de determinadas áreas, em regiões e instituições específicas, em períodos de tempo selecionados, além da organização do conhecimento científico, seu amadurecimento e consolidação.

A avaliação dos conhecimentos acumulados é uma necessidade de qualquer área da pesquisa, pois permite a identificação de temáticas e áreas de maior destaque, pesquisadores e instituições mais produtivos, além dos maiores núcleos de pesquisa e suas redes de colaboração. Quando realizada de forma objetiva, utilizando técnicas quantitativas de avaliação da informação, a avaliação da propagação e fluxo do conhecimento científico permite direcionar pesquisadores e aplicadores do conhecimento, bem como um direcionamento mais assertivo dos investimentos, contribuindo para o progresso científico, a reconstrução do conhecimento e o direcionamento de novas investigações a partir de lacunas identificadas.

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi situar o estado-da-arte da produção científica sobre marcadores biológicos e genéticos de desordens

relacionadas ao glúten, além de avaliar sua distribuição e o progresso científico neste campo de estudo, identificando tendências e lacunas nesta área do conhecimento.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi situar o estado-da-arte da produção científica sobre marcadores biológicos e genéticos de desordens relacionadas ao glúten, além de avaliar sua distribuição e o progresso científico neste campo de estudo, identificando tendências e lacunas nesta área do conhecimento.

1.1.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- Situar o estado-da-arte da produção científica mundial sobre marcadores biológicos e genéticos de desordens relacionadas ao glúten (MBG-DRG)
- Quantificar e avaliar a distribuição da produção científica mundial sobre MBG-DRG, segundo a categoria da ciência, tipos de documento, ano de publicação, países, autores, afiliações, idiomas, áreas de pesquisa, agências de fomento, editoras e periódicos
- Identificar os países e instituições que exercem maior influência na pesquisa científica sobre MBG-DRG, os principais grupos de pesquisa e suas respectivas áreas de estudo
- Identificar o impacto, a evolução de citações e de publicações sobre MBG-DRG
- Identificar a formação de redes de pesquisa entre países e instituições, bem como sua evolução temporal
- Identificar os assuntos de maior relevância relacionados a MBG-DRG, além de avaliar sua evolução no meio científico ao longo do tempo
- Identificar tendências do conhecimento relacionadas a MBG-DRG
- Identificar lacunas do conhecimento relacionadas a MBG-DRG

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Desordens relacionadas ao glúten

O glúten é um conjunto de proteínas de reserva encontradas no endosperma de cereais como trigo, centeio, aveia e cevada, e usadas para nutrir as sementes durante a germinação. As proteínas do glúten são divididas em duas categorias de acordo com sua solubilidade ao álcool: gliadinas (solúveis) e glúteninas (insolúveis). Ambas as frações contêm uma grande quantidade de prolina e glutamina, que torna a estrutura proteica do glúten resistente às proteases digestivas e lhe confere uma capacidade de desencadear respostas imunes em indivíduos geneticamente susceptíveis. Essas quantidades de aminoácidos e o perfil de proteínas do glúten podem variar com a espécie e as condições ambientais e vem sendo alteradas ao longo dos anos (ASRI; ROSTAMI-NEJAD; ANDERSON; ROSTAMI, 2021; BIESIEKIERSKI, J.R., 2017; WIESER, 2007a).

Base da alimentação humana, uma vez que é o segundo cereal mais produzido no mundo, o trigo é a principal fonte de glúten na alimentação. Os grãos de trigo são ricos em carboidratos (70%) e seu conteúdo de proteínas varia entre 10 a 12%, em que o glúten corresponde a 75 a 80% dessa fração (PRONIN; BÖRNER; WEBER; SCHERF, 2020). A cultura ocupa 20% de toda a área cultivada no mundo, com volume estimado em 791 milhões de toneladas. No Brasil, 16° produtor mundial, a produção de trigo atingiu 6,2 milhões de toneladas em 2020. Porém, essa quantidade produzida é suficiente para abastecer apenas 54% do consumo nacional, sendo a maior parte da produção (87%) concentrada na região Sul. Segundo dados disponibilizados pela Associação Brasileira da Indústria do Trigo (Abitrigo), houve crescimento mundial de 6,6% no consumo de trigo entre 2017 e junho de 2022 e, ao final desse período, o consumo de trigo no Brasil atingiu seu recorde, que correspondeu a 12,5 milhões de toneladas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DO TRIGO., 2022). O consumo médio de trigo do brasileiro está em torno de 40 a 60 Kg por ano, o que representa mais que o dobro dos últimos 40 anos (Mercado gluten free visa novo crescimento, 2019).

Nas últimas décadas, tem crescido a prevalência das desordens relacionadas ao glúten (DRG), que consistem em um conjunto de distúrbios heterogêneos com manifestações intestinais e ou extraintestinais específicas causadas pela ingestão

de glúten, e que apresentam melhora após sua exclusão da dieta. Estudos sugerem que esse aumento pode estar associado ao aumento no consumo mundial de trigo e seus produtos derivados, bem como ao aumento do teor de glúten em variedades de trigo visando melhoria das suas funcionalidades, resistência, rendimento e valor nutritivo (SHEWRY, 2018a; SOARES, 2018).

Por outro lado, evidências sugerem que as alterações na composição proteica do trigo ao longo dos anos podem ter contribuído mais para seu potencial imunoestimulatório que o seu teor proteico. Em um estudo com 60 cultivares alemãs de trigo de inverno registradas pela primeira vez entre 1891 e 2010, cultivadas por três anos, foi observada uma tendência decrescente nos teores de proteína e gliadina e um aumento nos teores de glutenina, embora os teores de albumina e globulina tenham permanecido inalterados. Neste estudo, foi observado que o ano-safra apresentou efeito mais significativo na composição proteica que o tipo de cultivar, o que pode sugerir que o potencial imunoestimulatório do trigo possa não estar relacionado apenas ao teor proteico, mas também à sua composição de proteínas (PRONIN; BÖRNER; WEBER; SCHERF, 2020). Além disso, a alteração nas tecnologias de fabricação dos produtos alimentícios, como a substituição de fermento natural, tem contribuído para reduzir a degradação de peptídeos imunodominantes de glúten, podendo ser um fator somativo para o aumento da prevalência das DRG (TARAGHIKHAH, 2020). O desenvolvimento de testes mais sensíveis e específicos para diagnóstico das DRG, além de métodos mais precisos também tem contribuído para o aumento do número de indivíduos diagnosticados.

Em razão da maior divulgação acerca da possibilidade de enfermidades associadas à ingestão de glúten, a exclusão do glúten da dieta ou a redução no consumo de produtos contendo glúten e trigo por indivíduos saudáveis tem se tornado uma tendência mundial, sem que não haja prescrição médica ou indicação dessa prática por um profissional de saúde. Portanto, a identificação de sintomas similares àqueles apresentados nas DRG tem estimulado a adesão a dietas sem glúten, que a princípio, consiste no tratamento mais eficaz das DRG.

Nos Estados Unidos, parte da população tem limitado a ingestão destas proteínas, ainda que apenas uma minoria tenha sido diagnosticada com algum tipo de DRG. Essa tendência também tem sido observada no Brasil e está principalmente associada ao maior interesse da população por uma alimentação natural e pelo consumo de produtos mais saudáveis. Segundo dados levantados

pela Consultoria Internacional Euromonitor (CIE), o Brasil é o quarto colocado em consumo de alimentos saudáveis e estima-se que o setor de alimentos sem glúten apresente uma expansão de 35% a 40% até 2022 (Consultoria Internacional Euromonitor, 2022; Consultoria Internacional Euromonitor, 2022). Nos EUA, o mercado de produtos *glúten-free* tem movimentado mais de 10 bilhões de dólares por ano (Mercado gluten free visa novo crescimento, 2019).

Até 1980, a classificação das DRG se restringia à doença celíaca (DC) e à dermatite herpetiforme (DH), patogêneses bem documentadas. A crescente complexidade clínica das DRG resultou em uma nova classificação em cinco grupos heterogêneos: DC, DH, ataxia do glúten (AG), alergia ao glúten (AG) e sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC), sendo as três primeiras de etiologia autoimune, a quarta uma condição alérgica e, a última, uma doença sem etiologia alérgica ou autoimune (CABANILLAS, B., 2020). Todos esses distúrbios se caracterizam por sintomas intestinais e extraintestinais desencadeados principalmente pela ingestão de glúten. Eles apresentam sobreposição de sintomas clínicos, embora apresentem respostas patofisiológicas ao glúten distintas (TARAGHIKHAH, 2020). Entre as DRG, a DC e a DH são as patogêneses mais compreendidas, e a primeira a mais estudada.

A prevalência global das DRG tem sido estimada em 5% (BASCUÑÁN GAMBOA; RONCORONI; BRANCHI; DONEDA *et al.*, 2018). Até as últimas décadas, CD e outras DRG eram consideradas patogêneses quase exclusivas de países europeus. Avanços científicos e tecnológicos no desenvolvimento de testes mais específicos e sensíveis resultaram no aumento do número de diagnósticos de DRG, o que levou ao reconhecimento dessas desordens como um problema mundial de saúde pública.

No Brasil, estima-se que a prevalência da DC, assim como as demais DRG, esteja também subestimada. Essa diferença está relacionada à menor triagem realizada no país para a identificação de indivíduos de alto risco, bem como à sobreposição dos sintomas a apresentações clínicas infecciosas e relacionadas à desnutrição.

Diante da prevalência global e do provável subdiagnóstico das DRG em várias regiões, é fundamental que seja identificada a população de risco, de modo a prevenir o desenvolvimento dessas desordens e suas complicações.

Em geral, o diagnóstico das DRG é realizado pela combinação de testes sorológicos, sintomas clínicos e avaliação histopatológica. Entretanto, a variedade e sobreposição de manifestações clínicas típicas e atípicas das DRG tem dificultado o diagnóstico. Além disso, a DC apresenta distribuição global entre a população e não em um grupo específico de maior incidência. Em apresentações clínicas assintomáticas e das formas oligo, principalmente em pacientes pediátricos, o diagnóstico permanece ainda mais desafiador.

Diante das dificuldades e limitações das técnicas diagnósticas atuais, nas últimas décadas, as pesquisas visando à identificação e seleção de biomarcadores destes distúrbios tem aumentado. Em se tratando das DRG, o estudo de marcadores biológicos e genéticos vem sendo direcionado preferencialmente para melhor compreensão a nível molecular, diagnóstico, monitoramento e tratamento dessas desordens, o que tem contribuído para diferenciação destas patologias, seleção de terapias-alvo, redução do uso de medicamentos tradicionais e exposição à toxicidade, além da redução do uso de métodos invasivos.

Segundo o grupo de trabalho sobre Biomarcadores da FDA-NIH (FAO., 2016), um biomarcador consiste em uma característica definida que é medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas. Características moleculares, histológicas, radiográficas ou fisiológicas são tipos de biomarcadores. Além disso, um biomarcador não é uma avaliação de como um paciente se sente, funciona ou sobrevive (FAO, 2016; MANZANARES; SALA; GUTIÉRREZ; RUEDA, 2021).

Biomarcadores ou marcadores biológicos são entidades que podem ser medidas experimentalmente e indicam a ocorrência de uma determinada função normal ou patológica de um organismo e podem auxiliar como indicadores de um estado particular da doença. Podem ser fisiológicos (funções de órgãos), físicos (alterações características em estruturas biológicas), histológicos (alterações histológicas em tecidos obtidos por biópsia) e anatômicos. Podem também ser representados por células específicas, moléculas, genes, enzimas e hormônios (STRIMBU, 2010).

Na prática clínica, são usados para o diagnóstico ou para identificar riscos de ocorrência de uma doença. Podem ser utilizados também para estratificar doentes, identificar a gravidade ou progressão de uma determinada doença associada, além

de prever um prognóstico ou monitorizar um determinado tratamento para que seja menos provável que alguns efeitos secundários ocorram.

De acordo com a classificação de biomarcadores do FDA-NIH Biomarker Working Group, os biomarcadores podem ser classificados em sete categorias, com base em sua principal aplicação clínica: a) biomarcadores de diagnóstico (para detectar ou confirmar ou não a presença de uma doença ou condição); b) de monitoramento (usados para monitorar a resposta clínica a uma intervenção e a extensão da condição); c) farmacodinâmico/resposta (marcadores de uma determinada resposta farmacológica ou intervenção clínica); d) preditivo (marcadores probabilísticos do desenvolvimento de um evento clínico); e) prognóstico (marcadores probabilísticos de recorrência ou progresso da condição como mutações específicas); f) segurança (marcadores que predizem eventos adversos tóxicos induzidos pela exposição a um agente) e; g) suscetibilidade/risco (marcadores que medem o risco de um indivíduo sem sintomas clínicos desenvolver a doença ou condição)(FAO, 2016).

Marcadores genéticos de DRG têm sido estudados principalmente para determinar a prevalência ou risco de uma DRG. De acordo com o Medical Subject Headings, um marcador genético é um traço genético fenotipicamente reconhecível que pode ser usado para identificar um locus genético, um grupo de ligação ou um evento de recombinação, enquanto os biomarcadores são parâmetros biológicos mensuráveis e quantificáveis (por exemplo, concentração de enzima específica, concentração de hormônio específico, distribuição de fenótipo de gene específico em uma população, presença de substâncias biológicas) que servem como índices para avaliações relacionadas à saúde e à fisiologia, como o risco de doença, distúrbios psiquiátricos, exposição ambiental e seus efeitos, diagnóstico de doenças, estudos epidemiológicos, compreensão dos processos metabólicos, etc.

2.1.1. Doença celíaca

A doença celíaca (DC) é uma enfermidade autoimune crônica caracterizada pela intolerância permanente ao glúten, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos. Nesta doença, o consumo de glúten promove lesões na mucosa do intestino delgado, atrofia total ou parcial das vilosidades intestinais e má absorção de nutrientes (LEONARD; SAPONE; CATASSI; FASANO, 2017).

Embora bastante estudada, a patogênese da DC não está completamente compreendida e envolve fatores genéticos, ambientais e imunológicos. A DC caracteriza-se pela manifestação combinada de manifestações intestinais e extraintestinais como inchaço, desconforto abdominal e fadiga, que regredem à medida que o glúten é removido da dieta. Além disso, pode ser assintomática (DOMSA; BERINDAN-NEAGOE; PARA; MUNTEANU *et al.*, 2020b).

A DC pode surgir em qualquer idade após a introdução do glúten na dieta (SILANO; AGOSTONI; GUANDALINI, 2010). Em crianças abaixo de dois anos, sintomas gastrointestinais como diarreia, ganho de peso insuficiente, crescimento abaixo do esperado para a idade, desnutrição e anemia por deficiência de ferro são os sintomas mais comuns, enquanto em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, os sintomas são, na maioria das vezes, inespecíficos e atípicos. As variações nos sintomas clínicos estão associadas a múltiplas causas incluindo fatores imunológicos, duração e extensão da doença, idade em que ocorreu a introdução do glúten na dieta e a manifestação da doença, sexo, histórico familiar e grau de inflamação da mucosa do intestino, infecções, fatores genéticos, dentre outros pouco compreendidos (PARZANESE; QEHAAJ; PATRINICOLA; ARALICA *et al.*, 2017).

O diagnóstico de DC requer uma combinação de avaliação clínica, sorológica e histopatológica. Quando não diagnosticada e tratada, a DC pode resultar em problemas mais graves como câncer, anemia ferropriva, osteoporose de início precoce e infertilidade (KASWALA; VEERARAGHAVAN; KELLY; LEFFLER, 2015).

Não há um tratamento clínico medicamentoso específico para a DC, sendo a exclusão do glúten da dieta a única forma de intervenção. Quando reintroduzido, reflete em piora clínica e histopatológica.

A prevalência mundial da DC é de aproximadamente 1% a 2%. Em crianças, as estimativas variam entre 0,3% e 2,9%. Na América Latina, está em torno de 0,46% a 0,64%, frequência similar àquela encontrada em países como o Brasil (KOTZE, 2009; PARRA-MEDINA; MOLANO-GONZALEZ; ROJAS-VILLARRAGA; AGMON-LEVIN *et al.*, 2015). Segundo informações da Fenacelbra (Federação Nacional das Associações de Celíacos do Brasil), em 2019, foram contabilizadas aproximadamente dois milhões de pessoas com DC no Brasil e estima-se que este cenário esteja subestimado.

A suscetibilidade genética da DC está bem estabelecida e tem relação com a expressão dos haplótipos DQ2 e DQ8 do complexo de histocompatibilidade principal, presentes na superfície de células apresentadoras de antígenos leucocitários humanos (HLA – Human Leukocyte Antigen). A maioria dos celíacos (90 a 95%) herda a codificação de alelos HLA – DQ2, enquanto a maioria dos demais (5-10%) possui o HLA – DQ8 ou outros marcadores descritos mais recentemente. HLA-DQ2 e HLA-DQ8 são os fatores de risco genéticos mais importantes para a doença celíaca e a ausência de ambos nos pacientes torna o diagnóstico de DC improvável, embora a presença dos mesmos não seja o único fator necessário para determinar a doença. Logo, a DC é mais comum em pacientes com histórico familiar de DC (parentes de primeiro grau), mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais (CABANILLAS, B., 2020; RAMIREZ-SANCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020).

Ainda que a associação entre HLA-DQ2 e HLA-DQ8 e a DC esteja bastante consolidada, a DC resulta da combinação de efeitos de produtos de diferentes genes, incluindo outros genes HLA e não-HLA, que também são importantes no desenvolvimento da doença. Indivíduos celíacos em potencial geralmente apresentam anticorpos anti-transglutaminase positivos, haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, mas nenhum dano na mucosa do intestino delgado. Apenas alguns desse grupo apresentam lesão intestinal. Diante disso, é crescente a busca por regiões do código genético que estejam relacionadas à doença e que possam confirmar, de forma precisa, o seu diagnóstico. Até o momento, mais de 40 genes foram associados a DC, mas não se sabe como essas vias transformam um indivíduo geneticamente predisposto em uma pessoa afetada. Portanto, pesquisas recentes voltadas à descoberta de novas variantes têm comparado genomas de pacientes celíacos com indivíduos normais, além de investigar possíveis associações entre as variantes e os fenótipos da DC (RAMÍREZ-SÁNCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020; RODRÍGUEZ-MARTÍN; VAQUERO; VIVAS, 2020)

A interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais explica o amplo espectro de alterações clínicas, histológicas e sorológicas observadas nos diferentes estágios de desenvolvimento da DC, ressaltando a natureza poligênica da mesma. Múltiplos mecanismos efetores são responsáveis pela sua expressão, já que a lesão intestinal é imunologicamente mediada. Esses aspectos podem estar diretamente envolvidos na diversidade de expressão da DC tanto entre indivíduos

não relacionados quanto dentro de uma mesma família. A heterogeneidade clínica, histológica e imunológica, além da concomitância ou não com outras doenças autoimunes, observada tanto nos pacientes como nos familiares de celíacos, reforça tais observações e ressalta a força da influência genética na doença, o que tem estimulado estudos envolvendo marcadores moleculares (UTIYAMA, 2004). Por ser uma doença multifatorial que envolve fatores genéticos, ambientais e imunológicos, é crescente o interesse na descoberta de marcadores específicos para essa patogênese (DOMSA; BERINDAN-NEAGOE; PARA; MUNTEANU *et al.*, 2020a).

