

CORRELAÇÃO DO GLÚTEN COM DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO E MUSCULOESQUELÉTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

GLÚTEN: EFEITOS SISTÊMICOS

Samara Rabelo Valnier¹; Kristian Madeira²; Évelin Vicente³.

1- Universidade do Extremo Sul Catarinense - Unesc, Criciúma, Brasil; Acadêmica do curso de Fisioterapia; Não há conflito de interesses.

2- Universidade do Extremo Sul Catarinense - Unesc, Criciúma, Brasil; Docente do curso de Fisioterapia da Unesc e Coordenador do Grupo de Pesquisa em Métodos Quantitativos (GPMEQ/UNESC); Não há conflito de interesses.

3- Universidade do Extremo Sul Catarinense - Unesc, Criciúma, Brasil; Fisioterapeuta e docente do Curso de Fisioterapia da Unesc; Não há conflito de interesses.

Endereço para correspondência: Évelin Vicente. Departamento de Fisioterapia. Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário, CEP: 88806-000, Criciúma, SC, Brasil. Email: eve@unesc.net

RESUMO

Introdução: O glúten é uma proteína presente em diversos cereais incluindo o trigo, centeio e cevada. Seu consumo aumentou consideravelmente nas últimas décadas, tornando-se um dos principais elementos constituintes da dieta humana. Os transtornos relacionados ao glúten formam um espectro de doenças imunomediadas que podem aparecer em qualquer idade, em indivíduos com suscetibilidade genética, quando ingerindo ou se expondo em contato com o glúten. Os distúrbios mais frequentes são a DC e a SGNC. **Objetivos:** Verificar a relação da ingestão do glúten e os efeitos desta proteína no organismo, mais especificamente, no sistema nervoso e musculoesquelético, a fim de relacioná-los com a Fisioterapia. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, no período de 2013 a 2018. Foram incluídos estudos clínicos, não clínicos, randomizados ou não, relatos de caso ou séries e revisões de literatura que descrevessem a relação da ingestão de glúten e seus efeitos nos sistemas já mencionados. Após aplicação dos critérios de inclusão, restaram 30 artigos para revisão. **Resultados:** Nos artigos selecionados foi possível verificar que as doenças musculoesqueléticas e neurológicas são relatadas em associação com a DC e a SGNC, como manifestações extra-intestinais dessas doenças. **Conclusão:** As doenças neurológicas e musculoesqueléticas apresentam distúrbios de movimento que afetam a capacidade funcional e a qualidade de vida dos indivíduos com distúrbios decorrentes do glúten. A Fisioterapia auxilia no tratamento dos sintomas desses indivíduos, proporcionando maior independência funcional e melhora na qualidade de vida das pessoas com distúrbios relacionados ao glúten.

Palavras-chave: Glúten, Sistema Nervoso, Sistema Musculoesquelético.

ABSTRACT

Introduction: Gluten is a protein present in several cereals including wheat, rye and barley. Its consumption has increased considerably in the last decades, becoming one of the main constituent elements of the human diet. Gluten-related disorders form a spectrum of immune-mediated diseases that can appear at any age, in individuals with genetic susceptibility, when ingesting or exposing themselves in contact with gluten. The most frequent disorders are DC and SGNC. **Objectives:** To verify the relationship of gluten intake and the effects of this protein in the body, more specifically, in the nervous and musculoskeletal systems, in order to relate them to Physical Therapy. **Methods:** A literature review was conducted in the PubMed database from 2013 to 2018. Clinical, non-clinical, randomized or non-randomized studies, case reports or series, and literature reviews describing the relationship between gluten intake and effects on the systems already mentioned. After applying the inclusion criteria, 30 articles were left for review. **Results:** In the articles selected it was possible to verify that musculoskeletal and neurological diseases are reported in association with DC and SGNC as extra-intestinal manifestations of these diseases. **Conclusion:** Neurological and musculoskeletal disorders present movement disorders that affect the functional capacity and quality of life of individuals with gluten disorders. Physiotherapy assists in treating the symptoms of these individuals, providing greater functional independence and improvement in the quality of life of people with gluten-related disorders.