Observa-se prevalência aumentada da DC em portadores de doenças autoimunes como o diabetes mellitus tipo 1, tireoidite de Hashimoto, hepatite autoimune, além de doenças com alteração cromossômica (síndromes de Down, Williams e Turner) e a deficiência seletiva de IgA. Distúrbios neurológicos como ataxia e epilepsia e a síndrome do intestino irritável também podem estar associadas à DC (CAJA; MAKI; KAUKINEN; LINDFORS, 2011).

Embora esteja padronizado e consolidado clinicamente, o diagnóstico da DC não é simples e deve ser considerado quando os pacientes apresentam sintomas intestinais ou extraintestinais como inchaço e fadiga. Portanto, é indicado que pacientes com quadro clínico realizem testes sorológicos, os quais podem identificar vários anticorpos como anti-transglutaminase tecidual (Anti-tTG), antiendomísio (EMA) e anti-peptídeos de gliadina deamidados (Anti-DGP), imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina G (IgG), sendo os anticorpos Anti-tTG os marcadores sorológicos mais comuns para diagnóstico da DC, com 96-98% sensibilidade e 88-100% de especificidade (ADRIAANSE; LEFFLER, 2015; KASWALA; VEERARAGHAVAN; KELLY; LEFFLER, 2015; RUBIO-TAPIA; HILL; KELLY; CALDERWOOD *et al.*, 2013). O teste sorológico recomendado para a detecção de DC é o tTG-IgA e valores acima de 5 vezes o limite superior da faixa normal sugerem o diagnóstico de DC. Em caso de deficiência de IgA, condição comum a 2-3% dos celíacos, testes baseados em anticorpos IgG (IgG-tTG e/ou IgG-DGP) devem ser usados (ROSTOM; DUBÉ; CRANNEY; SALOOJEE *et al.*, 2005). Os testes baseados em anticorpos IgA-EMA podem ser usados como testes sorológicos adicionais e confirmatórios para o diagnóstico inicial de doença celíaca, em conjunto com a medição de anticorpos anti-tTG. Um teste de anticorpos seguido por avaliação histopatológica do intestino delgado por biópsia é o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo de DC (ABDULKARIM; MURRAY, 2003).

A biópsia deve apresentar *scalloping*, vilosidade, achatamento e fissuração das pregas mucosas do intestino delgado (MCCARTY; O'BRIEN; GREMIDA; LING *et al.*, 1992). As alterações patológicas clássicas da DC são classificadas segundo a Classificação de Marsh, que considera a extensão do aumento de linfócitos intraepiteliais, hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades intestinais.

Embora o diagnóstico de DC venha sendo realizado com a base na avaliação de biomarcadores sorológicos, moleculares e histopatológicos, atualmente existem inúmeras limitações em se tratando dos marcadores biológicos e genéticos de DRG usados atualmente. Os testes sorológicos mais usados atualmente podem dar falso positivo ou falso negativo em pacientes deficientes em IgA ou dar falso falso positivo em pacientes com outras comorbidades como doenças (auto)imunes. Além disso, IgA só aparece na circulação após atrofia vilositária, o que justificaria a necessidade de outro marcador capaz de diagnosticar precocemente a DC a fim de evitar danos intestinais severos e malignidades futuras (RAMÍREZ-SÁNCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020; RODRÍGUEZ-MARTÍN; VAQUERO; VIVAS, 2020).

2.1.2. Dermatite Herpetiforme

Assim com a DC, a Dermatite Herpetiforme (DH) é também uma condição autoimune e apresenta sintomas gastrointestinais similares. Além desses, geralmente apresenta como sintomas extraintestinais a erupção cutânea. Consiste em uma enfermidade papulovesicular, crônica, rara, caracterizada por uma erupção prurítica intensa, consistindo de várias combinações de lesões bolhosas, vesiculares, papulares, eritematosas ou simétricas. A doença é fortemente associada com a presença de antígenos HLA-B8 e HLA-DR3 (ANTIGA; MAGLIE; QUINTARELLI; VERDELLI *et al.*, 2019; KARPATI, 2012).

Embora a prevalência de DC tenha aumentado nas últimas décadas, a DH parece mostrar uma tendência oposta (SALMI, 2019).

Por ser uma manifestação cutânea específica da DC caracterizada por depósitos insolúveis de imunoglobulina A (IgA) na derme papilar, a DH geralmente é diagnosticada em pacientes com sintomas clínicos e/ou histopatológicos indicativos de DC por imunofluorescência direta de biópsias de pele, padrão-ouro para identificação de depósitos granulares de IgA, juntamente com sorologia positiva. Os

anticorpos antitransglutaminase epidérmica (anti-eTG), presentes em cerca de 50% dos pacientes adultos com DC, têm sido utilizados em sorologia diagnóstica primária, enquanto o autoanticorpo antitransglutaminase tecidual (anti-TG2-IgA ou anti-tTG-IgA), anticorpos anti-endomísio (anti-EmA-IgA) e outros podem ser usados para apoiar o diagnóstico. Uma dieta isenta de glúten é o tratamento indicado para todos os pacientes com DH (NGUYEN; KIM, 2021; REUNALA; HERVONEN; SALMI, 2021).

Recentemente, o uso do marcador sorológico anti-transglutaminase 3 (anti-TG3) tem sido estudado, porém sua prevalência em pacientes com DH é controversa e ainda mal compreendida (NGUYEN; KIM, 2021; REUNALA; HERVONEN; SALMI, 2021; SALMI, 2019).

2.1.3. Ataxia do glúten

A ataxia do glúten (AG) é uma condição causada pela reação à proteína do glúten e caracteriza-se pela dificuldade à marcha, disartria e perda de equilíbrio e coordenação. Sintomas gastrointestinais comuns na DC e SGNC, como diarreia, distensão abdominal, vômito e náuseas, são raramente encontrados na ataxia (HADJIVASSILIOU; SANDERS; AESCHLIMANN, 2015; HADJIVASSILIOU; SANDERS; WOODROOFE; WILLIAMSON *et al.*, 2008).

Ataxia de glúten é uma rara manifestação neurológica imunomediada causada pela ingestão de glúten. O alvo primário no sistema nervoso é a transglutaminase tecidual 2 (tTG2) do eixo intestinal, embora a transglutaminase tecidual 6 (tTG6) também possa ser um antígeno causador (HADJIVASSILIOU; SANDERS; AESCHLIMANN, 2015; OSMAN; UMAR; MUHAMMAD; NIKFEKR *et al.*, 2021).

No geral, há uma grande variação na prevalência de evidências sorológicas em ataxias, como na AG, que tem uma prevalência de 15% entre todas as ataxias disponíveis. Anticorpos anti-TG2 são encontrados em até 40% dos pacientes com AG, geralmente naqueles com enteropatia. Os anticorpos anti-TG6 parecem ser um possível marcador mais específico da AG; recentemente, foi encontrado em 73% dos pacientes com ataxia e anticorpos antigliadina (AGA) positivos; além disso, a adesão à DSG resultou em redução dos anticorpos TG6 e TG2. Por outro lado, anticorpos TG6 foram encontrados apenas em 32% dos pacientes com testes

negativos para outros marcadores sorológicos de DRG, o que torna o diagnóstico um desafio (HADJIVASSILIOU; SANDERS; AESCHLIMANN, 2015; OSMAN; UMAR; MUHAMMAD; NIKFEKR *et al.*, 2021).

Devido a essa grande variação na prevalência de evidências sorológicas ou mesmo em sua ausência, a avaliação da presença de atrofia cerebelar, geralmente presente em até 60% dos pacientes com AG, tem sido realizada com maior frequência para diagnóstico de AG por meio de ressonância magnética (RM) e espectroscopia (MRS)(HADJIVASSILIOU; SANDERS; AESCHLIMANN, 2015), que foi o foco do estudo de Rawat *et al.* (2022)(RAWAT; TYAGI; SINGH; DAS *et al.*, 2022). Este estudo elegível mostrou atrofia cerebelar em todos os pacientes com AG (com idades entre 40-60 anos), sem doenças neurológicas/psiquiátricas e sem histórico médico ou familiar de ataxia e com fraca evidência sorológica para DRG (66,6% IgA anti-AGA positivo e 16,6% anti-TG6 e anti-tTG2 positivos). Além disso, este estudo foi o primeiro a mostrar atrofia cerebral em pacientes com AG, sugerindo que sentidos e movimentos alterados em pacientes com AG podem estar relacionados à redução do volume cerebral. Além disso, foi observada uma correlação significativa ($r = 0,9$, $p = <0,05$) entre a concentração de importantes neuroquímicos e as alterações volumétricas cerebrais.

2.1.4. Alergia ao trigo

A alergia ao trigo (AT) é uma reação imunológica à ingestão de trigo que pode apresentar mais de 20 diferentes alérgenos, sendo a glutenina e a gliadina do glúten os mais importantes. A alergia ao trigo (AT) é uma DRG pouco investigada, principalmente em adultos. Os dados epidemiológicos são escassos, com prevalência estimada em 0,3-0,5% em crianças e, em menor frequência em adultos. Ela pode ser mediada ou não pela imunoglobulina E (VENTER; MASLIN; ARSHAD; PATIL *et al.*, 2016).

A AT mediada por imunoglobulina E (IgE) é uma alergia alimentar clássica, uma hipersensibilidade mediada pela imunoglobulina E após a ingestão de trigo, com produção de anticorpos às imunoglobulinas. É caracterizada pela produção de anticorpos IgE específicos do trigo por linfócitos B ou inflamação celular crônica (Th2) causada pela ativação de linfócitos T auxiliares (T helper) tipo 2. Seus sintomas geralmente ocorrem de forma imediata, após 1 ou 3 horas após o contato

com o alérgeno. Normalmente acomete mais crianças (0,2 a 1,0% de prevalência) e é superada até a idade de 12 anos. A AT é comumente identificada por histórico de alergia e pela presença de anticorpos IgE específicos do trigo após teste de provocação oral, embora sua prevalência seja de 50%. A alergia ao trigo mediada por IgE pode ser de origem alimentar ou respiratória. Sintomas típicos de alergia alimentar incluem urticária, angiodema, anafilaxia e anafilaxia dependente de trigo induzida por exercício (WDEIA). A alergia respiratória inclui a rinite do padeiro e a asma do padeiro, com sintomas típicos de rinite, eczemas e sibilos causados pela atividade dos anticorpos IgE contra o glúten e outras proteínas presentes no trigo. Sintomas intestinais transitórios como náusea e inchaço podem estar presentes (BONINI; RUFFILLI, 1997; CABANILLAS, B., 2020; PIETZAK, 2012; POURPAK; MANSOURI; MESDAGHI; KAZEMNEJAD *et al.*, 2004; SATO; YANAGIDA; EBISAWA, 2018).

Estudos mostram que a alergia ao trigo pode não estar relacionada à DC. Após identificar características clínicas e sorológicas associadas à DC e AT em 2.965 pacientes, Spoerl *et al.* (2018) concluíram que a AT não parece estar associada à DC, uma vez que os valores de IgE específica do trigo e IgA-tTG foram negativamente correlacionados em alguns pacientes com suspeita de AT (SPOERL; BASTID; RAMADAN; FROSSARD *et al.*, 2019). Normalmente, AT mediada por IgE é diagnosticada com base na história clínica, testes cutâneos e níveis de IgE anti-trigo (SCIBILIA; CARLO; LAURA; MIRONE *et al.*, 2019; SPOERL; BASTID; RAMADAN; FROSSARD *et al.*, 2019). No entanto, ainda que a IgE tenha sido usada como biomarcador de AT, ela não é encontrada em todos os pacientes com AT e pode estar presente em apenas 50% deles (SPOERL; BASTID; RAMADAN; FROSSARD *et al.*, 2019).

A AT não mediada por imunoglobulina E (IgE) é caracterizada por infiltração crônica eosinofílica e linfocítica (Th2) do trato gastrointestinal, podendo resultar na esofagite eosinofílica e gastrite eosinofílica. O diagnóstico é realizado por endoscopia digestiva e biópsia (CIANFERONI, A., 2016).

2.1.5. Sensibilidade ao glúten não celíaca

A sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC) é uma reação imunológica ao glúten (principal gatilho) e, provavelmente, a outros componentes do trigo, que

levam a manifestações intestinais e extraintestinais. Não é uma alergia e nem uma doença autoimune, mas responde à dieta sem glúten. A etiologia desta desordem não está ainda completamente elucidada. A patogênese da SGNC é completamente diferente da DC. Sua prevalência é desconhecida, porém estima-se que seja superior à da DC, e esteja presente em 0,5 a 13% da população mundial (CARDENAS-TORRES; CABRERA-CHAVEZ; FIGUEROA-SALCIDO; ONTIVEROS, 2021).

A SGNC pode causar uma ampla variedade de sintomas intestinais e extraintestinais relacionados à ingestão de glúten, como dor adnominal, perda de peso, dor de cabeça, dor muscular, fadiga, mal-estar, dor abdominal, diarreia, ulceração oral recorrente e depressão. Muitos sintomas se sobrepõem àqueles encontrados na DC e na síndrome do intestino irritável. Ao contrário da DC, que tem o glúten como causa primária, o desenvolvimento de SGNC tem causa desconhecida e pode não estar apenas relacionada à ingestão de glúten, mas também a outros componentes do trigo. A SGNC tem sido relacionada também à ingestão de FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), que consistem de carboidratos fermentáveis de cadeia curta que não são completamente digeridos e absorvidos no intestino delgado e, por isso, são propensos a absorver água e a fermentar no cólon, produzindo gases e causando disbiose intestinal. No trigo, os frutanos são os compostos mais estudados. Um segundo grupo de componentes se refere a um grupo de proteínas inibitórias altamente similares (isoformas) conhecidas como inibidores da alfa-amilase e tripsina (ATIs, alpha-amylase/trypsin inhibitors) do trigo, as quais podem atuar tanto diretamente, em receptores pró-inflamatórios específicos, ou indiretamente, prejudicando a atividade de enzimas digestivas e, conseqüentemente, a digestão de nutrientes degradados pelas enzimas alfa-amilase (envolvida na degradação do amido) e tripsina (envolvida na degradação de proteínas). Aglutininas do gérmen de trigo (WGA, Wheat germ agglutinin), proteínas (lecitinas) de ligação a carboidratos, também tem sido associadas a danos no revestimento intestinal, estados de inflamação sistêmica crônica e disbiose intestinal (BARBARO; CREMON; WRONA; FUSCHI *et al.*, 2020; CATASSI, 2015; CATASSI; ELLI; BONAZ; BOUMA *et al.*, 2015).

Até o momento, nenhum biomarcador específico foi validado e não existe testes específicos para diagnosticar a SGNC (BRUSCA, 2015). Embora os

haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 sejam encontrados em aproximadamente 50% dos pacientes com NCGS, a tipagem HLA não pode ser usada para o diagnóstico de SGNC. Além disso, embora alguns anticorpos, como anticorpos IgG antigliadina, possam ser prevalentes em pacientes com SGNC, eles não são específicos. Seu diagnóstico é realizado com base na exclusão de DC e AT, seguido de teste de provocação oral duplo-cego controlado com placebo. Por isso, recentemente, muitos estudos têm sido desenvolvidos para identificar biomarcadores confiáveis que possam ajudar a estabelecer um processo claro para o diagnóstico definitivo de indivíduos com suspeita de SGNC (RAMIREZ-SANCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020; REJ; AZIZ; SANDERS, 2020; RODRÍGUEZ-MARTÍN; VAQUERO; VIVAS, 2020).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Uma análise cientiométrica foi adotada para quantificar as evidências atuais sobre marcadores biológicos e genéticos de desordens relacionados ao glúten (MBG-DRG), que incluem doença celíaca (DC), dermatite herpetiforme (DH), ataxia de glúten (AG), alergia ao trigo (AT) e sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC).

A seleção da literatura científica envolvendo MBG-DRG foi conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA 2020 (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (PAGE; MCKENZIE; BOSSYT; BOUTRON *et al.*, 2020).

Os artigos científicos publicados entre 1945 e 9 de outubro de 2022 (data da busca) foram pesquisados na coleção principal da base de dados Web of Science (WoS). A literatura científica publicada em outras bases de dados não foi considerada.

Como o termo “biomarcadores” inclui uma variedade de significados, as palavras-chave utilizadas na busca avançada foram descritores de “biomarcadores” encontrados nos sites dos Descritores em Ciências da Saúde/ Medical Subject Headings (DeCS/MeSH), desenvolvido pela BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), um centro especializado da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), a partir do MeSH da U.S. National Library of Medicine (NLM).

A busca avançada foi realizada por tópicos (título, resumo e palavras-chave) usando diferentes combinações de palavras-chave e scripts booleanos. Após inúmeras tentativas de combinações do vocabulário controlado, o algoritmo mais completo foi utilizado para seleção dos trabalhos científicos, conforme a seguir: $TS = ((\textit{“glúten disorder” or “glúten related disorder” or “c$eliac disease” or “c$eliac sprue” or “Glúten sensitive enteropath” or “glúten enteropath” or “nontropical sprue” or sprue or “wheat allerg” or “glúten allerg” or “glúten ataxia” or “Triticum allerg” or “dermatitis herpetiformis” or “non c$eliac glúten sensitivit” or “glúten *sensitivit” or “wheat *sensitivit” or “non c$eliac glúten intolerance”}) AND (biomarker* or “biologic* marker*” or “immun* marker*” or “serum marker*” or “serologic* marker*” or “histo* marker*” or “clinical marker*” or “biochemical marker*” or “laboratory marker*” or “surrogate marker*” or “viral marker*” or “surrogate endpoint*” or “surrogate end$

*point**” or “*surrogate marker**” or “*molecular biomarker**” or “*genetic* marker**” or “*chromosome marker**” or “*DNA marker**”).

A busca foi realizada sem nenhum filtro ou limite. Acesso antecipado, resumos de eventos científicos, material editorial, correções, notícias, cartas, notas, artigos de conferências e artigos de revisão foram excluídos. Somente artigos científicos foram incluídos. Não foram impostas restrições de data de publicação ou geográficas. Em seguida, as duplicatas foram removidas manualmente e utilizando o Endnote.

A etapa seguinte (refinamento) incluiu a triagem dos artigos científicos com base em seu alinhamento com o assunto proposto e os artigos fora do escopo foram removidos. Foram elegíveis para a análise cienciométrica os artigos que incluem biomarcadores de DRG como proteínas, enzimas, células, lipídeos, antígenos, genéticos, anticorpos, hormônios, entre outros. Biomarcadores de ingestão de glúten, comumente usados para monitorar a adesão à dieta sem glúten por pacientes com DRG, também foram incluídos. Por outro lado, estudos sem avaliação de MBG-DRG, estudos *in vitro*, estudos com cultura de células e estudos com animais, bem como *surveys*/questionários, não foram incluídos. Pesquisas de bioinformática e estudos sobre desenvolvimento e avaliação de desempenho de ensaios/testes/sensores para detecção ou quantificação de MBG-DRG também foram excluídos. Estudos sobre outros distúrbios gastrointestinais (DNRG), como colite ulcerativa, síndrome do intestino irritável e doença de Crohn não foram incluídos.

Os artigos elegíveis foram distribuídos manualmente em cinco subgrupos de DRG (DC, DH, AG, SGNC e AT), de acordo com a faixa etária dos pacientes (crianças/adolescentes, adultos, idosos), segundo o tipo de marcador (sorológico, histopatológico, genético, etc.) e segundo o tipo de doença ou condição abordada em pacientes com DRG. Essas doenças e condições foram representadas em uma figura de nuvens de palavras geradas pelo programa online gratuito Word Cloud (wordclouds.com), em que o tamanho da palavra é proporcional à frequência em que a doença foi abordada nos trabalhos.

Os resultados dos artigos elegíveis foram obtidos por meio da ferramenta “Analisar Resultados”, disponibilizada pelo WoS, que forneceu o número de publicações por categorias de ciência, citação, ano de publicação, países, autores, idiomas, editoras, periódicos, agências de fomento e áreas de pesquisa. Além disso,

o Relatório “Criar Citação” do WoS foi gerado para fornecer o índice H dos artigos elegíveis, além das citações.

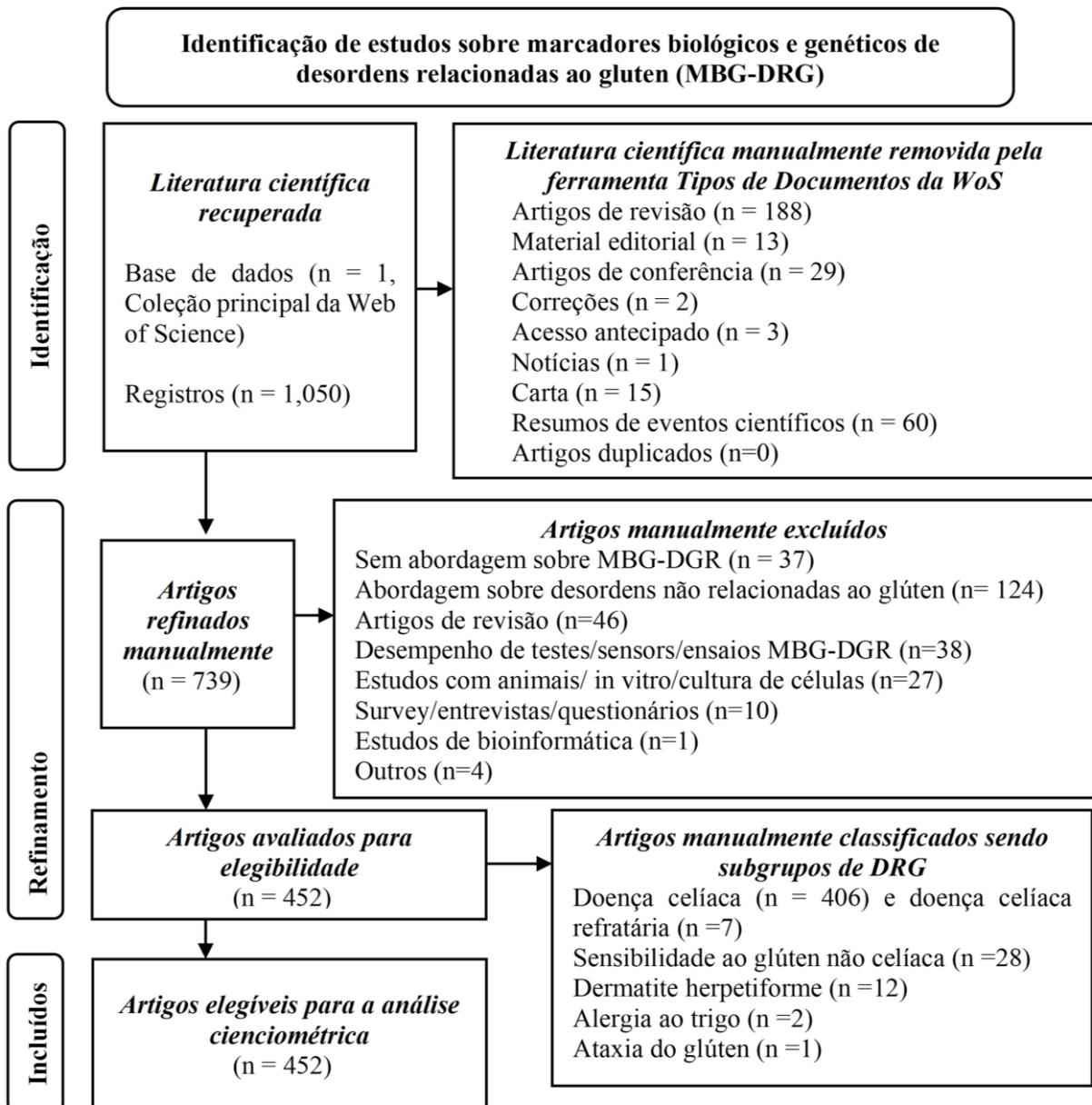
Os registros do WoS foram analisados no programa CiteSpace 6.1.R3 (64-bit) Advanced software (2022)(CHEN, 2006), utilizado para gerar infográficos relacionados à distribuição da produção científica e formação de redes de colaboração entre países e instituições, além de redes entre referências e palavras-chave. No Microsoft Excel, foram gerados gráficos referentes à relação entre os dados obtidos no WoS, através de análise descritiva.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Características da literatura científica elegível

A pesquisa avançada na coleção principal da WoS recuperou inicialmente 1.050 estudos científicos publicados até a data da busca (1945 a 9 de outubro de 2022). Não foram encontrados registros duplicados. Foram excluídos trabalhos científicos de acesso antecipado, resumos de eventos científicos, material editorial, correções, notícias, cartas, artigos de conferências e artigos de revisão, totalizando 311 documentos. Portanto, foram incluídos apenas artigos científicos, restando 739 registros. A etapa de triagem dos registros restantes (refinamento) foi realizada a partir do alinhamento dos artigos com o assunto proposto, sendo excluídos manualmente 287 estudos, totalizando 452 artigos elegíveis para análise cienciométrica (Figura 1).

Figura 1 - Seleção sistemática de estudos sobre MBG-DRG para a análise cientométrica, de acordo com o fluxograma PRISMA



Fonte: Autoria Própria (2022). Adaptado de Page et al. (2020)(PAGE; MCKENZIE; BOSSUYT; BOUTRON et al., 2021)

Os artigos elegíveis sobre MBG-DRG consistiram principalmente de estudos sobre a doença celíaca (91,3%). Sensibilidade ao glúten não celíaca, dermatite herpetiforme, alergia ao trigo e ataxia ao glúten corresponderam a 6,2%, 2,6%, 0,4% e 0,2%, respectivamente (Figura 1).

Esses resultados concordaram com as descobertas recentes sobre biomarcadores de DRG e eram esperados. Até agora, juntamente com marcadores

histopatológicos e genéticos, o suporte diagnóstico mais preciso envolvendo MBG ocorre em pacientes com DC (GANDINI; GEDEDZHA; DE MAAYER; BARROW *et al.*, 2021). Por outro lado, até o momento, nenhum biomarcador foi estabelecido para o diagnóstico preciso e para o monitoramento de outras DRG, embora muitos estudos tenham sido realizados com essa finalidade (CATASSI; ELLI; BONAZ; BOUMA *et al.*, 2015). No geral, MBG sozinhos não são suficientes para diagnosticar e monitorar DRG e a pesquisa sobre a descoberta de novos marcadores continua evoluindo.

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia autoimune crônica causada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis, estimando-se que afete, em média, 1% da população ocidental, embora sua prevalência esteja aumentando ao longo do tempo. A diversidade de sintomas histológicos, clínicos e imunológicos, bem como outras doenças associadas à DC, indica a natureza poligênica dessa DRG. Embora outros fatores ambientais desencadeiem a DC, o glúten é a principal causa, e sua exclusão da dieta induz a remissão da DC. As gliadinas do glúten de trigo ou compostos estruturalmente relacionados encontrados em gramíneas chamadas Triticeae são substratos para a enzima transglutaminase devido aos seus muitos locais de reação da gliadina. Quando antígenos ricos em glutamina são apresentados, eles estimulam a geração de células T e, assim, a autoimunidade da transglutaminase tecidual (tTG). A DC é caracterizada pelo aumento de linfócitos intraepiteliais, hipertrofia de criptas e atrofia das vilosidades intestinais, e presença de anticorpos antitransglutaminase tecidual, que são autoanticorpos (anticorpos que reagem contra autoantígenos) contra a enzima transglutaminase. Anticorpos para transglutaminase tecidual (anti-tTG ou anti-TG2) foram encontrados com mais frequência em certas doenças autoimunes, incluindo doença inflamatória intestinal, diabetes tipo 1, artrite e DC. Portanto, várias doenças autoimunes, incluindo diabetes tipo 1, são fatores de risco para DC, juntamente com história familiar, trissomia do cromossomo 21, síndrome de Turner e síndrome de Williams(CAJA; MAKI; KAUKINEN; LINDFORS, 2011).

A DC é uma condição crônica silenciosa ou de evolução lenta, e o subdiagnóstico ou o longo atraso no diagnóstico podem resultar em mortalidade. Além disso, casos de DC latente, hipossintomática e/ou assintomática aumentaram nas últimas décadas, assim como casos de pacientes mais velhos (LERNER; RAMESH; MATTHIAS, 2019). Ao mesmo tempo, os sintomas da DC podem ser

semelhantes aos da SGNC, o que dificulta a diferenciação entre as doenças. Por não haver biomarcador para o diagnóstico preciso de SGNC, estudos com esse foco têm aumentado atualmente (LEONARD; SAPONE; CATASSI; FASANO, 2017). O diagnóstico de SGNC inclui a exclusão inicial de DC, AT e outras doenças e se baseia histórico e sintomas clínicos (síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal) seguida de uma dieta sem glúten por pelo menos seis semanas e um desafio de glúten/teste de provocação oral duplo cego controlado por placebo (BARBARO; CREMON; WRONA; FUSCHI *et al.*, 2020; CATASSI, 2015; CATASSI; ELLI; BONAIZ; BOUMA *et al.*, 2015).

Como a DC e a SGNC causam sintomas gastrointestinais e/ou múltiplos extraintestinais (desnutrição, fadiga, dores musculares, dermatite), eles podem ser reduzidos quando as crianças são diagnosticadas e tratadas em uma idade mais jovem, com exclusão de glúten e/ou redução de FODMAP na dieta, o que resulta em um melhor estado de saúde ao longo da vida de pacientes com DRG. No entanto, o diagnóstico desses distúrbios em crianças tem sido um desafio. Consequentemente, estudos sobre diagnóstico de DRG nesses pacientes têm sido intensamente realizados, principalmente no desenvolvimento de métodos não invasivos e na identificação de MBG para diagnóstico precoce de DRG (JALILIAN; JALALI, 2021; SAHIN, 2021). No presente estudo, aproximadamente um quarto (24%) dos estudos elegíveis analisou a doença celíaca em crianças ou adolescentes.

O diagnóstico tardio da DC geralmente ocorre devido a condições assintomáticas ou oligossintomáticas (poucos sintomas da doença) da doença ou sintomas apenas extraintestinais. O diagnóstico da DC é feito com base em condições clínicas e vários testes sorológicos, bem como testes endoscópicos e histológicos, pela manutenção de dieta contendo glúten durante o processo diagnóstico. O padrão-ouro para o diagnóstico de DC é a presença de atrofia de vilosidades, hiperplasia de criptas e inflamação (infiltração de linfócitos intra-epiteliais) avaliada por endoscopia com biópsia duodenal, com intensidade das lesões classificadas de acordo com o sistema de Classificação de Marsh Modificado (graus 0–3) ou qualitativamente, mais remissão clínica após uma dieta sem glúten (DSG). Como a biópsia é um método invasivo, a videocápsula endoscópica tem sido realizada para evitá-la (CAJA; MAKI; KAUKINEN; LINDFORS, 2011). Portanto, devido à natureza multifacetada da DC e, para evitar o diagnóstico invasivo, vários ensaios de anticorpos séricos têm sido usados para o diagnóstico da DC. Os

ensaios de anticorpos anti gliadina (AGA) foram os primeiros utilizados, mas não são mais recomendados devido à sua baixa sensibilidade e especificidade. Anticorpos contra endomísio (Ema, IgA e IgG) (padrão ouro), transglutaminase tecidual (tTG, IgA e IgG), peptídeos de gliadina desamidados (DGP, IgA e IgG) e reticulina do tipo IgA-R1 (ARA) são os mais utilizados e suas sensibilidades e especificidades variam de 61-98% e 90-100%, respectivamente, onde sua combinação aumenta o desempenho dos ensaios (CAJA; MAKI; KAUKINEN; LINDFORS, 2011; SCHYUM; RUMESSEN, 2013).

A dermatite herpetiforme (DH) é uma manifestação cutânea específica da DC caracterizada por depósitos insolúveis de imunoglobulina A (IgA) na junção derme epidérmica. Embora a prevalência de DC tenha aumentado nas últimas décadas, a DH parece mostrar uma tendência oposta (SALMI, 2019); esse cenário pode ser visualizado neste estudo uma vez que 66,7% dos artigos elegíveis sobre DH foram publicados até 2005 e o restante entre 2007 e 2019. A DH geralmente é diagnosticada em pacientes com sintomas clínicos e/ou histopatológicos indicativos de DC por imunofluorescência direta de biópsias de pele, padrão-ouro para identificação de depósitos granulares de IgA, juntamente com sorologia positiva. Os anticorpos antitransglutaminase epidérmica (anti-eTG), presentes em cerca de 50% dos pacientes adultos com DC, constituem sorologia diagnóstica primária, enquanto o autoanticorpo antitransglutaminase tecidual (anti-TG2-IgA ou anti-tTG-IgA), anticorpos anti-endomísio (anti-EmA-IgA) e outros podem ser usados para dar suporte ao diagnóstico. Uma dieta sem glúten é o tratamento indicado para todos os pacientes com DH (NGUYEN; KIM, 2021; REUNALA; HERVONEN; SALMI, 2021).

A alergia ao trigo (AT) é uma DRG pouco investigada, principalmente em adultos. Os dados epidemiológicos para isso são escassos, com prevalência estimada em 0,3-0,5% em crianças e, em menor frequência, em adultos (VENTER; MASLIN; ARSHAD; PATIL *et al.*, 2016). Esse cenário pode justificar a baixa produção científica sobre AT entre os estudos elegíveis (Figura 1). A AT é caracterizada pela ativação do T helper tipo 2, que pode resultar em reações mediadas por imunoglobulina E (IgE) e não mediadas por IgE. De mais de 20 diferentes substâncias alergênicas de trigo descritas até agora, a glutenina e a gliadina do glúten são as mais importantes. De fato, após identificar características clínicas e sorológicas associadas à DC e AT em 2.965 pacientes, Spoerl *et al.* (2018) concluíram que a AT não parece estar associada à DC, uma vez que os

valores de IgE específica do trigo e IgA-tTG foram negativamente correlacionados em alguns pacientes com suspeita de AT(SPOERL; BASTID; RAMADAN; FROSSARD *et al.*, 2019). Normalmente, AT mediada por IgE é diagnosticada com base na história clínica, testes cutâneos e níveis de IgE específico para trigo, conforme realizado em ambos os estudos elegíveis publicados recentemente por Scibilia *et al.* (2019)(SCIBILIA; CARLO; LAURA; MIRONE *et al.*, 2019) e Spoerl *et al.* (2018)(SPOERL; BASTID; RAMADAN; FROSSARD *et al.*, 2019). No entanto, ainda que a IgE tenha sido usada como biomarcador de AT, ela não é encontrada em todos os pacientes com AT e pode estar presente em apenas em 50% deles (SPOERL; BASTID; RAMADAN; FROSSARD *et al.*, 2019).

Ataxia de glúten (AG) é uma rara manifestação neurológica imunomediada causada pela ingestão de glúten. O alvo primário no sistema nervoso é a transglutaminase tecidual 2 (tTG2) do eixo intestinal, embora a transglutaminase tecidual 6 (tTG6) também possa ser um antígeno causador (HADJIVASSILIOU; SANDERS; AESCHLIMANN, 2015; OSMAN; UMAR; MUHAMMAD; NIKFEKR *et al.*, 2021). No geral, há uma grande variação na prevalência de evidências sorológicas em ataxias. Em pacientes com AG, anticorpos anti-TG2 são encontrados em até 40% desses pacientes, geralmente naqueles com enteropatia. O anticorpo anti-TG6 parece ser um possível marcador mais específico da AG; recentemente, foi encontrado em 73% dos pacientes com ataxia e anticorpos antigliadina (AGA) positivos; além disso, a adesão à DSG resultou em redução dos anticorpos TG6 e TG2. Por outro lado, anticorpos TG6 foram encontrados apenas em 32% dos pacientes com testes negativos para outros marcadores sorológicos de DRG, o que torna o diagnóstico um desafio. Devido a essa grande variação na prevalência de evidências sorológicas ou mesmo sua ausência destas em pacientes com AG, a avaliação da presença de atrofia cerebelar, geralmente presente em até 60% desses pacientes, tem sido realizada com maior frequência para diagnóstico de AG por meio de ressonância magnética (RM) e espectroscopia por ressonância magnética (MRS)(HADJIVASSILIOU; SANDERS; AESCHLIMANN, 2015), que foi o foco do estudo de Rawat *et al.* (2022)(RAWAT; TYAGI; SINGH; DAS *et al.*, 2022). Este estudo elegível mostrou atrofia cerebelar em todos os pacientes com AG (com idades entre 40-60 anos), sem doenças neurológicas/psiquiátricas, sem histórico médico ou familiar de ataxia e com fraca evidência sorológica para DRG (66,6% IgA anti-AGA positivo e 16,6% anti-TG6 e anti-tTG2 positivos). Além disso, este estudo

foi o primeiro a mostrar atrofia cerebral em pacientes com AG, sugerindo que sentidos e movimentos alterados em pacientes com AG podem estar relacionados à redução do volume cerebral. Além disso, foi observada uma correlação significativa ($r = 0,9$, $p = <0,05$) entre a concentração de importantes neuroquímicos e as alterações volumétricas cerebrais.

Da mesma forma, marcadores genéticos de DRG vem sendo estudados para determinar sua prevalência ou risco. Existe uma alta associação entre DC e a presença dos principais genes do complexo de histocompatibilidade classe II e os alelos que codificam as moléculas de antígeno leucocitário humano HLA-DQ2 (DQ2.2 e DQ2.5; expresso por mais de 90-95% dos celíacos) e HLA-DQ8 (expresso nos 5-10% restantes). As moléculas de HLA sintetizadas a partir desses genes estão presentes em células apresentadoras de antígenos, células dendríticas, macrófagos e linfócitos B encontrados na mucosa do intestino delgado proximal (RAMÍREZ-SÁNCHEZ; TAN; GONERA-DE JONG; VISSCHEDIJK *et al.*, 2020; RODRÍGUEZ-MARTÍN; VAQUERO; VIVAS, 2020). Estudos sugerem que as moléculas HLA apresentem antígenos de glúten às células T que, por sua vez, induzem o dano tecidual. Apesar da ausência desses heterodímeros indicar baixa suscetibilidade genética à DC e poder excluir o diagnóstico de DC na prática clínica, os genes relacionados ao HLA não são suficientes para causar DC, pois o HLA classe II DQ2 e DQ8 são responsáveis por 40% do risco genético para DC. Além disso, os marcadores genéticos não podem prever com precisão a prevalência de outras DRG. Para diagnóstico de SGNS, a tipagem HLA-DQ não pode ser usada como para pacientes com DC confirmada por biópsia, uma vez que os haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 são encontrados apenas em aproximadamente 50% dos pacientes com SGNS (CABANILLAS, B. , 2020; CATASSI, 2015).