Keywords: Gluten, Nervous System, Musculoskeletal System.

1 INTRODUÇÃO

As doenças relacionadas ao glúten representam um espectro clínico de manifestações com um fator comum, a ingestão de glúten¹. Dentre as doenças relacionadas à ingestão dessa proteína, a mais conhecida é a Doença Celíaca (DC), também denominada como Enteropatia Sensível ao Glúten².

A DC pode ser definida como uma doença crônica mediada pelo sistema imune, caracterizada por atrofia das vilosidades da mucosa proximal do intestino delgado e má absorção de nutrientes após a ingestão de glúten ou proteínas relacionadas, em indivíduos geneticamente suscetíveis que expressam as moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) de classe II DQ2 ou DQ8³. Nestes pacientes, ocorre uma reação imunológica anormal à fração de gliadina do glúten, uma proteína encontrada na cevada, no trigo e no centeio, cuja ingestão leva à atrofia e inflamação crônica da mucosa intestinal^{4,5}.

Durante anos, a DC foi considerada apenas uma doença gastrointestinal caracterizada principalmente por má absorção grave associada à diarreia crônica, inchaço abdominal, esteatorreia e déficit de crescimento. No entanto, a partir da década de 1960, vários estudos demonstraram que a DC pode apresentar manifestações extra-intestinais, que podem preceder e/ou acompanhar sintomas digestivos ou não⁶.

Diferentemente do passado, onde a DC era quase sempre reconhecida por sua apresentação clássica, vista em crianças e caracterizada por sintomas digestivos, nos dias atuais, sua apresentação é mais frequente na forma atípica, com sintomas confusos ou mesmo sem a presença de sintomas, podendo permanecer sem diagnóstico por muitos anos⁷. O quadro clínico da DC é altamente variável, o que dificulta um diagnóstico preciso. Embora a resposta auto-imune seja direcionada a mucosa intestinal, os sinais e sintomas podem afetar qualquer órgão e tecido do corpo⁸.

Ainda dentro do espectro clínico da DC, alguns pacientes podem apresentar Sensibilidade ao Glúten Não-Celíaca (SGNC), onde os sintomas clínicos são

semelhantes aos dos pacientes com DC, porém sem evidência histopatológica de enteropatia na biópsia duodenal⁹.

Os primeiros casos de NCGS foram relatados na década de 1970^{10,11}, porém essa entidade foi redescoberta recentemente, seguindo o trabalho publicado em 2010, que descreve as características clínicas e fisiopatológicas da SGNC. Desde então, o número de artigos sobre NCGS cresceu exponencialmente, assim como o número de pessoas tratadas com a Dieta Sem Glúten (DSG) devido a uma grande variedade de sintomas ou condições¹².

Para alguns autores, a SGNC “verdadeira” é um pouco mais comum que a DC, e é descrita principalmente em adultos, particularmente em mulheres na faixa etária de 30 a 50 anos¹³; no entanto, séries de casos pediátricos também foram relatados¹⁴. A prevalência de SGNC ainda não está claramente definida. Nos últimos anos, vários estudos têm explorado a relação entre a ingestão de alimentos contendo glúten e o aparecimento de distúrbios neurológicos como ataxia e neuropatia periférica, além de alguns transtornos psiquiátricos¹⁵.

Embora uma DSG colabore com a redução dos sintomas intestinais dos pacientes com distúrbios do glúten, ela não impede o desenvolvimento de déficits neurológicos; e as alterações decorrentes a esses déficits, levam a problemas de postura e marcha¹⁶. Além disso, para alguns pesquisadores, o tipo de exercício pode ser um fator crítico para melhorar a saúde óssea; e o treinamento resistido experimentou mudanças positivas na densidade mineral óssea (DMO) e força muscular, um fator-chave na prevenção de quedas¹⁷. Um estudo posterior deste mesmo autor observou o efeito do treinamento de impacto combinado para equilíbrio e força muscular de membros inferiores em homens e mulheres; os pesquisadores relataram melhora no equilíbrio dinâmico e força muscular dos pacientes avaliados¹⁸.