Marcadores sorológicos, principalmente anticorpos ($n=317$), foram analisados por 72,8% dos estudos elegíveis, enquanto marcadores histopatológicos (23,2%) e genéticos (17,2%) foram analisados com menos frequência. Estudos elegíveis realizaram análises de marcadores promissores de DRG circulantes no plasma ou excretados em fezes/urina, que incluíam citrulina (marcador de atrofia vilositária com alto valor preditivo aditivo para DC latente), alquilresorcinóis (HAKOBYAN; PRIETO-BLANCO; LLORENS; MOLINS-LEGUA *et al.*, 2021) e peptídeos imunogênicos de glúten (biomarcadores específicos do consumo de glúten, usados para avaliação de transgressões de DSG) (SKODJE; VAN MEGEN;

STENDAHL; HENRIKSEN *et al.*, 2022), ácidos graxos livres circulantes (FFAs) (podem configurar perfil lipídico particular do metabolismo da DC)(AURICCHIO; GALATOLA; CIELO; AMORESANO *et al.*, 2019), zonulina (proteína moduladora de permeabilidade intestinal e potencial biomarcador para diagnóstico de SGNC)(BARBARO; CREMON; MORSELLI-LABATE; DI SABATINO *et al.*, 2020) e proteínas de ligação de ácidos graxos intestinais (I- FABP e APOA4) e CX3CL1 (Fractalquina) (biomarcadores promissores para DC)(GANDINI; DE MAAYER; MUNIEN; BERTRAND *et al.*, 2022). A busca por biomarcadores de microbioma (VIITASALO; KURPPA; ASHORN; SAAVALAINEN *et al.*, 2018) e assinatura de microRNA circulantes em pacientes com DRG foram assuntos abordados em 15 e 6 estudos elegíveis, respectivamente. Outros estudos elegíveis realizaram uma análise complementar para melhor entender as DRG, incluindo análise quantitativa e fenotípica de células específicas (n=24), como linfócitos intraepiteliais (CAMARERO; DE ANDRES; GARCIA-HOZ; ROLDAN *et al.*, 2021) e a expressão gênica de marcadores específicos (n= 35)(BRAGDE; JANSSON; FREDRIKSON; GRODZINSKY *et al.*, 2018). Biomarcadores de imagem também foram usados para investigar biomarcadores específicos de DRG, como tomografia de coerência óptica de camadas retinianas em pacientes com DC (VITIELLO; DE BERNARDO; ERRA; DELLA ROCCA *et al.*, 2022).

Além disso, os estudos elegíveis foram realizados em pacientes com 55 doenças, condições ou síndromes diferentes (Figura 2). Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) foi a doença mais estudada, correspondendo a 24,1% do total, seguida por Síndrome de Down (6,2%), Transtornos do espectro autista (TEA) (4,8%), esquizofrenia (4,1%), doenças ósseas (4,1%) e doenças da tireoide (3,4%).

em sua imunidade inata e adaptativa, que contribuem para o aumento das taxas de infecções, doenças autoimunes e malignidades hematológicas (NOWAK-OCZKOWSKA; SZAFLARSKA-POPLAWSKA; SOROCZYNSKA-WRZYSZCZ, 2013; RAVEL; MIRCHER; REBILLAT; CIEUTA-WALTI et al., 2020).

Uma vez que DRG resultam em inflamação crônica e má absorção, elas podem causar alterações no metabolismo ósseo e perda mineral óssea em crianças e adultos, além de contribuir para o desenvolvimento de doenças como osteoporose, osteopenia ou osteomalacia (DI STEFANO; MENGOLI; BERGONZI; CORAZZA, 2013; PHAN; GUGLIELMI, 2016).

Indivíduos com TEA geralmente apresentam alta prevalência de complicações neurológicas em comparação aos neurotípicos. Portanto, como o glúten pode causar distúrbios neurológicos, é crescente o número de estudos que avaliam o efeito da dieta sem glúten nos sinais de TEA e esquizofrenia. Porém, ainda que estudos com este enfoque tenham aumentado, não há evidências científicas suficientes entre a ingestão de glúten e os sintomas desses transtornos mentais (SEVERANCE; YOLKEN; EATON, 2016; TROISI; AUTIO; BEOPOULOS; BRAVACCIO et al., 2020).

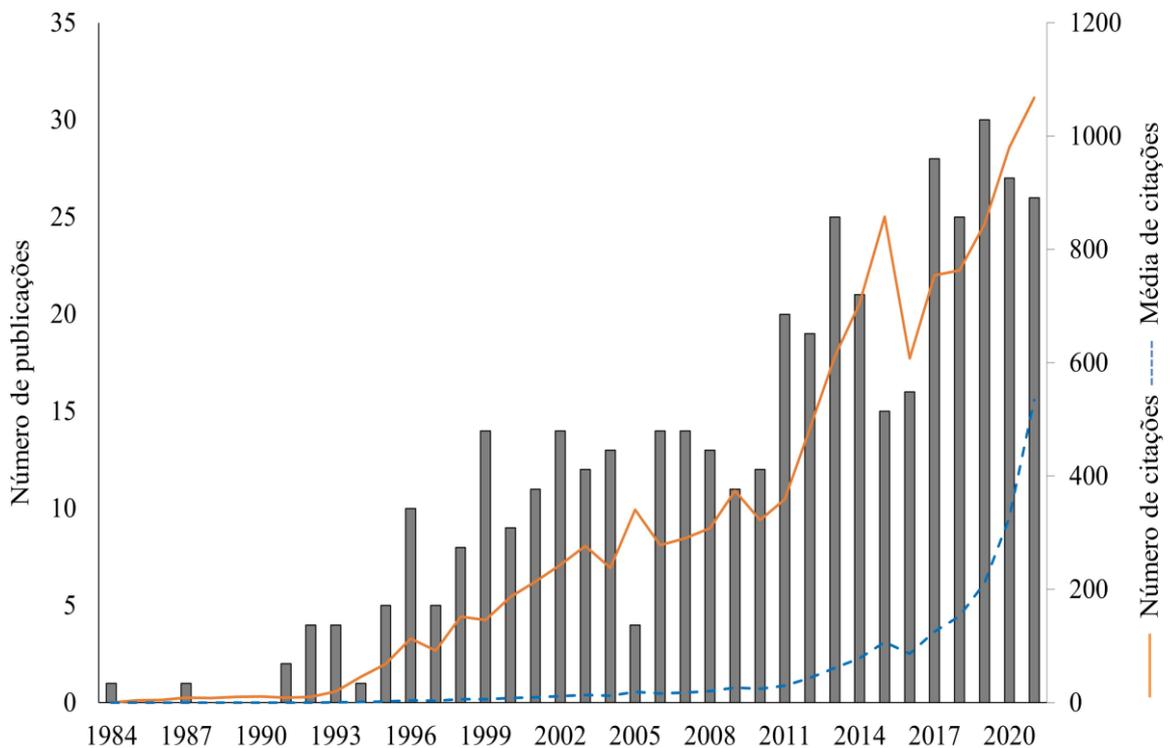
Estudos mostram que a prevalência da tireoidite autoimune é maior em pacientes com doença celíaca e vice-versa. As doenças autoimunes da tireoide são caracterizadas por infiltração linfocítica do parênquima tireoidiano, sendo as principais a tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves. Estudos sugerem que essas doenças apresentam um fundo genético compartilhado com a DC e por isso podem coexistir com a mesma (ASHOK; PATNI; FATIMA; LAMIS et al., 2022; LERNER; JEREMIAS; MATTHIAS, 2017).

4.2. Resultados do relatório de citações

De acordo com o relatório de citações do WoS referente aos artigos sobre MBG-DRG elegíveis, este é um campo de estudo relativamente novo, pois a pesquisa nessa área foi iniciada há 39 anos, em 1984. Após uma década, começou a crescer significativamente até os dias atuais. Os resultados apresentados na Figura 3 evidenciam o aumento do interesse sobre MBG-DRG pela comunidade científica, pois o número de publicações dobrou nas últimas duas décadas e continua crescendo até hoje (Figura 3). Além disso, enquanto o número de publicações

aumentou 1,9 vezes de 2002 a 2021, o número e a média de citações por ano aumentaram 4,4 e 46,1 vezes, respectivamente, no mesmo período, o que reflete a relevância das pesquisas publicadas nesta área. O volume de produção mais expressivo ocorreu em 2019, enquanto a queda mais significativa ocorreu em 2005 e uma década depois (Figura 3).

Figura 3 - Número de artigos científicos sobre MBG-DRG (barras) publicados ao longo dos anos, número de citações (linha reta) e média de citações (linha pontilhada) por ano, entre 1984 e 2021 (não foi considerada a produção científica de 2022, pois ainda estava em andamento no momento da realização deste trabalho)



Fonte: Autoria própria (2022)

Essa tendência crescente no aumento da produção científica sobre MBG-DRG tem sido relacionada ao aumento da prevalência de DRG em todo o mundo, principalmente DC e SGNC, juntamente com as limitações diagnósticas desses distúrbios e o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico para evitar os métodos invasivos (LEONARD; SAPONE; CATASSI; FASANO, 2017). Além disso, as pesquisas nessa área continuam crescendo porque os MBG são elementos úteis para prever, diagnosticar e monitorar a progressão da DRG, principalmente DC e

SGNC. Assim, os dados deste estudo acompanham a tendência atual relacionada ao aumento do número de publicações sobre biomarcadores nas últimas décadas (CHOONG; TSAFNAT, 2012).

De modo geral, a média anual de citações permaneceu em crescente ascensão desde 1984 até os dias atuais, mostrando a relevância deste campo de estudo para as pesquisas sobre DRG. A Figura 3 também destaca um aumento na qualidade da contribuição científica nesta abordagem, envolvendo principalmente SGNC e biomarcadores de DC. O número de citações apresentou uma tendência ascendente até 2009, com algumas flutuações, e apresentou crescimento constante de 2009 a 2014 e de 2016 até agora. 2005 foi o ano com menor número de citações neste campo de estudo.

Essa tendência está particularmente relacionada à dificuldade de diagnosticar as DRG com precisão, principalmente SGNC. Embora a patologia da DC seja consideravelmente bem compreendida, estima-se que até 95% da população celíaca permaneça sem diagnóstico em todo o mundo devido à sua aparência diversa (SAHIN, 2021). Da mesma forma, o diagnóstico de SGNC é difícil e baseia-se na exclusão de DC e AG e sua prevalência (0,5-13,0%) pode ser maior do que a da DC (0,5-1,0%) (CÁRDENAS-TORRES; CABRERA-CHÁVEZ; FIGUEROA-SALCIDO; ONTIVEROS, 2021; MOLINA-INFANTE; SANTOLARIA; SANDERS; FERNÁNDEZ-BAÑARES, 2015). Portanto, na última década, muitos estudos foram realizados para identificar biomarcadores que possam ajudar a estabelecer um processo claro para o diagnóstico definitivo de indivíduos com suspeita de SGNC. No entanto, testes de provocação oral/desafios de glúten duplo cego controlados por placebo devem ser realizados para o diagnóstico de SGNC devido à falta de biomarcadores reprodutíveis e sensíveis para o diagnóstico dessa DRG até o momento (CÁRDENAS-TORRES; CABRERA-CHÁVEZ; FIGUEROA-SALCIDO; ONTIVEROS, 2021).

De acordo com o relatório de citações da WoS, os 452 artigos elegíveis (1945 a 9 de outubro de 2022) receberam 7.774 citações, sendo apenas 3,8% referentes a autocitações. O índice H (56), a média de citações por artigo (27,77) e a soma do número de citações (12.552) desses artigos foram relativamente altos, assim como esse valor sem autocitações (11.908). Segundo Hirsch (HIRSCH, 2005), o índice H reflete a produtividade dos autores com base em seus registros de publicação e citação e, em geral, após 20 anos de pesquisa; um índice H de 20

reflete uma boa produção, enquanto índices H de 40 e 60 indicam produções excelentes e excepcionais, respectivamente. Embora seja difícil fornecer referências globais para o valor do índice H para um conjunto de artigos, com base nessa categorização individual e considerando um valor médio, a produção científica sobre MBG-DRG pode ser considerada excelente, refletindo sua relevância. Além disso, é importante observar que, como o número de autocitações foi baixo, esse índice reflete uma verdadeira medida do impacto da pesquisa e da importância dos resultados da pesquisa no meio acadêmico. Sabe-se que as autocitações costumam influenciar o número acumulado de citações de artigos publicados em países com maior produção de pesquisa, como nos EUA (PASTERKAMP; ROTMANS; DE KLEIJN, 2007).

4.3. Autores e artigos de destaque

De acordo com os resultados dos artigos elegíveis, a pesquisa sobre MBG-DRG ficou amplamente distribuída entre 2.758 autores. O pesquisador que mais se destacou foi Markku Maki, da Finlândia, que publicou 3,3% da produção mundial nessa área. Este autor já foi mencionado anteriormente como pesquisador de destaque em estudos incluindo abordagens diversas sobre a DC, entre 2001 e 2012 (BHARDWAJ, 2013), e mantém sua notoriedade até hoje. Pesquisadores altamente produtivos em MBG-DRG incluíram Katri Kaukinen (2,4%) e Pekka Collin (2,0%) da Finlândia, Riccardo Troncone (2,2%), Gino Roberto Corazza (1,8%) e Umberto Volta (2,0%) da Itália, Alessio Fasano (2,0%) dos EUA, Anneli Ivarsson (1,8%) e Lotta Hogberg (1,8%) da Suécia. Juntos, esses autores foram responsáveis pela publicação de 16,6% das pesquisas mundiais sobre MBG-DRG.

O artigo mais citado (Tabela 1), publicado em 2013 por Biesiekierski e colaboradores, recebeu 529 citações e a maior média anual de citações (52,2), o que correspondeu a quase o dobro da média de citações por artigo daquele ano. Os dez artigos mais citados sobre MBG-DRG, publicados entre 1984 e 2022, estão apresentados na Tabela 1. A maioria deles (n=8) avaliou marcadores biológicos e/ou genéticos de pacientes com DC; três estudos avaliaram SGNC, enquanto um avaliou biomarcadores sorológicos anti-EmA-IgA em pacientes com DH e DC.

Tabela 1 - Dez principais artigos científicos sobre MBG-DRG, classificados segundo o maior número de citações (Web of Science, 1984-2022)

Classificação de citações	Autores	Título do artigo	Periódico, Volume, Número e ano de publicação	Total de citações e média anual de citações	País de origem
1°	Biesiekierski, J. R.; et al.	No Effects of Glúten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Glúten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates	Gastroenterology, v. 145, n.2, 2013	529; 52.9	Austrália
2°	Sapone, A.; et al.	Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two glúten-associated conditions: celiac disease and glúten sensitivity	BMC Medicine, v. 9, 2011	327;27.2	Estados Unidos e Itália
3°	Carroccio, A.; et al.	Non-Celiac Wheat Sensitivity Diagnosed by Double-Blind Placebo-Controlled Challenge: Exploring a New Clinical Entity	American Journal of Gastroenterology, v. 107, n.12, 2012	308; 28.0	Itália
4°	Chorzelski, TP; et al.	IgA anti-endomysium antibody - a new immunological marker of dermatitis-herpetiformis and celiac-disease	British Journal of Dermatology, v. 111, n. 4, 1984	267; 6.85	Estados Unidos e Polónia
5°	Confino-Cohen, R; et al.	Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study	Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 129, n.5, 2012	213; 19.4	Israel
6°	Wahnschaffe, U; et al.	Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome	Gastroenterology, v.121, n. 6, 2001	207; 9.41	Alemanha
7°	Maki, M; et al.	Serological markers and HLA genes among healthy 1st-degree relatives of patients with celiac-disease	Lancet, v. 338, n. 8779, 1991	174; 5.44	Finlândia
8°	Ciacci, C; et al.	Long-term follow-up of celiac adults on glúten-free diet: Prevalence and correlates of intestinal damage	Digestion, v. 66, n.3, 2022	172; 8.19	Estados Unidos e Itália
9°	Sellitto, M.; et al.	Proof of Concept of Microbiome-Metabolome Analysis and Delayed Glúten Exposure on Celiac Disease Autoimmunity in Genetically At-Risk Infants	Plos one, v. 7, n. 3, 2012	162; 14.7	Estados Unidos
10°	de Lourdes, M.M.; et al.	Detection of glúten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the glúten-free diet and incomplete mucosal healing	Gut, v. 66, n.2, 2017	155; 25.8	Estados Unidos e Espanha

Fonte: Autoria própria (2022)

Embora o número de citações esteja ligado a vários fatores (TAHAMTAN; AFSHAR; AHAMDZADEH, 2016), ele tem sido utilizado como uma métrica de qualidade da pesquisa científica importante. No entanto, seu desempenho está relacionado à data de publicação, uma vez que as citações tendem a aumentar ao longo do tempo, pois os artigos mais antigos têm mais tempo para acumular citações (AKSNES; LANGFELDT; WOUTERS, 2019). O efeito do tempo de publicação pode ser observado ao comparar a média anual de citações dos estudos publicados por Ciacci et al. (2002) e Sellitto et al. (2012), que receberam um número semelhante de citações, mas uma média anual de citações diferente (Tabela 1). Sob esse ponto de vista, a pesquisa de Biesiekierski et al. (2013) apresentou a maior relevância científica (maior média anual de citações) na abordagem sobre MBG-DRG (foco em SGNC), seguido pelos estudos de Carroccio et al. (2012), Sapone et al. (2011) e De Lourdes et al. (2017). Em geral, conforme apresentado na Tabela 1, a maior contribuição científica sobre MBG-DRG, principalmente SGNC e DC, ocorreu nos últimos onze anos. De modo geral, nas duas primeiras décadas (até 2004), os estudos mais citados focaram em marcadores de diagnóstico da DC, principalmente anticorpos e genes HLA (Tabela 1). De fato, os biomarcadores sorológicos da DC, os anticorpos anti-gliadina e anti-endomísio foram descobertos em 1983, enquanto a anti-transglutaminase tecidual e o anti-peptídeo de gliadina deaminada foram descobertos em 1997 e 2001, respectivamente (LERNER; RAMESH; MATTHIAS, 2019). Juntamente com a tipagem HLA-DQ, esses anticorpos têm sido usados como biomarcadores de DC até hoje (21).

Mais tarde (2004-2017), a comunidade científica procurou compreender melhor as DRG, principalmente SGNC e DC, com o mesmo grau de interesse, mas sob diferentes perspectivas (Tabela 1).

Em relação à SGNC, os estudos estão focados principalmente na descoberta de biomarcadores precisos que possam ser úteis para seu diagnóstico e sua diferenciação de outras DRG, principalmente a DC, uma vez que sua patogênese não é completamente compreendida. Além disso, pesquisas sobre a descoberta de outros componentes do trigo diferentes do glúten que poderiam desencadear a doença, bem como os efeitos de sua ingestão em potenciais biomarcadores para a SGNC, têm recebido mais atenção recentemente. Esse panorama pode ser evidenciado pelo maior número de citações do artigo publicado por Biesiekierski e colaboradores (2013), pertencente a um grupo de pesquisa

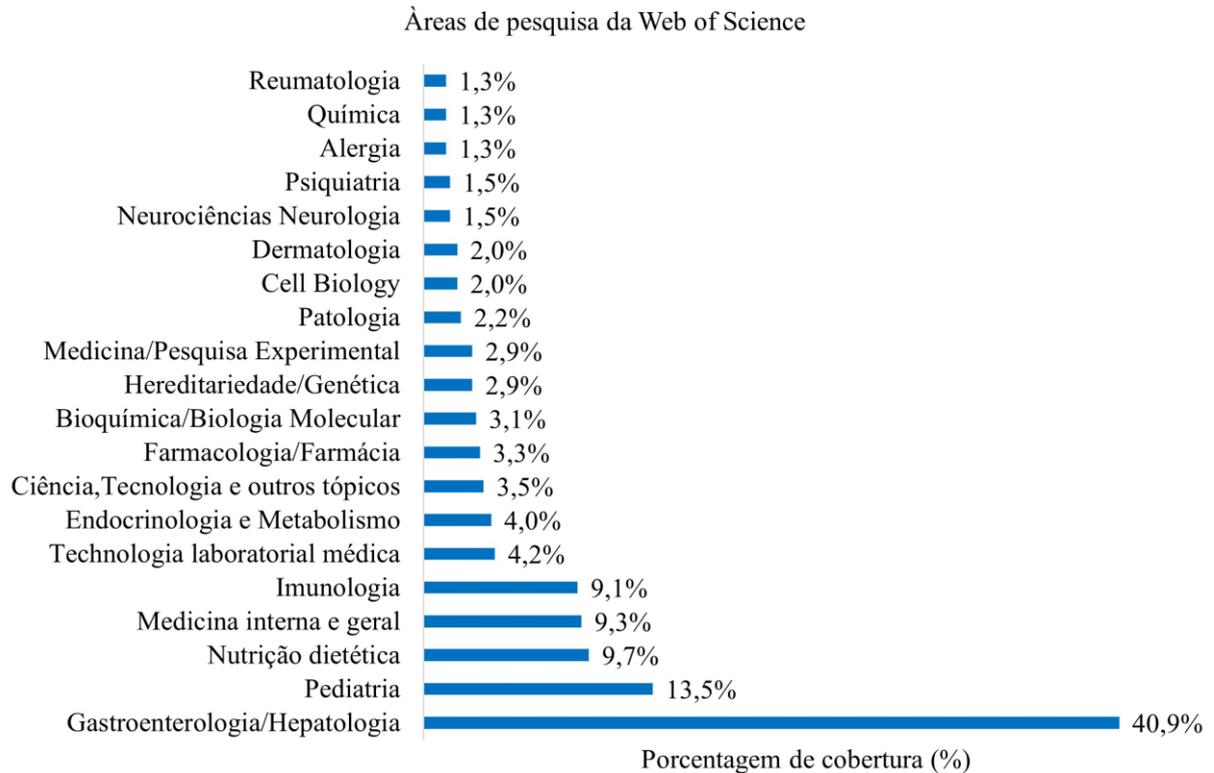
australiano (Tabela 1). Estudos demonstraram que componentes de grãos, incluindo oligo-, di-, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAP), bem como inibidores de amilase/tripsina (ATIs) encontrados em todos os cereais contendo glúten, também podem desencadear SGNC. Assim, a eficácia de diferentes intervenções dietéticas, incluindo dietas sem glúten e com baixo teor de FODMAP tem sido recentemente avaliada no metabolismo dos pacientes, uma vez que os efeitos no sistema imunológico não encontram-se completamente elucidados (CÁRDENAS-TORRES; CABRERA-CHÁVEZ; FIGUEROA-SALCIDO; ONTIVEROS, 2021).

Por outro lado, em estudos de DC, os principais interesses estão no efeito de componentes ambientais nas vias metabólicas de pacientes com DC ou indivíduos geneticamente predispostos à DC, determinação da prevalência e diagnóstico de DC em crianças, bem como a validação de biomarcadores (proteoma, transcriptoma, micro-RNA, metaboloma e microbioma) para o diagnóstico da DC através de métodos não invasivos, como os presentes na urina, nas fezes e na saliva (DOMSA; BERINDAN-NEAGOE; PARA; MUNTEANU *et al.*, 2020b). Estudos também se concentraram na influência da dieta no microbioma intestinal e seu impacto na tolerância da resposta imune em indivíduos geneticamente suscetíveis à DC. Essas abordagens podem ser observadas nos estudos realizados por de Lourdes *et al.* (2017) e Sellito *et al.* (2012), dois dos dez artigos mais citados (Tabela 1).

4.4. Áreas de pesquisa, editoras e periódicos mais relevantes

Considerando as 45 áreas de pesquisa classificadas pela Web of Science, a maior parte do conhecimento científico sobre MBG-DRG concentrou-se nas áreas de Gastroenterologia/Hepatologia (40,9%), seguida de Pediatria (13,5%), Nutrição Dietética (9,7%), Medicina Interna Geral (9,3%) e de Imunologia (9,1%); 82,5% dos artigos publicados foram incluídos nessas áreas de pesquisa (Figura 4). Recentemente, uma classificação semelhante para estudos sobre doença celíaca foi apresentada, porém com outras abordagens além de MBG (DEMIR; COMBA, 2020).

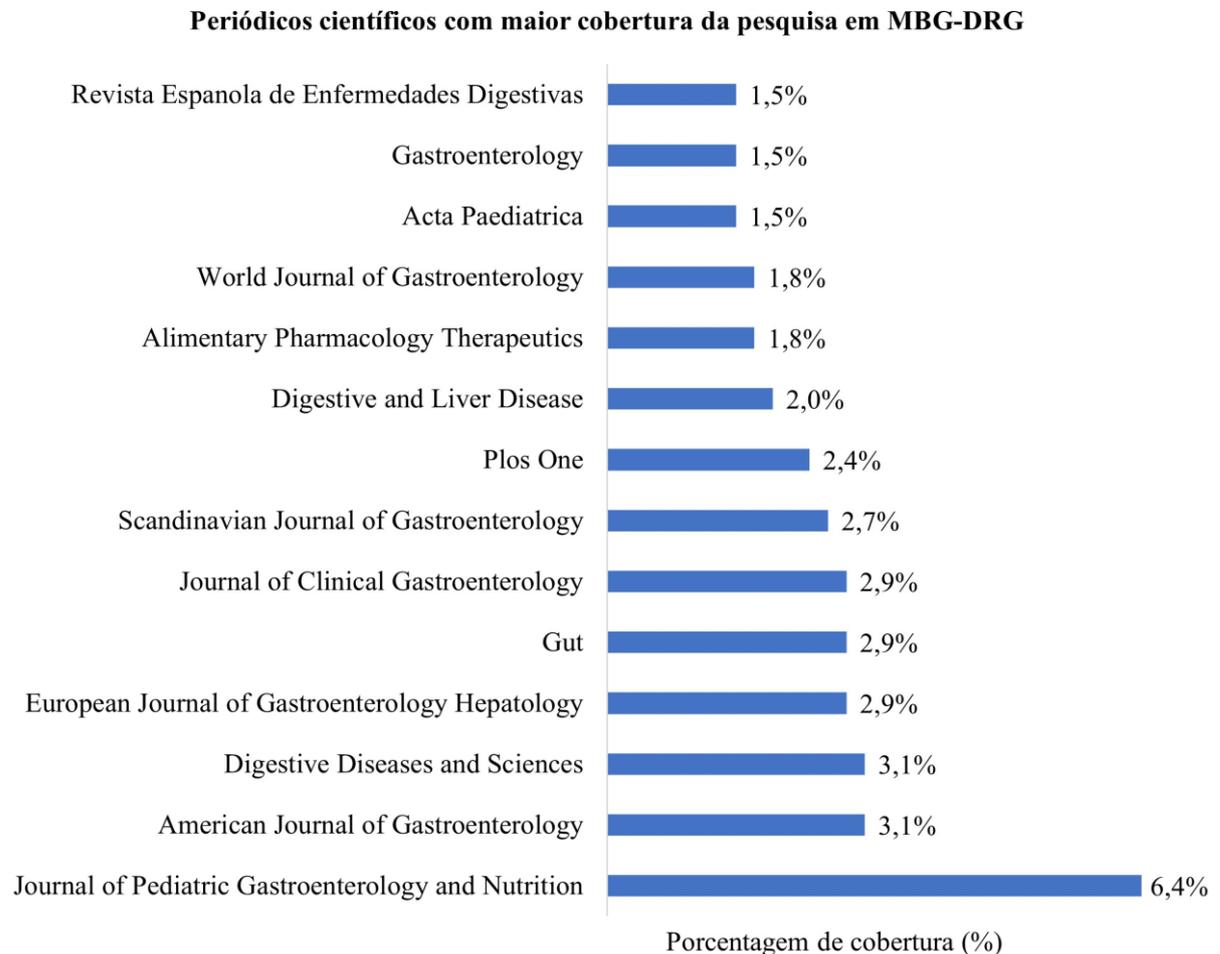
Figura 4 - Áreas de pesquisa (WoS) que abrangeram pelo menos 1,0% do conhecimento sobre MBG-DRG (1984-2022)



Fonte: Autoria própria (2022)

O conhecimento sobre MBG-DRG foi amplamente distribuído em 221 periódicos científicos em todo o mundo; os quatorze principais periódicos (que cobriram pelo menos 1,5% do conhecimento sobre MBG-DRG) representaram 36,5% dos artigos científicos publicados entre 1984 e 2022 (Figura 5). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (JPGN) foi o periódico científico de maior destaque nesta área e cobriu 6,4% da produção científica mundial sobre MBG-DRG (Figura 5). Segundo Demir e Comba (2020), este periódico se classificou nas primeiras quatro posições em se tratando da produção científica relacionada à doença celíaca na última década (DEMIR; COMBA, 2020; NISHIKAWA-PACHER, 2022).

Figura 5 - Periódicos que cobriram pelo menos 1,5% do conhecimento sobre MBG-DRG (1984-2022)



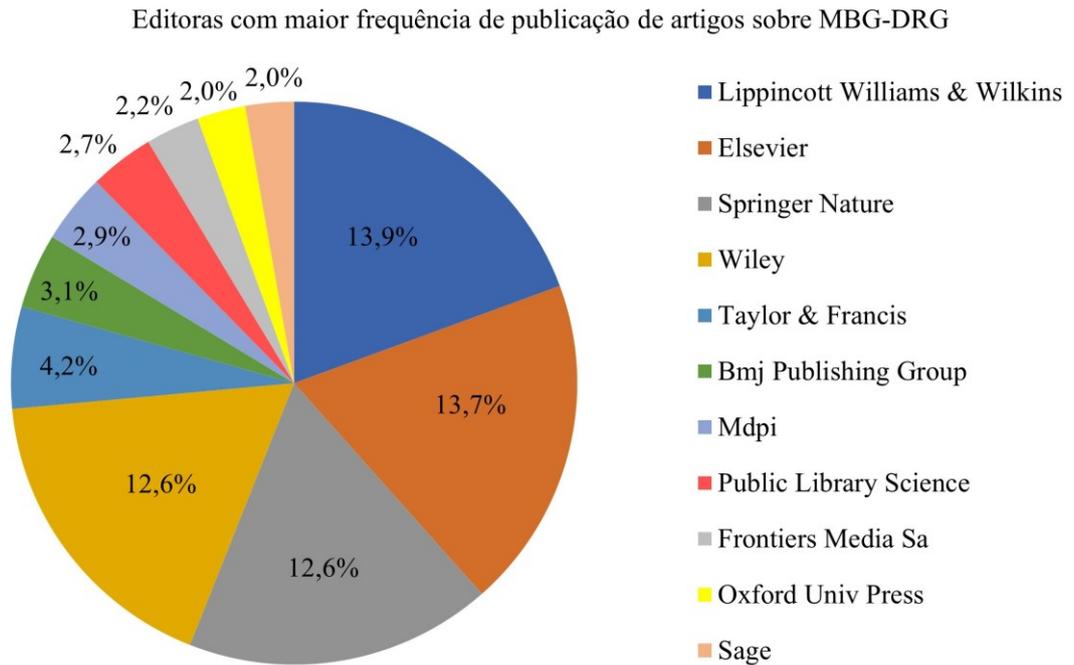
Fonte: Autoria própria (2022)

O diagnóstico precoce da DC em crianças é extremamente importante para evitar complicações em longo prazo e o aparecimento de doenças associadas, incluindo desnutrição, atraso na puberdade, problemas de crescimento e perda de peso. Em geral, é geralmente difícil porque apenas uma minoria de pacientes celíacos apresenta sintomas clássicos e crianças mais velhas apresentam sintomas leves ou atípicos (SAHIN, 2021).

Este cenário pode estar estimulando constantemente a publicação de artigos científicos no JPGN. Mais da metade (52,8%) dos artigos científicos sobre MBG-DRG foi publicada por Lippincott Williams & Wilkins (n=63), Elsevier (n=62), Wiley (n=57) e Springer Nature (n=57) (Figura 6), de um total de 90 editoras. Segundo Nishikawa-Pacher (2022)(NISHIKAWA-PACHER, 2022), Springer, Taylor e Francis,

Elsevier e Wiley são as maiores editoras científicas, que integravam 3.763, 2.912, 2.674 e 1.691 periódicos, respectivamente, em 2022. Lippincott Williams & Wilkins classificou-se na 16ª posição, com 375 Periódicos (NISHIKAWA-PACHER, 2022).

Figura 6 - Principais editoras de estudos sobre MBG-DRG em todo o mundo (1984-2022)

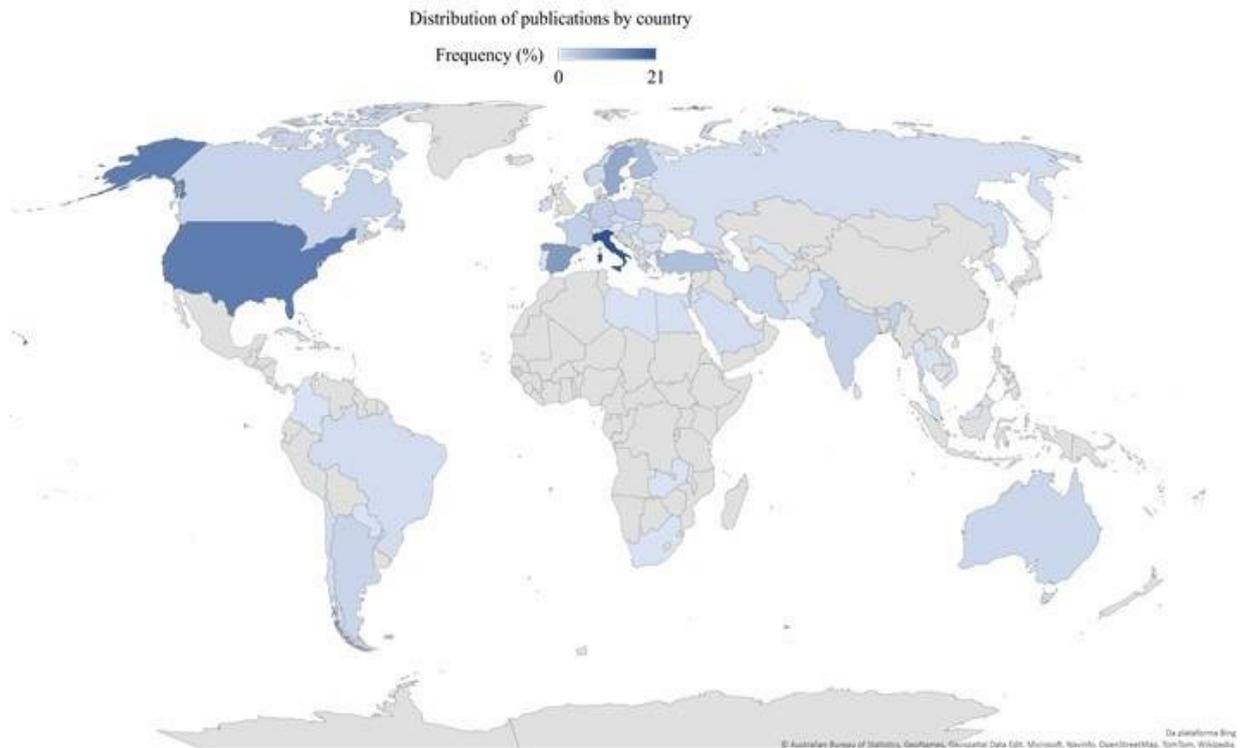


Fonte: Autoria própria (2022)

4.5. Redes de colaboração científica entre países

Estudos sobre MBG-DRG foram publicados por pesquisadores de 59 países diferentes, a maioria deles da Itália (21,2% da produção científica mundial), Estados Unidos da América (15,3%), Espanha (10,8%), Suécia (8,9%), Inglaterra (6,0%) e Finlândia (5,8%), que responderam por 58,0% da produção mundial (Figura 7).

Figura 7- Distribuição mundial da pesquisa científica sobre MBG-DRG (1984 -2022)



Fonte: Autoria própria (2022)

No geral, a pesquisa científica nesses países tem sido impulsionada pelo apoio de agências de financiamento governamentais. Nos EUA, 15,7% de toda a produção científica sobre MBG-DRG foi financiada por agências governamentais americanas, incluindo o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (HHS), o Instituto Nacional de Saúde (NIH) e o Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais (NIDDK). Além disso, 5,0% das pesquisas receberam recursos financeiros da Comissão Europeia, instituição politicamente independente que representa os interesses da União Europeia. O Conselho de Pesquisa Sueco, uma agência governamental da Suécia, financiou 2,2% dos estudos elegíveis. O restante das 378 agências financiou menos de 2% de toda a pesquisa científica.

Conforme mostra a Figura 7, embora mais da metade da pesquisa seja realizada nos EUA e em instituições específicas da Europa, alguns países com baixa produtividade, como Austrália (2,0%), Alemanha (3,3%), Israel (2,4%) e Polônia (2,9%), tem se destacado na qualidade das pesquisas, com publicações de grande

relevância. Estudos desses países deram origem a cinco entre as dez produções mais citadas no mundo (Tabela 1). Embora o inglês não seja a língua nativa dos países mais produtivos, quase a totalidade dos estudos foi redigida neste idioma (94,7%); as outras seis línguas restantes, incluindo espanhol (2,7%) e francês (1,7%), somaram apenas 5,3% do total. O inglês, como língua universal da ciência, difunde conhecimento pelo mundo e proporciona maior visibilidade de publicações e interações entre a comunidade científica, o que justifica sua predominância na literatura científica internacional (HAMEL, 2007; RAO, 2018).

A figura 8 apresenta os agrupamentos (*clusters*¹) mais importantes entre os países (nós²) que conduzem atividades de pesquisa científica sobre MBG-DRG, entre os 23 clusters identificados pela análise de cluster no CiteSpace. Os clusters apresentaram homogeneidade e robustez, conforme indicado pela elevada silhueta³ ($S=0,862$), o que reflete a grande consistência na colaboração entre os países desses grupos. A modularidade⁴ Q de 0,3805 significa que a rede está decomposta em fraca intensidade, o que indica colaboração entre países de diferentes clusters (CHEN, 2006).

A evolução das redes de colaboração científica sobre MBG-DRG entre países teve início em 1984 (Figura 8), sendo os EUA e a Polônia os países que iniciaram as primeiras conexões com outros países nesse campo de estudo. Ao contrário da Polônia, os EUA apresentaram constante expansão de sua rede com outros países ao redor do mundo, que permanece até hoje. Os EUA aparecem como o núcleo da maior rede de colaboração entre países (cluster #0), formada por 17 países, principalmente do continente europeu, como Inglaterra e Suécia (Tabela 2).

¹ Aglomerados (*Clusters*) são grupos de entidades semelhantes aproximados por um número maior de conexões. São regiões conectadas de um espaço multidimensional contendo uma alta densidade relativa de entidades semelhantes, separadas de outras regiões por uma região contendo uma baixa densidade relativa de entidades semelhantes.