Com tudo, é notável que o número de transtornos relacionados ao glúten vem aumentando consideravelmente nos últimos anos. Diversos estudos comprovam que os efeitos adversos da ingestão de glúten não ficam restritos apenas nos órgãos e tecidos do sistema gastrointestinal, mas podem acometer o organismo de forma

sistêmica. Uma DSG faz parte do tratamento dos pacientes com distúrbios do glúten, porém existem outras opções que podem complementar e otimizar o tratamento. Com base nisso, este artigo visa fornecer uma visão atualizada sobre a relação da ingestão de glúten e os efeitos desta proteína no organismo, bem como analisar os efeitos do glúten nos sistemas nervoso e musculoesquelético em pacientes com distúrbios do glúten, afim de buscar novas opções de tratamento e, relacionar com a Fisioterapia.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa UNESC, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) / Ministério da Saúde sob o parecer número 2.700.998; e é sustentado através de revisão sistemática de literatura na base de dados PubMed, onde foram analisadas as publicações dos últimos 5 anos. Os tipos de estudos considerados na busca foram: estudos clínicos, não clínicos, randomizados ou não, relatos de caso ou séries e revisões de literatura, de todos os idiomas, que descrevessem a relação da ingestão de glúten e seus efeitos nos sistemas Nervoso e Musculoesquelético.

Para a seleção dos artigos científicos foram estabelecidos os seguintes critérios: artigos que relacionassem a ingestão de glúten com distúrbios dos sistemas nervoso e musculoesquelético, sendo esses temas abordados juntos ou separadamente; estudos em humanos; textos completos disponíveis on-line e datados entre janeiro de 2013 e outubro de 2018. Estudos que incluíam condições auto-imunes primárias, efeitos do glúten em outros órgãos e sistemas e transtornos psiquiátricos, foram excluídos. Estudos que tratavam de dietoterapia foram incluídos somente se relacionassem seu efeito com os distúrbios dos sistemas já mencionados.

A coleta de dados ocorreu entre os meses de agosto e outubro de 2018. Para a efetivação da busca, foram usados três grupos de descritores na língua inglesa, de forma isolada (Tabela 1) e combinada (Tabela 2).

Tabela 1. Descritores usados para busca na base de dados PubMed após aplicação dos filtros de pesquisa.

Grupo	Descritores usados na busca
1	Gluten-sensitive disease, Wheat sensitivity, Glutens, Atypical celiac disease, Glutens-related disorders, Gluten enteropathy.
2	Neurologic Manifestations, Nervous system.
3	Movement disorders, Musculoskeletal system.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

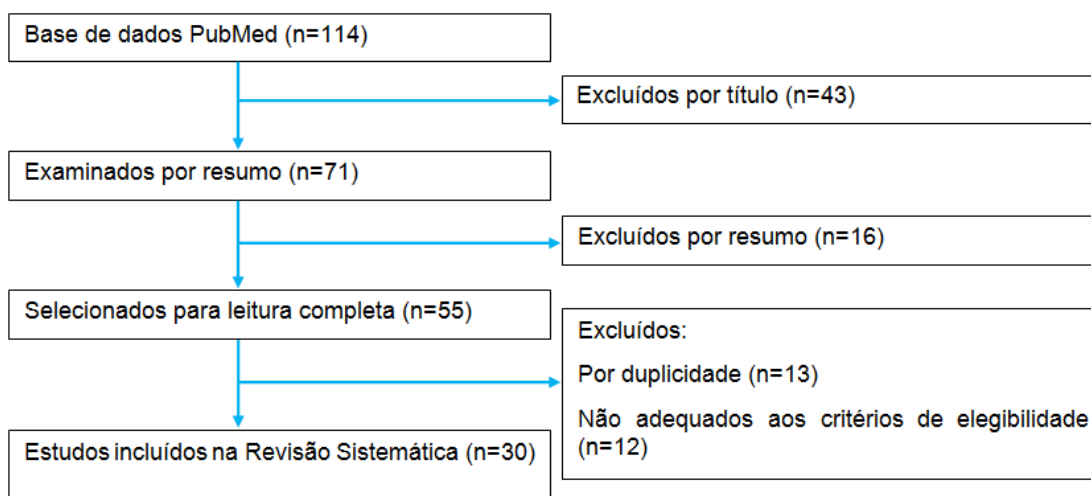
Tabela 2. Combinação dos descritores em inglês usados para pesquisa na base de dados PubMed após aplicação de filtros e critérios de inclusão.