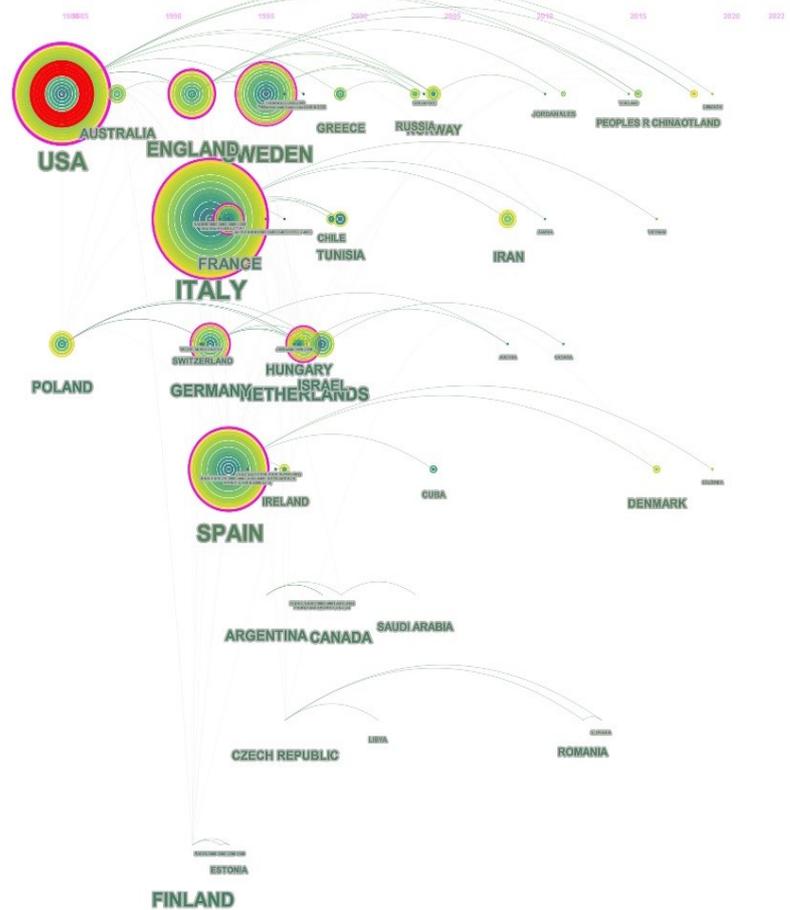
² Nó (*node*; representado por círculos, losangos) é a representação de um dado/entidade/ objeto (países, artigos, palavras-chave, referências) que estabelece conexões com outros, formando uma rede (linhas entre nós).

³ A silhueta, juntamente com a modularidade, é uma métrica importante sobre as propriedades estruturais das redes. A silhueta indica a homogeneidade e a qualidade de configuração de um aglomerado, bem como a consistência entre seus membros, e varia entre 0 (ausência) e 1 (máxima homogeneidade).

⁴ A modularidade (Q) de uma rede mede a extensão em que uma rede pode ser decomposta em vários componentes, ou módulos, e varia entre 0 (nenhum acoplamento) e 1 (máximo acoplamento entre os nós na rede e alta clareza de decomposição).

Figura 8 - Evolução das redes (linhas) de aglomerados (clusters) entre países (nós) que conduziram atividades de pesquisa sobre MBG-DRG entre 1984 e 2022. O preenchido em vermelho dentro do nó representa a explosão de citações dos estudos desenvolvidos pelo país no referido período. Nós com halos roxos indicam alta centralidade de intermediação. Nós maiores indicam países com maior produção científica.

CiteSpace, v. 6.1.R3 (64-bit) Advanced
 November 10, 2022 at 12:07:03 PM BRT
 WoS: D:\ARTIGO 1\FINAL\DATA\FINAL
 Timespan: 1984-2022 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: g-Index (k=25), LRF=3.0, L/N=10, LBY=5, e=1.0
 Network: N=77, E=143 (Density=0.0469)
 Largest CC: 61 (79%)
 Nodes Labeled: 1.0%
 Pruning: None
 Modularity Q=0.4635
 Weighted Mean Silhouette S=0.862
 Harmonic Mean(Q, S)=0.6028



Fonte: CiteSpace (2022)

Tabela 2- Maiores clusters entre países (com pelo menos dez membros) engajados na pesquisa científica sobre MBG-DRG e seus respectivos números de membros, membros mais citados e número de citações/país, artigo do cluster mais citado, rótulos de acordo com LLR (Log-likelihood ratio), LSI (Latent Semantic Indexing) e MI (Informações Mútuas) e valor da silhueta do cluster

Classificação de tamanho dos clusters de países	Número de membros do cluster	Membros mais citados e citações/país	Artigo mais citado do cluster	Rótulo (LLR, LSI, MI)	Silhueta do cluster
#0	17	USA (69), Suécia (40) e Inglaterra (27)	Marild, K (2019.0) Smoking in pregnancy, cord blood cotinine and risk of celiac disease diagnosis in offspring. <i>European Journal of Epidemiology</i> , v. 34, p.13	pregnancy cord blood cotinine (LLR); celiac disease (LSI); finding celiac disease (MI)	0,817
#1	11	Itália (89), França (13), Irã (8)	Kutlu, T (1993.0) Numbers of t-cell receptor (tcr) alpha-beta + but not of tcr gamma-delta + intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in celiac patients on a long-term normal diet. <i>Gut</i> .	antiendomysium antibodies (LLR); celiac disease (LSI); phospholipid profile (2.36)	0,820
#2	11	Holanda (18), Alemanha (15), Polônia (12)	Tan, IL (2021) Circulating miRNAs as potential biomarkers for celiac disease development. <i>Frontiers in Immunology</i>	antiendomysium antibodies (LLR); celiac disease (LSI); antitissue transglutaminase antibodies (MI)	0,895
#3	10	Espanha (49), Dinamarca (6) e Irlanda (5)	Vitoria, JC (1994). Use of serological markers as a screening-test in family members of patients with celiac disease. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i>	Family member (LLR); celiac disease (LSI); retrospective study (MI)	0,981

Fonte: Autoria própria (2022). Adaptado de CiteSpace (2022).

Além disso, os EUA apresentaram a maior centralidade de intermediação⁵ (halo roxo mais espesso), conectando grandes grupos de pesquisa e exercendo grande influência nas pesquisas sobre MBG-DRG (Figura 8). Este país apresentou a única explosão de citações (força de 4,54) entre 2013 e 2017, representada pelo nó preenchido em vermelho (Figura 8), demonstrando que sua produção científica nesse campo de estudo atraiu extraordinária atenção da comunidade científica neste período. Os EUA é o país com maior número de trabalhos citados dentro de seu grupo e segundo país com maior número de citações entre os clusters, perdendo somente para a Itália (Tabela 2). Neste aglomerado liderado pelos EUA, Inglaterra e Suécia também apresentaram elevada influência nas pesquisas nessa área (centralidade de intermediação) (Figura 8).

Da mesma forma, a Itália, o país com maior produtividade (Figura 7), maior número de citações entre todos os países (Tabela 2) e elevada centralidade de intermediação (Figuras 8), é o país líder no segundo maior cluster (#1), em cooperação com França, que também apresenta elevada centralidade de intermediação, Irã, e outros oito países (Tabela 2).

Ainda que com menor produtividade, Holanda e Alemanha, países com alta centralidade de intermediação (Figura 8), fazem parte do terceiro maior cluster (#2) composto por onze membros, incluindo Estônia, Canadá, Argentina e outros países. A visualização das redes mostra que esse agrupamento expandiu timidamente suas colaborações ao longo do tempo (Figura 8).

A Espanha, o terceiro país mais citado em todo o mundo (Tabela 2) e com elevada centralidade de intermediação (Figura 8), é o país mais influente do quarto cluster, em uma rede com Dinamarca, Irlanda, Cuba e outros seis membros.

Esse cenário reflete a maior influência desses países nas pesquisas de MBG-DRG, tanto em termos de produtividade, quanto em se tratando de trabalhos de relevância científica. Ademais, corrobora com estudos cientiométricos anteriores que demonstraram a liderança dos EUA e da Itália em pesquisas científicas sobre DC, com diferentes abordagens, provavelmente decorrente dos maiores

⁵ Centralidade de intermediação (*betweenness centrality*) é uma métrica que leva em consideração a soma de caminhos mais curtos que passam entre os nós e representa o quanto um nó é um ponto de passagem necessário para o fluxo de informações entre os demais nós; um nó com maior centralidade de intermediação (halo roxo mais espesso) exerce maior influência/controla/poder sobre a rede, porque mais informações passarão por esse nó, que concentrará mais informações.

investimentos dos seus governos em pesquisa científica (BANSAL; GUPTA; BANSAL, 2017; CLARANCE; RAJA).

4.6. Redes de colaboração científica entre instituições

Quase metade (46,7%) da produção científica mundial sobre MBG-DRG concentrou-se em 18 instituições (Tabela 3) entre as 817 instituições ao redor do mundo que tem se dedicado a esse campo de pesquisa. Desse total, cinco estão nos EUA e o restante na Europa (Finlândia, Suécia, Itália, França, Espanha e Inglaterra). A Universidade de Tampere e o Hospital Universitário de Tampere (Finlândia), a Universidade de Linkoping (Suécia) e a Universidade de Nápoles Federico II (Itália) foram as instituições mais produtivas neste campo de estudo até agora e cobriram 17,6% da produção mundial. Essas instituições foram classificadas entre as oito primeiras posições entre as instituições mais produtivas do mundo em estudos com outras abordagens da DC (CLARANCE; RAJA; DEMIR; COMBA, 2020).

Tabela 3 - Instituições mais produtivas do mundo em pesquisas científicas sobre MBG-DRG, que publicaram pelo menos 2% dos artigos elegíveis neste estudo (1984 -2022)

Instituição	Porcentagem (%) em relação à produção científica mundial
Universidade de Tampere (Finlândia)	4,2%
Hospital Universitário de Tampere (Finlândia)	3,5%
Universidade de Nápoles Federico II (Itália)	3,5%
Universidade de Linkoping (Suécia)	3,3%
Universidade de Helsinque (Finlândia)	3,1%
Universidade de Harvard (EUA)	2,9%
Universidade de Lund (Suécia)	2,7%
Udice French Research Universities (França)	2,4%
Assistance Publique Hopitaux Paris Aphp (França)	2,2%
Universidade de Columbia (EUA)	2,2%
Clínica Mayo (EUA)	2,2%
Universidade de Umea (Suécia)	2,2%
Universidade de Pavia (Itália)	2,2%
Harvard Medical School (EUA)	2,0%
Universidade Sapienza Roma (Itália)	2,0%
Universidade de Bolonha (Itália)	2,0%
Universidade de Sheffield (Inglaterra)	2,0%
Sistema Universitário de Maryland (EUA)	2,0%

Fonte: Autoria própria (2022)

Psiquiatria (#0), Imunologia (#1), Patologia (#2), Pediatria (#3), Genética e Hereditariedade (#4) foram as áreas de estudo (rótulos de cluster) dos maiores grupos de colaboração científica entre instituições que realizaram pesquisas com foco em MBG-DRG. As principais redes de colaboração científica entre instituições nesse campo de estudo estão apresentadas nas Figuras 9 e 10.

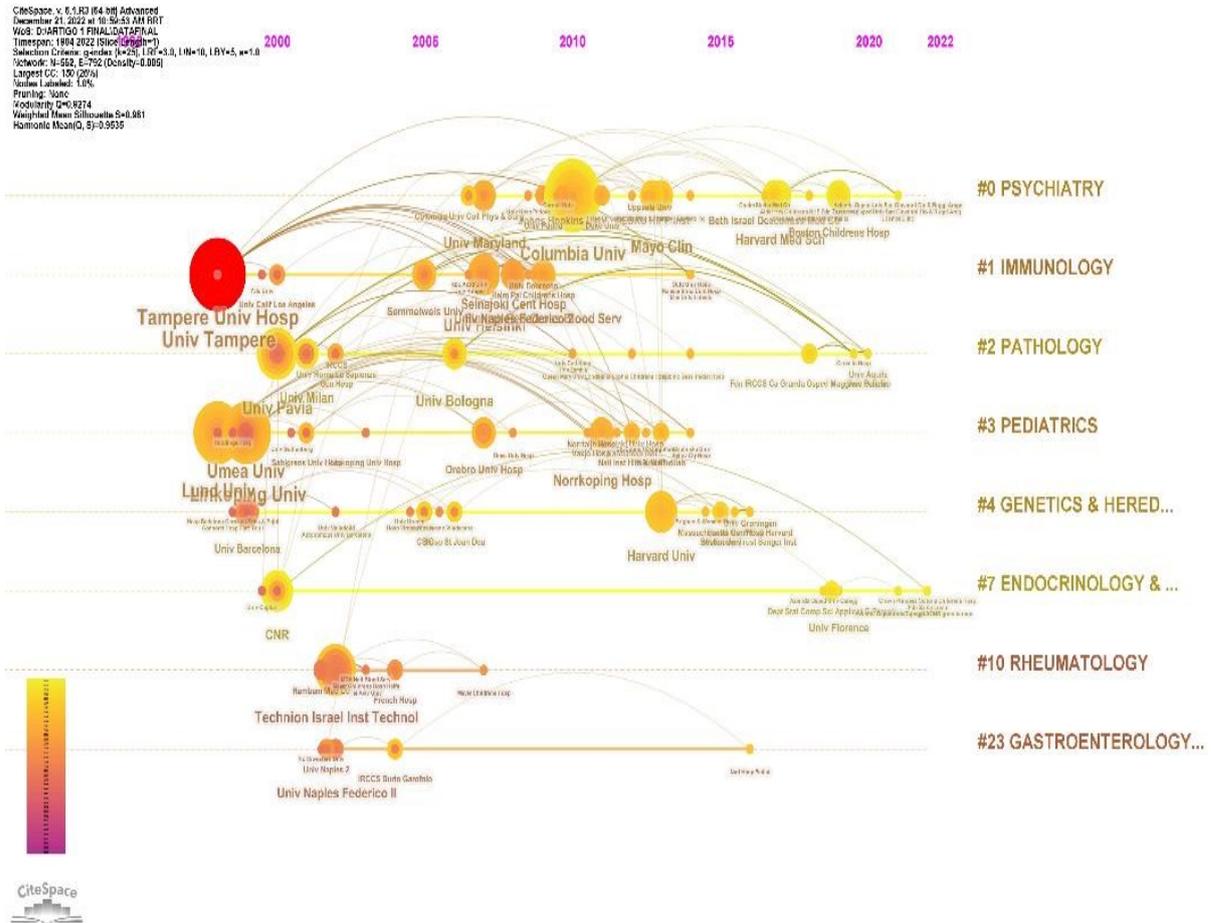
Figura 9 - Redes de colaboração (linhas) entre instituições (nós) classificadas por áreas de estudo (rótulos dos *clusters*) sobre MBG-DRG. Os nós dos membros do maior cluster (#0) estão coloridos em vermelho. Números (#) mais altos indicam clusters menores

CiteSpace v. 5.1.R3 (64-bit) Advanced
 November 8, 2022 at 11:37:00 PM BRT
 WoS: D:\ARTIGO 1 FINAL\DATA\FINAL
 Timespan: 1994-2022 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: g-index (k=25), LRF=3.0, LNF=10, LBY=5, e=1.0
 Network: N=562, E=772 (Density=0.005)
 Largest CC: 150 (26%)
 Nodes Labeled: 1.0%
 Pruning: None
 Modularity Q=0.8274
 Weighted Mean Silhouette S=0.9786
 Harmonic Mean(Q, S)=0.9523



Fonte: CiteSpace (2022)

Figura 10 - Evolução das redes (linhas) de aglomerados (clusters) entre instituições (nós) que conduziram atividades de pesquisa sobre MBG-DRG entre 1984 e 2022. Clusters foram classificados em áreas de estudo. O preenchimento em vermelho dentro do nó representa a explosão de citações dos estudos desenvolvidos pela instituição no referido período de tempo. Nós maiores indicam países com maiores números de citações



Fonte: CiteSpace (2022)

A psiquiatria (cluster #0) foi a área de estudo com a maior rede de colaboração científica entre instituições, de um total de 192 *clusters* identificados (Figura 9). Como a ingestão de glúten e outros componentes tem sido relacionada a vários distúrbios ou alterações neurológicas e psiquiátricas, incluindo ataxia, esquizofrenia, neuropatia periférica, autismo, depressão, ansiedade e alucinações (psicose do glúten) (15, 16), conforme mostrado em Figura 2, estudos sobre os efeitos das dietas sem glúten e com baixo teor de FODMAP na remissão dessas doenças têm aumentado, o que justifica o elevado interesse em estudos com abordagem psiquiátrica.

A silhueta elevada ($S=0,9786$; Figura 9) mostra uma coesão muito forte entre os 192 *clusters* de instituições identificados. A modularidade ($Q= 0,9274$; Figura 9), também elevada, indica alta qualidade da divisão do cluster, pois quanto maior o valor de Q, melhor a estrutura da rede do cluster (CHEN, 2017), indicando redes entre instituições coesas e com intensa colaboração científica com foco numa área específica.

Além disso, a análise de cluster identificou uma explosão de citações na Tampere University (Força de 3,88), na Finlândia, que ocorreu entre 2008 e 2014, período em que sua produção científica nesse campo de estudo atraiu extraordinária atenção da comunidade científica. Esta instituição tem se destacado em pesquisas sobre DRG com foco na área de Imunologia (grupo #2) (Figura 9). A Universidade de Tampere e o Hospital Universitário de Tampere foram pioneiros nos estudos sobre MBG-DRG e permanecem expandindo sua rede de colaboração até o presente em diversas áreas, principalmente Imunologia, Psiquiatria e Pediatria (Figura 10).

4.7. Redes de cocitações

As redes de cocitação de estudos sobre MBG-DRG estão apresentadas na Figura 11. Todas as referências foram agrupadas em 82 *clusters*, que foram rotulados por termos do título. Eles mostraram alta coesão, homogeneidade e robustez ($S= 0,9382$), bem como alta qualidade de divisão ($Q=0,8268$).

Figura 11 - Principais redes de cocitação de estudos sobre MBG-DRG, rotuladas por termos do título. Os nós do maior cluster (#0) estão coloridos em vermelho. Números (#) mais altos indicam clusters menores



Fonte: CiteSpace (2022)

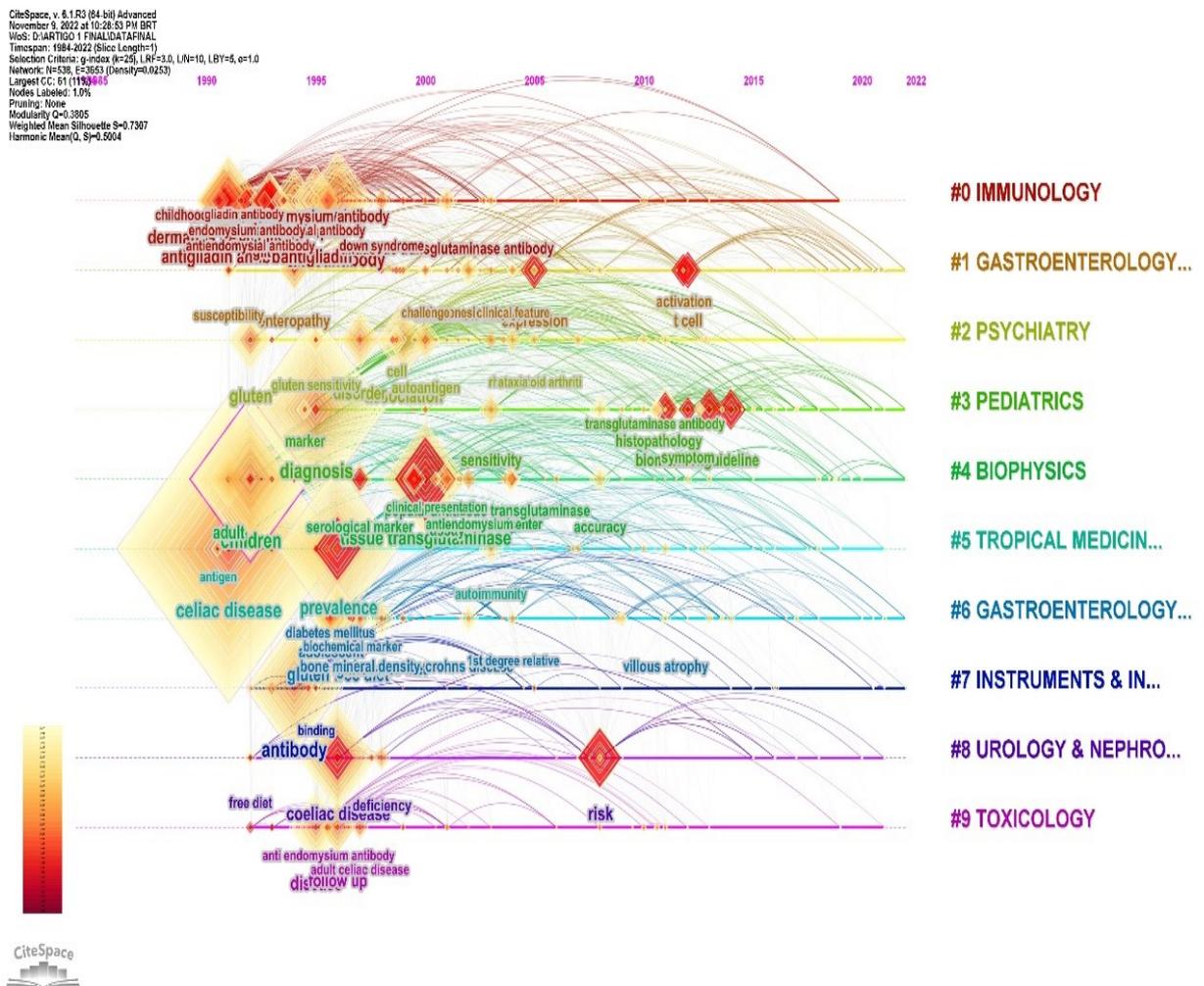
De acordo com o resumo narrativo do CiteSpace, as referências dos maiores grupos foram agrupadas com base em estudos de doença celíaca com foco em anticorpos anti-endomísio IgA (#0, $s=0,953$, $n=119$ referências), dieta sem glúten (#1, $s=0,886$, $n=111$), população pediátrica (#2, $s=0,975$, $n=107$), desafio duplo cego com glúten, esquema de duas doses (#4, $s=0,933$, $n=107$), marcador sorológico único (#5, $s=0,903$, $n=101$) e doença celíaca pediátrica (#6, $s=0,934$, $n=94$).

4.8. Tendências e lacunas do conhecimento

A análise das palavras-chave dos estudos sobre MBG-DRG permitiu encontrar os temas mais pesquisados ao longo do tempo, bem como suas tendências evolutivas no campo de pesquisa relacionado. Assim, os temas importantes nesta área de estudo podem ser identificados pela frequência das palavras-chave e pela similaridade/conexão entre elas (rede), obtidas a partir da análise de co-palavras utilizando o CiteSpace (CHEN, 2006).

As palavras-chave mais citadas (losangos maiores) nas publicações (1984-2022), bem como os *clusters* de palavras-chave estão apresentados na Figura 11. Esses grupos de palavras-chave apresentaram boa coesão ($S= 0,7307$) e razoável qualidade de divisão dos clusters acoplados à rede ($Q=0,3505$), o que é esperado uma vez que palavras comuns como glúten, diagnóstico e anticorpos, por exemplo, são normalmente citadas/compartilhadas pela maioria dos trabalhos científicos. As palavras-chave foram agrupadas principalmente nas áreas de Imunologia, Gastroenterologia, Psiquiatria e Pediatria (Figura 12).

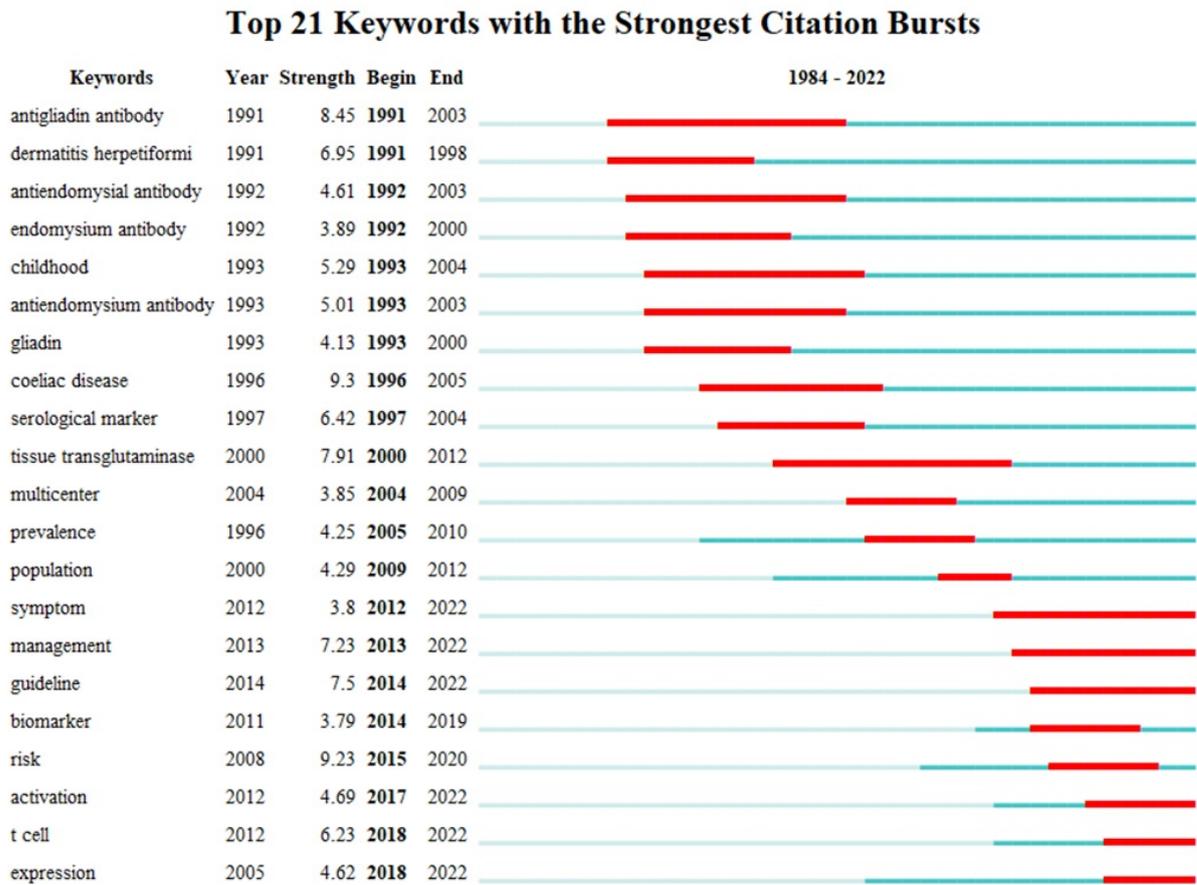
Figura 12- Palavras-chave (nós) mais frequentemente citadas em estudos sobre MBG-DRG (1984-2022). Clusters de palavras-chave foram agrupados em áreas de estudos. Os nós (losangos) do maior cluster (#0) estão coloridos em vermelho. Números (#) mais altos indicam clusters menores. Os losangos concêntricos representam os números de citações realizadas às palavras-chave nos anos correspondentes. O preenchimento em vermelho dos nós representa explosão de citações das palavras-chave. Nós com halos roxos apresentam alta centralidade de intermediação



Fonte: CiteSpace (2022)

As 21 palavras-chave de estudos sobre MBG-DRG que apresentaram explosões de citações (losangos preenchidos em vermelho na Figura 12), desde 1984 até o momento, destacaram a mudança de tendências neste campo de estudo, bem como as principais lacunas do conhecimento (Figura 13).

Figura 13 - Palavras-chave de estudos sobre MBG-DRG que apresentaram explosões de citações entre 1984 e 2022



Fonte: CiteSpace (2022)

As palavras-chave **dermatite herpetiforme** e **anticorpo anti-gliadina** apresentaram as primeiras explosões de citações em estudos sobre MBG-DRG em 1991. Os anticorpos antigliadina (AGA) tem afinidade com os peptídeos derivados da gliadina, as principais proteínas do glúten, e são encontrados no soro de pacientes com DC, embora também possam ser encontrados em pacientes com outras doenças gastrointestinais. **Anticorpos antiendomísio** (EmA; autoanticorpos da classe IgA direcionados contra o endomísio) e **antitransglutaminase tecidual 2** (anti-tTG2; autoanticorpos da classe IgA e IgG produzidos por células B específicas para tTG2) são AGA das classes IgA e IgG. Os testes AGA foram os primeiros usados para o diagnóstico de DC, mas não são mais usados atualmente devido à sua baixa precisão diagnóstica, além da introdução de testes sorológicos mais novos e precisos. Isso pode explicar porque a palavra-chave anticorpo anti-gliadina apresentou uma explosão de citação nas primeiras décadas de estudos sobre MBG-

DRG, que durou 13 anos, mas não tem destaque atualmente. Neste período, o uso do **anticorpo antiendomísio** (1991) para diagnóstico de DC também apresentou grande relevância, o que refletiu na sua longa duração da explosão de citações (12 anos). Essa tendência foi discutida anteriormente e está presente entre as dez publicações mais citadas no MBG-DRG (Tabela 1).

As palavras-chave citadas nas duas primeiras décadas (1991-2004) apresentaram explosões de citações entre 1991 e 2012. A DC foi a DRG que mais recebeu atenção nesse período, com a explosão de citações mais forte (força de 9,49) (Figura 12). As palavras-chave **anticorpo antigliadina** (1991), **anticorpo antiendomísio** (1991), **doença celíaca** (1996), **gliadina** (1993), **marcador sorológico**, **prevalência** (1996), **população** (2000) e **transglutaminase tecidual** (2000) indicaram maior atenção aos anticorpos como biomarcadores sorológicos de diagnóstico de DC, com foco na determinação da prevalência de DC em populações específicas. A palavra-chave **infância** (explosão de 1993 a 2004), provavelmente está relacionada à importância do diagnóstico precoce de DC na infância para minimizar seus impactos na saúde em longo prazo, juntamente com os desafios relacionados ao diagnóstico de DC em pacientes pediátricos. A **dermatite herpetiforme** (1991) também apresentou maior destaque nos primeiros anos de estudos sobre biomarcadores de DRG, com explosão de citações com duração de sete anos (1991 a 1998). Devido à redução da prevalência de DH (SALMI, 2019), os estudos que avaliam essa DRG mostram atualmente uma tendência de queda. Essas questões foram abordadas por *clusters* mais antigos (Figura 11) e foram consideradas por dois dos dez artigos mais citados publicados por Chorzelski et al. (1984) e Maki et al. (1991), na primeira década (Tabela 1).

A partir de 2005, houve um aumento expressivo no interesse da comunidade científica sobre MBG-DRG, principalmente SNCG, com foco em estimar o **risco** (2008) de DRG e das comorbidades a elas associadas, em diferentes populações, bem como estabelecer **diretrizes** (2014) para diagnóstico preciso e tratamento adequado das doenças (2013), baseado em estratégias nutricionais, principalmente exclusão do glúten da dieta, com ou sem redução de FODMAPs, ATIs e outros componentes. Artigos publicados por Carrocio et al. (2012), Confino-Cohen et al. (2012), Ciacci et al. (2002) e de Loudes et al. (2017), algumas das dez referências mais citadas (Tabela 1), abordaram esses temas.

Como esperado, a explosão de citações da palavra-chave **biomarcador** ocorreu recentemente, em 2011, e continua até hoje. Assim, as citações mais frequentes das palavras-chave **expressão** e **sintoma** podem indicar que maior atenção tem sido dada atualmente aos estudos que avaliam o efeito de intervenções dietéticas na expressão gênica de marcadores de DRG, bem como na remissão das DRG. Essa abordagem foi conduzida no estudo de Sapone e colaboradores, um grupo de pesquisadores da Itália e dos EUA que publicou um dos 10 artigos mais citados na última década (Tabela 1). Além disso, como o glúten pode causar distúrbios neurológicos, em geral, a dieta sem glúten (DSG) é o tratamento mais eficiente para DC e, da mesma forma, relacionada a melhorias em neuropatologias, incluindo TEA, esquizofrenia, ansiedade e depressão, e também na melhoria da saúde do microbioma intestinal. A modificação do microbioma pode estar relacionada à remissão da doença, uma vez que a abundância e a diversidade da microbiota intestinal residente são modificadas com a retirada do glúten (SEVERANCE; YOLKEN; EATON, 2016).

As explosões de citações das palavras-chave **células T** e **ativação** começaram em 2017 e permanecem até hoje. A doença celíaca é um distúrbio autoimune mediado por células T humanas e causado pela exposição ao glúten da dieta em indivíduos geneticamente predispostos. As células T CD4+ reconhecem erroneamente os peptídeos do glúten derivados da digestão incompleta como patógenos nocivos e tornam-se ativadas, desencadeando a resposta imune. Uma vez que as células T CD4+ são ativadas, elas podem produzir diferentes subconjuntos de células T auxiliares. Na DC, Th1, o tipo mais comum de célula T auxiliar produzida; ela produz citocinas que recrutam outras células imunes, resultando em dano tecidual (JABRI; SOLLID, 2017). Assim, o desenvolvimento de estratégias para reduzir a ativação de células T pode reduzir ou inibir a resposta imune e tem recebido muita atenção atualmente.

5 CONCLUSÃO

Nos últimos 39 anos, houve crescente evolução da produção científica sobre marcadores biológicos e genéticos de desordens relacionadas ao glúten, principalmente relacionada aos biomarcadores (anticorpos) e, em menor escala, a marcadores genéticos, em recente investigação.

A doença celíaca foi a desordem mais estudada neste período, sendo que estudos voltados para a descoberta de marcadores de sensibilidade ao glúten não celíaca se intensificaram na última década.

As investigações de novos biomarcadores e marcadores genéticos de desordens relacionadas ao glúten estão em notável expansão, com foco no diagnóstico, manejo, monitoramento do tratamento, bem como na avaliação de risco e prevalência dessas doenças.

REFERÊNCIAS

- ABDULKARIM, A. S.; MURRAY, J. A. The diagnosis of coeliac disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, 17, n. 8, p. 987-995, Apr 2003.
- ADRIAANSE, M.; LEFFLER, D. A. Serum Markers in the Clinical Management of Celiac Disease. **Digestive Diseases**, 33, n. 2, p. 236-243, 2015.
- AKSNES, D. W.; LANGFELDT, L.; WOUTERS, P. Citations, citation indicators, and research quality: An overview of basic concepts and theories. **Sage Open**, 9, n. 1, p. 1-17, 2019.
- ANTIGA, E.; MAGLIE, R.; QUINTARELLI, L.; VERDELLI, A. *et al.* Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives. **Frontiers in Immunology**, 10, p. 17, Jun 2019.
- ASHOK, T.; PATNI, N.; FATIMA, M.; LAMIS, A. *et al.* Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease: The Two Peas in a Pod. **Cureus Journal of Medical Science**, 14, n. 6, Jun 2022.
- ASRI, N.; ROSTAMI-NEJAD, M. Chapter 4 - Gluten-related disorders definition. *In*: ROSTAMI-NEJAD, M. (Ed.). **Gluten-Related Disorders: Diagnostic Approaches, Treatment Pathways, and Future Perspectives**: Academic Press, 2022. p. 49-57.
- ASRI, N.; ROSTAMI-NEJAD, M.; ANDERSON, R. P.; ROSTAMI, K. The Gluten Gene: Unlocking the Understanding of Gluten Sensitivity and Intolerance. **Application of Clinical Genetics**, 14, p. 37-50, 2021.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DO TRIGO. **Consumo Mundial de Trigo**, 2022.
- AURICCHIO, R.; GALATOLA, M.; CIELO, D.; AMORESANO, A. *et al.* A Phospholipid Profile at 4 Months Predicts the Onset of Celiac Disease in at-Risk Infants. **Scientific Reports**, 9, p. 12, Oct 2019.
- AURICCHIO, R.; TRONCONE, R. Can Celiac Disease Be Prevented?. **Frontiers in immunology**, 12, p. 672148, 2021.
- BANSAL, M.; GUPTA, R.; BANSAL, J. Celiac Disease: A Scientometric Analysis of World Publication Output, 2005-2014. **OGH Reports**, 6, n. 1, p. 8-15, 2017.
- BARBARA, G.; CREMON, C.; CARINI, G.; BELLACOSA, L. *et al.* The Immune System in Irritable Bowel Syndrome. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, 17, n. 4, p. 349-359, 2011.

BARBARO, M. R.; CREMON, C.; MORSELLI-LABATE, A. M.; DI SABATINO, A. *et al.* Serum zonulin and its diagnostic performance in non-coeliac gluten sensitivity. **Gut**, 69, n. 11, p. 1966-1974, 2020.

BARBARO, M. R.; CREMON, C.; WRONA, D.; FUSCHI, D. *et al.* Non-Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders. **Nutrients**, 12, n. 12, p. 3735, 2020.

BASCUÑÁN GAMBOA, K.; RONCORONI, L.; BRANCHI, F.; DONEDA, L. *et al.* The 5 Ws of a gluten challenge for gluten-related disorders. . **Nutrition Reviews**, 76, 2018.

BHARDWAJ, R. K. A bibliometric study of literature on celiac disease. **Library Philosophy and Practice**, 1058, 2013.

BIESIEKIERSKI, J. R. What is gluten? **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 32, n. 1, p. 78–81, 2017.

BIESIEKIERSKI, J. R. What is gluten? . **Journal of Gastroenterology and Hepatology** 32, n. 1, p. 78–81, 2017.

BONINI, S.; RUFFILLI, A. Genetics of food allergy. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, 4, n. 1-2, p. 71-78, 1997.

BRAGDE, H.; JANSSON, U.; FREDRIKSON, M.; GRODZINSKY, E. *et al.* Celiac disease biomarkers identified by transcriptome analysis of small intestinal biopsies. **Cellular and Molecular Life Sciences**, 75, n. 23, p. 4385-4401, 2018.

BRUSCA, I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. . **Advances in clinical chemistry**, 68, p. 1-55, 2015.

CABANILLAS, B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 60, n. 15, p. 2606-2621, 2020.

CABANILLAS, B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. . **Critical Reviews in Food Science and Nutrition.**, 60, n. 15, p. 2606-2621, 2020.

CAJA, S.; MAKI, M.; KAUKINEN, K.; LINDFORS, K. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. **Cellular & Molecular Immunology**, 8, p. 103-109, 2011.