Combinação	Descritores usados na busca
Glúten + SN	Gluten-sensitive disease “or” Wheat sensitivity “or” Glutens “or” Atypical celiac disease “or” Glutens-related disorders “or” Gluten enteropathy “and” Neurologic Manifestations “or” Nervous system.
Glúten + SME	Gluten-sensitive disease “or” Wheat sensitivity “or” Glutens “or” Glutens-related disorders “or” Gluten enteropathy “and” Movement disorders “or” Musculoskeletal system.
Glúten + SN + SME	Gluten-sensitive disease “or” Wheat sensitivity “or” Glutens “or” Glutens-related disorders “or” Gluten enteropathy “and” Neurologic Manifestations “or” Nervous system “and” Movement disorders “or” Musculoskeletal system.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Foi encontrado um total de 114 artigos científicos. O fluxo de informações da pesquisa realizada na base de dados está apresentado no fluxograma (Figura 1). Após aplicação dos critérios de inclusão, restaram 30 artigos que foram utilizados nesta revisão. O período de seleção dos artigos corresponde aos anos de 2013 a 2018. Durante o período da revisão, poucas publicações que relacionassem o glúten com distúrbios do sistema nervoso e musculoesquelético de forma conjunta, foram realizadas, o que justifica o baixo número de artigos selecionados.

Figura 1. Fluxograma PRISMA com estudos encontrados na base de dados.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos artigos selecionados, foi possível verificar que as doenças musculoesqueléticas e neurológicas são relatadas em associação com a DC e a SGNC, como manifestações extra-intestinais dessas doenças.

Além disso, estudos mostram que a apresentação varia dependendo da idade, duração e extensão da doença do paciente¹⁹.

3.1 MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS ASSOCIADAS À INGESTÃO DO GLÚTEN

Conforme alguns estudos, a relação entre distúrbios ósseos e DC é reconhecida há muitos anos^{19,20}. Os pacientes celíacos recém-diagnosticados ou tratados inadequadamente sofrem de distúrbios esqueléticos, e além de apresentar baixa DMO, apresentam redução de massa e consequentemente, aumento na fragilidade óssea, levando a alta prevalência de fraturas^{21,22}. A baixa DMO tem sido

relatada em diversos estudos de pacientes com DC, com estimativas de até 70%, dependendo da idade, sexo, status da menopausa e saúde geral da população estudada^{23,24,25,26,27}.

Embora muitos estudos não foram concebidos para olhar as taxas de fratura, alguns estudos epidemiológicos^{22,28,29,30,31,32,33,34,35} e uma meta-análise recente³⁶ demonstraram um aumento do risco de fraturas em pacientes com DC. Outro estudo, de base populacional demonstrou que a atrofia das vilosidades intestinais está associada a um risco aumentado de fratura de quadril, apesar de uma dieta isenta de glúten³⁷. Outro estudo, realizado com 21.000 pacientes celíacos e cerca de 100.000 controles, confirmou um aumento de 43% na prevalência de fraturas entre celíacos³³.