CAMARERO, C.; DE ANDRES, A.; GARCIA-HOZ, C.; ROLDAN, B. *et al.* Assessment of Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Composition (Lymphogram) for

Accurate and Prompt Diagnosis of Celiac Disease in Pediatric Patients. **Clinical and Translational Gastroenterology**, 12, n. 11, p. 9, 2021.

CARDENAS-TORRES, F. I.; CABRERA-CHAVEZ, F.; FIGUEROA-SALCIDO, O. G.; ONTIVEROS, N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. **Medicina-Lithuania**, 57, n. 6, p. 20, 2021.

CÁRDENAS-TORRES, F. I.; CABRERA-CHÁVEZ, F.; FIGUEROA-SALCIDO, O. G.; ONTIVEROS, N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. **Medicina (Kaunas)**, 57, n. 6, p. 526, 2021.

CATASSI, C. Gluten Sensitivity. **Annals of Nutrition and Metabolism**, 67, p. 16-26, 2015.

CATASSI, C.; ELLI, L.; BONAZ, B.; BOUMA, G. *et al.* Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. **Nutrients**, 7, n. 6, p. 4966-4977, 2015.

CHEN, C. CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature. **Journal of the American Society for Information Science and Technology**, 57, n. 3, p. 359-377, 2006.

CHEN, C. Science Mapping: a systematic review of the literature. . **Journal of Data and Information Science** 2, n. 2, p. 1-40, 2017.

CHOONG, M. K.; TSAFNAT, G. The implications of biomarker evidence for systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, 12, n. 176, p. 1-7, 2012.

CIANFERONI, A. Wheat allergy: diagnosis and management. **Journal of Asthma and Allergy**, 9, p. 13-25, 2016.

CIANFERONI, A. Wheat allergy: diagnosis and management. . **Journal of Asthma and Allergy** 29, n. 9, p. 13-25, 2016.

CLARANCE, M. M.; RAJA, S. Mapping of Celiac Disease Research Literature: A Scientometric Approach. **Journal of Pharmaceutical Research International**, 33, n. 49A, p. 150-160, 2021.

Consultoria Internacional Euromonitor. **10 Principais Tendências Globais de Consumo 2022**, 2022.

Consultoria Internacional Euromonitor. **Top 5 Trends in Health and Wellness**, 2022.

DEMIR, E.; COMBA, A. The evolution of celiac disease publications: a holistic approach with bibliometric analysis. **Irish journal of medical science**, 189, n. 1, p. 267–276, 2020.

DI STEFANO, M.; MENGOLI, C.; BERGONZI, M.; CORAZZA, G. R. Bone Mass and Mineral Metabolism Alterations in Adult Celiac Disease: Pathophysiology and Clinical Approach. **Nutrients**, 5, n. 11, p. 4786-4799, 2013.

DOMSA, E. M.; BERINDAN-NEAGOE, I.; PARA, I.; MUNTEANU, L. *et al.* CELIAC DISEASE: A MULTI-FACETED MEDICAL CONDITION. **Journal of Physiology and Pharmacology**, 71, n. 1, p. 3-14, 2020a.

DOMSA, E. M.; BERINDAN-NEAGOE, I.; PARA, I.; MUNTEANU, L. *et al.* Celiac disease: a multi-faceted medical condition. . **Journal of Physiology and Pharmacology**, 71, n. 1, p. 3-14, 2020b.

FAO. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016-. FDA-NIH Biomarker Working Group. 2016 Jan 28 [Updated 2021 Jan 25]. 2016.

FAO. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD). **Food and Drug Administration (US)** 2016.

GANDINI, A.; DE MAAYER, T.; MUNIEN, C.; BERTRAND, K. *et al.* Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) and CXC3L(1) evaluation as biomarkers for patients at high-risk for coeliac disease in Johannesburg, South Africa. **Cytokine**, 157, p. 5, 2022.

GANDINI, A.; GEDEDZHA, M. P.; DE MAAYER, T.; BARROW, P. *et al.* Diagnosing coeliac disease: A literature review. **Human Immunology**, 82, n. 12, p. 930-936, 2021.

HADJIVASSILIOU, M.; SANDERS, D. D.; AESCHLIMANN, D. P. Gluten-Related Disorders: Gluten Ataxia. **Digestive Diseases**, 33, n. 2, p. 264-268, 2015.

HADJIVASSILIOU, M.; SANDERS, D. S.; WOODROOFE, N.; WILLIAMSON, C. *et al.* Gluten ataxia. **Cerebellum**, 7, n. 3, p. 494-498, 2008.

HAKOBYAN, L.; PRIETO-BLANCO, M. C.; LLORENS, M. R.; MOLINS-LEGUA, C. *et al.* Fast blue B functionalized silica-polymer composite to evaluate 3,5-dihydroxyhydrocinnamic acid as biomarker of gluten intake. **Sensors and Actuators B-Chemical**, 345, p. 9, 2021.

HAMEL, R. The dominance of English in the international scientific periodical literature and the future of language use in science. . **AILA Review**, 20, n. 1, p. 53-71, 2007.

HIRSCH, J. E. An index to quantify an individual's scientific research output. **Authors Info & Affiliations**, 102, n. 46, p. 16569-16572, 2005.

JABRI, B.; SOLLID, L. M. T Cells in Celiac Disease. . **The Journal of Immunology** 198, n. 8, p. 3005-3014, 2017.

JALILIAN, M.; JALALI, R. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. **Diabetes and Metabolic Syndrome**, 15, n. 3, p. 969-974, 2021.

KARPATI, S. Dermatitis herpetiformis. **Clinics in Dermatology**, 30, n. 1, p. 56-59, 2012.

KASWALA, D. H.; VEERARAGHAVAN, G.; KELLY, C. P.; LEFFLER, D. A. Celiac disease: diagnostic standards and dilemmas. **Diseases**, 3, n. 2, p. 86–101, 2015.

KOTZE, L. M. S. Celiac disease in Brazilian patients: associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. **Arquivos de Gastroenterologia**, 46, n. 4, p. 261-269, 2009.

LEONARD, M. M.; SAPONE, A.; CATASSI, C.; FASANO, A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. . **JAMA**, 318, n. 7, p. 647–656, 2017

LERNER, A.; JEREMIAS, P.; MATTHIAS, T. Gut-thyroid axis and celiac disease. **Endocrine Connections**, 6, n. 4, p. R52-R58, 2017.

LERNER, A.; RAMESH, A.; MATTHIAS, T. Serologic Diagnosis of Celiac Disease: New Biomarkers. **Gastroenterology clinics of North America**, 48, n. 2, p. 307–317, 2019.

MANZANARES, J.; SALA, F.; GUTIÉRREZ, M. S. G.; RUEDA, F. N. Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier. 2021.

MCCARTY, T. R.; O'BRIEN, C. R.; GREMIDA, A.; LING, C. *et al.* Efficacy of duodenal bulb biopsy for diagnosis of celiac disease: a systematic review and metaanalysis. *Endosc Int Open*. 2018;6(11):E1369–E78. 42. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). **Gastroenterology** 102, n. 1, p. 330-354, 1992.

MEARNS, E. S.; TAYLOR, A.; CRAIG, K. J. T.; PUGLIELLI, S. *et al.* Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. **Nutrients**, 11, n. 2, 2019.

Mercado gluten free visa novo crescimento. **Revista Higiene Alimentar**, 2019.

MOLINA-INFANTE, J.; SANTOLARIA, S.; SANDERS, D. S.; FERNÁNDEZ-BAÑARES, F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, 41, n. 9, p. 807–820, 2015.

NGUYEN, C. N.; KIM, S. J. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis, Disease Monitoring, and Management. *Medicina (Kaunas)*. **Medicina (Kaunas)**, 57, n. 8, p. 843, 2021.

NISHIKAWA-PACHER, A. Who are the 100 largest scientific publishers by journal count? A webscraping approach. **Journal of Documentation**, 78, n. 7, p. 450-463, 2022.

NOWAK-OCZKOWSKA, A.; SZAFLARSKA-POPLAWSKA, A.; SOROCZYNSKA-WRZYSZCZ, A. Are Down's syndrome patients a risk group for celiac disease? **Przegląd Gastroenterologiczny**, 8, n. 2, p. 77-85, 2013.

OSMAN, D.; UMAR, S.; MUHAMMAD, H.; NIKFEKR, E. *et al.* Neurological manifestation of coeliac disease with particular emphasis on gluten ataxia and immunological injury: a review article. . **Gastroenterology and hepatology from bed to bench**, 14, n. 1, p. 1-7, 2021.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, 372, p. n71, 2021.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. . **Research Methods and Reporting**, 372, n. 71, p. 1-9, 2020.

PARRA-MEDINA, R.; MOLANO-GONZALEZ, N.; ROJAS-VILLARRAGA, A.; AGMON-LEVIN, N. *et al.* Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Regression. **PLoS ONE**, 10, n. 5, 2015.

PARZANESE, I.; QEHAJAJ, D.; PATRINICOLA, F.; ARALICA, M. *et al.* Celiac disease: from pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology** 8, n. 2, p. 27-38, 2017.

PASTERKAMP, G.; ROTMANS, J. I.; DE KLEIJN, D. V. P. Scientometrics **Citation frequency: A biased measure of research impact significantly influenced by the geographical origin of research articles.** , 70, p. 153–165, 2007.

PERROTTA, G.; GUERRIERI, E. Celiac disease: definition, classification, historical and epistemological profiles, anatomopathological aspects, clinical signs, differential diagnosis, treatments and prognosis. Proposed diagnostic scheme for celiac disease (DSCNC). . **Archives of Clinical Gastroenterology** 8, n. 1, p. 008-019, 2022.

PHAM-SHORT, A.; DONAGHUE, K. C.; AMBLER, G.; PHELAN, H. *et al.* Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. . **Pediatrics International**, 136, n. 1, p. 170-176, 2015.

PHAN, C. M.; GUGLIELMI, G. Metabolic Bone Disease in Patients with Malabsorption. **Seminars in Musculoskeletal Radiology**, 20, n. 4, p. 369-375, 2016.

PIETZAK, M. Celiac Disease, Wheat Allergy, and Gluten Sensitivity: When Gluten Free Is Not a Fad. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, 36, p. 68S-75S, 2012.

PINTO-SANCHEZ, M. I.; SEILER, C. L.; SANTESSO, N.; ALAEDINI, A. *et al.* Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Gastroenterology**, 159, n. 3, p. 884, 2020. Review.

POURPAK, Z.; MANSOURI, M.; MESDAGHI, M.; KAZEMNEJAD, A. *et al.* Wheat allergy: Clinical and laboratory findings. **International Archives of Allergy and Immunology**, 133, n. 2, p. 168-173, 2004.

PRATESI, R.; GANDOLFI, L.; GARCIA, S. G.; MODELLI, I. C. *et al.* Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. **Scandinavian journal of gastroenterology**, 38, n. 7, p. 747-750, 2003.

PRIETO, J.; SINGH, K. B.; NNADOZIE, M. C.; ABDAL, M. *et al.* New Evidence in the Pathogenesis of Celiac Disease and Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. **Cureus**. , 13, n. 7, 2021.

PRONIN, D.; BÖRNER, A.; WEBER, H.; SCHERF, K. A. Wheat (*Triticum aestivum* L.) Breeding from 1891 to 2010 Contributed to Increasing Yield and Glutenin Contents but Decreasing Protein and Gliadin Contents. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 68, n. 46, p. 13247–13256, 2020.

RAMIREZ-SANCHEZ, A. D.; TAN, I. L.; GONERA-DE JONG, B. C.; VISSCHEDIJK, M. C. *et al.* Molecular Biomarkers for Celiac Disease: Past, Present and Future. **International Journal of Molecular Sciences**, 21, n. 22, 2020.

RAMÍREZ-SÁNCHEZ, A. D.; TAN, I. L.; GONERA-DE JONG, B. C.; VISSCHEDIJK, M. C. *et al.* Molecular Biomarkers for Celiac Disease: Past, Present and Future. *International journal of molecular sciences*. 21, n. 22, p. 8528, 2020.

RAO, V. C. The Use of English Language in Research. *Journal for Research Scholars and Professionals of English Language Teaching*. **Journal for Research Scholars and Professionals of English Language Teaching**, 2, n. 8, p. 1-8, 2018.

RAVEL, A.; MIRCHER, C.; REBILLAT, A. S.; CIEUTA-WALTI, C. *et al.* Feeding problems and gastrointestinal diseases in Down syndrome. **Archives De Pediatrie**, 27, n. 1, p. 53-60, 2020.

RAWAT, V.; TYAGI, R.; SINGH, I.; DAS, P. *et al.* Cerebellar Abnormalities on Proton MR Spectroscopy and Imaging in Patients With Gluten Ataxia: A Pilot Study. **Frontiers in Human Neuroscience**, 16, p. 13, 2022.

REJ, A.; AZIZ, I.; SANDERS, D. S. Coeliac disease and noncoeliac wheat or gluten sensitivity. **Journal of Internal Medicine**, 288, n. 5, p. 537-549, 2020.

REUNALA, T.; HERVONEN, K.; SALMI, T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. **American Journal of Clinical Dermatology**, 22, n. 3, p. 329-338, 2021.

RODRÍGUEZ-MARTÍN, L.; VAQUERO, L.; VIVAS, S. New celiac disease biomarkers. **Revista española de enfermedades digestivas**, 112, n. 10, p. 792-796, 2020.

ROSTOM, A.; DUBÉ, C.; CRANNEY, A.; SALOOJEE, N. *et al.* The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. **Gastroenterology** 128, p. 38-46, 2005.

RUBIO-TAPIA, A.; HILL, I. D.; KELLY, C. P.; CALDERWOOD, A. H. *et al.* American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. **The American Journal of Gastroenterology**, 108, n. 5, p. 656, 2013.

SAHIN, Y. Celiac disease in children: A review of the literature. **World Journal of Clinical Pediatrics**, 9, n. 10, p. 53–71, 2021.

SALMI, T. T. Dermatitis herpetiformis. **Clinical and Experimental Dermatology**, 44, n. 7, p. 728-731, 2019.

SATO, S.; YANAGIDA, N.; EBISAWA, M. How to diagnose food allergy. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, 18, n. 3, p. 214-221, Jun 2018.

SCHYUM, A. C.; RUMESSEN, J. J. Serological testing for celiac disease in adults. **United European Gastroenterology Journal**, 1, n. 5, p. 319–325, 2013.

SCIBILIA, J.; CARLO, M. R.; LAURA, M. L.; MIRONE, C. *et al.* Favorable Prognosis of Wheat Allergy in Adults. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, 29, n. 2, p. 118-123, 2019.

SEVERANCE, E. G.; YOLKEN, R. H.; EATON, W. W. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. **Schizophrenia Research**, 176, n. 1, p. 23-35, 2016.

SHEWRY, P. R. Do ancient types of wheat have health benefits compared with modern bread wheat? . **The Journal of Cereal Science**, 79, p. 469–476, 2018a.

SHEWRY, P. R. Do ancient types of wheat have health benefits compared with modern bread wheat? **Journal of Cereal Science**, 79, p. 469-476, 2018b.

SILANO, M.; AGOSTONI, C.; GUANDALINI, S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. **World Journal of Gastroenterology**, 16, n. 16, p. 1939–1942, 2010.

SINGH, A.; PRAMANIK, A.; ACHARYA, P.; MAKHARIA, G. K. Non-Invasive Biomarkers for Celiac Disease. **Journal of clinical medicine**, 8, n. 6, p. 885, 2019.

SKODJE, G. I.; VAN MEGEN, F.; STENDAHL, M.; HENRIKSEN, C. *et al.* Detection of gluten immunogenic peptides and the Celiac Disease Adherence Test to monitor gluten-free diet: a pilot study. **European Journal of Clinical Nutrition**, 76, n. 6, p. 902-903, 2022.

SMITHSON, G.; SIEGELMAN, J.; OKI, T.; MAXWELL, J. R. *et al.* The Evolving Landscape of Biomarkers in Celiac Disease: Leading the Way to Clinical Development. . **Frontiers in immunology**, 12, p. 665756, 2021.

SOARES, R. L. S. Irritable bowel syndrome, food intolerance and non- celiac gluten sensitivity. a new clinical challenge. . **The Arquivos of Gastroentology**, 55, n. 4, p. 417-422, 2018.

SPOERL, D.; BASTID, C.; RAMADAN, S.; FROSSARD, J. L. *et al.* Identifying True Celiac Disease and Wheat Allergy in the Era of Fashion Driven Gluten-Free Diets. **International Archives of Allergy and Immunology**, 179, n. 2, p. 132-141, 2019.

STRIMBU, K., & Tavel, J. A. What are biomarkers? **Current opinion in HIV and AIDS**, 5, n. 6, p. 463–466, 2010.

TAHAMTAN, I.; AFSHAR, A. S.; AHAMDZADEH, K. Factors affecting number of citations: a comprehensive review of the literature. **Scientometrics**, 107, n. 3, p. 1195-1225, 2016.

TARAGHIKHAH, N.; ASHTARI, S.; ASRI, N.; SHAHBAZKHANI, B. *et al.* An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. **BMC gastroenterology**, 20, n. 1, p. 258, 2020.

TARAGHIKHAH, N., Ashtari, S., Asri, N., Shahbazkhani, B., Al-Dulaimi, D., Rostami-Nejad, M., Rezaei-Tavirani, M., Razzaghi, M. R., & Zali, M. R. . An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. **BMC gastroenterology**, 20, n. 1, p. 258, 2020.

TROISI, J.; AUTIO, R.; BEOPOULOS, T.; BRAVACCIO, C. *et al.* Genome, Environment, Microbiome and Metabolome in Autism (GEMMA) Study Design: Biomarkers Identification for Precision Treatment and Primary Prevention of Autism Spectrum Disorders by an Integrated Multi-Omics Systems Biology Approach. **Brain Sciences**, 10, n. 10, p. 16, 2020.

UHDE, M.; AJAMIAN, M.; CAIO, G.; DE GIORGIO, R. *et al.* Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. **Gut**, 65, n. 12, p. 1930-1937, 2016.

UTIYAMA, S. R. d. R. R., Iara José Taborda de Messias; Kotze, Lorete Maria da Silva. Genetics and immunopathogenics aspects of the celiac disease: a recent vision. **Arq. Gastroenterol.**, 41, n. 2, p. 121-128, 2004.

VENTER, C.; MASLIN, K.; ARSHAD, S. H.; PATIL, V. *et al.* Very low prevalence of IgE mediated wheat allergy and high levels of cross-sensitisation between grass and wheat in a UK birth cohort. Clin Transl Allergy. **Clinical and Translational Allergy** 6, n. 1, p. 22, 2016.

VIITASALO, L.; KURPPA, K.; ASHORN, M.; SAAVALAINEN, P. *et al.* Microbial Biomarkers in Patients with Nonresponsive Celiac Disease. **Digestive Diseases and Sciences**, 63, n. 12, p. 3434-3441, 2018.

VITIELLO, L.; DE BERNARDO, M.; ERRA, L.; DELLA ROCCA, F. *et al.* Optical Coherence Tomography Analysis of Retinal Layers in Celiac Disease. **Journal of Clinical Medicine**, 11, n. 16, p. 10, 2022.

WIESER, H. Chemistry of gluten proteins. **Food microbiology**, 24, n. 2, p. 115-119, 2007a.

WIESER, H. Chemistry of gluten proteins. **Food microbiology**, 24, n. 2, p. 115-119, 2007b.