Osteopenia ou osteoporose foram encontradas em 22 dos 35 novos pacientes com DC comprovados por biópsia, o que resultou em uma prevalência de 62% de baixa DMO³⁸. Pesquisadores afirmam que, mulheres na pré-menopausa com doença celíaca têm DMO mais baixa, microarquitetura anormal e menor força em comparação com mulheres pré-menopáusicas normais de idade, Índice de Massa Corporal (IMC), sexo e raça e/ou etnia semelhantes³⁹. A baixa DMO vem sendo descrita em diversos pacientes com DC sintomáticos e assintomáticos. Entre eles, a situação mais preocupante é a dos pacientes com DC assintomática ou silenciosa, pois as alterações da anemia e da vitamina D mostram uma prevalência muito alta também neste subgrupo⁴⁰.

Um achado significativo sobre a DMO foi mostrado em 2016, onde os resultados da pesquisa apontaram uma taxa de 35% de baixa DMO em crianças celíacas⁴¹. A redução acentuada da DMO em crianças com DC não tratada também foi observada, e mesmo nos casos assintomáticos, pode-se observar a redução de massa óssea^{42,43}. Portanto, identificar e tratar crianças com DC é fundamental para prevenir as consequências á longo prazo da diminuição densidade óssea⁴¹.

Ainda em relação aos pacientes pediátricos com DC, devemos destacar o risco de pico de aquisição de massa óssea abaixo do ideal e do atraso do crescimento. O ganho mais rápido, na massa óssea, ocorre durante a adolescência. A

densidade óssea aumenta até o final da puberdade, quando atinge seu valor máximo. Se o pico normal de massa óssea não for alcançado, o indivíduo corre um risco maior de desenvolver osteoporose; assim, a quantidade de osso acumulada durante os anos pediátricos é um importante preditor da futura resistência do indivíduo a fraturas⁴⁴. Artralgias, miopatias, artrite não erosiva também fazem parte do quadro de manifestações extra-intestinais que podem acometer pacientes pediátricos^{45,46,47,48}. Além disso, é relativamente comum o aparecimento de derrame articular subclínico em crianças com DC⁴⁹.

Autores relacionaram a apresentação de osteomalácia em pacientes adultos com DC^{50,51,52,53}. Outras doenças esqueléticas também foram relatadas associadas a DC. Em pacientes atípicos, assim como em casos não reconhecidos, dor nas costas, dor musculoesquelética difusa, osteomalácia e fraqueza muscular proximal são possíveis manifestações clínicas da doença, além de osteoporose⁵⁴.

3.1.1 Manifestações reumatológicas relacionadas ao Glúten

Alguns relatos sobre a coexistência de SGNC com doenças reumatológicas estão disponíveis na literatura. A primeira evidência demonstrou que, em um grupo de 30 indivíduos com espondilite anquilosante, 11 tinham a positividade para anticorpos anti-gliadina (AAG), enquanto nenhum paciente em um grupo controle exibiu esse achado⁵⁵. Em outro estudo, os mesmos autores relataram 4 pacientes com espondiloartrite axial, 2 deles com espondilite anquilosante e um deles com espondiloartrite psoriásica. Nos 4 pacientes, a DC foi descartada e uma resposta clara ao DSG foi observada, com resolução da dor lombar inflamatória crônica, com recidiva após a ingestão de glúten. A biópsia duodenal foi realizada em 3 pacientes onde foi observada a linfocitose intraepitelial. Em outro grupo de pacientes, esclerose sistêmica, fenômeno de Raynaud e poliartrite simétrica também foram registrados⁵⁶.

Outra manifestação reumatológica fortemente associada ao glúten é a fibromialgia. Em muitas séries de casos, vários pacientes com SGNC queixam-se de dores musculares ou articulares crônicas, dormência nas pernas, fadiga e cefaléia^{13,57,58,59,60,61}, desta forma, é possível que uma fibromialgia subjacente não

diagnosticada possa estar presente. Um estudo anterior também mostrou a profundidade da relação do glúten com a fibromialgia. O estudo contou com a participação de 246 pacientes com fibromialgia submetidos à DSG, 90 apresentaram melhora clínica dos sintomas. Além disso, os autores descreveram as características de 20 dos 90 pacientes. Eles tiveram uma duração média de fibromialgia de 12 anos, e 17 também apresentaram sintomas gastrointestinais. Dezoito tinham um haplótipo DQ2 / 8 e todos mostraram um aumento nos IELs duodenais. Após um período de dieta sem glúten médio de 16,4 meses, 15 deles (75%) experimentaram uma remissão completa da dor e em 8 deles o desafio do glúten levou à reaparição dos sintomas⁶². Em outro estudo, a dieta isenta de glúten foi capaz de induzir uma diminuição em algumas escalas avaliando os sintomas da fibromialgia⁶³. Nessas bases, é possível supor que a ligação entre esses dois distúrbios seja bastante forte, mas o papel da enterite microscópica nesse cenário deve ser testado em outros estudos controlados.

3.2 ETIOLOGIA DAS MANIFESTAÇÕES ÓSSEAS

Acredita-se que as alterações ósseas resultam da má absorção intestinal de vitaminas e minerais, como vitamina D, cálcio e fósforo, porém, uma interação mais complexa entre citocinas e fatores locais e/ou sistêmicos que influenciam a formação e a reabsorção óssea vem sendo consideradas.

As citocinas osteotrópicas estão envolvidas na remodelação óssea, pois regulam a diferenciação e ativação de osteoblastos e osteoclastos. Em doenças inflamatórias, incluindo a DC, a liberação crônica de citocinas pró-inflamatórias é bem conhecida. O interferon (IFN) γ é a citocina dominante na mucosa intestinal danificada. Um estudo descrevendo o envolvimento da rede de citocinas pró-inflamatórias na patogênese de DC em crianças apontou a abundância de IFN- γ na mucosa intestinal. Além disso, os pesquisadores do estudo associaram a ingestão de glúten com a produção de interleucina (IL) -15, IL-18 e IL-21⁶⁴.

3.3 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS À INGESTÃO DO GLÚTEN

As anormalidades neurológicas associadas à DC, geralmente mostram um curso subclínico na infância. Uma meta-análise e revisão sistemática envolvendo 15 estudos revelou um risco aumentado para o desenvolvimento de complicações neurológicas, dentre elas neuropatia periférica e doença da substância branca em crianças com DC, mas esse risco foi menor do que em adultos⁶⁵.

De forma geral, as complicações neurológicas mais comuns associadas ao glúten são a ataxia e a neuropatia periférica. Destas, a ataxia cerebelar é a mais frequente, muitas vezes associada à atrofia cerebelar na neuroimagem. Três doenças principais foram descritas no espectro de manifestações neurológicas relacionadas ao glúten: ataxia do glúten, neuropatia do glúten e encefalopatia do glúten⁶⁶.

Alguns relatos sobre a relação direta entre as doenças citadas acima e as desordens relacionadas ao glúten foram publicados nos últimos anos. Em um estudo de 2016, os pesquisadores avaliaram retrospectivamente 562 pacientes (228 com DC e 334 com SGNC) e envolvimento neurológico concomitante. Na SGNC, o distúrbio mais frequente foi à neuropatia periférica (54%) seguida de ataxia (46%), enquanto na DC a ataxia foi a mais frequente (41%). Em todos os casos, uma ligação profunda com a positividade dos anticorpos anti-gliadina (AGA) foi registrada. Além disso, a gravidade da ataxia foi semelhante nas duas condições (DC e SGNC), enquanto os pacientes com DC exibiram formas mais frequentes de neuropatia².

3.3.1 Ataxia de Glúten (AG)

Esse distúrbio foi originalmente definido como ataxia esporádica idiopática na presença de AAG circulantes do tipo IgG ou IgA⁶⁷. Esta definição original foi baseada nos testes sorológicos disponíveis no momento. O desenvolvimento de marcadores serológicos mais recentes, específicos para manifestações neurológicas (anticorpos anti-TG6) podem ajudar a melhorar o diagnóstico, mas ainda não estão facilmente disponíveis^{68,69}. Em uma série de mais de 1000 pacientes com ataxia cerebelar

progressiva avaliados durante um período de 20 anos em Sheffield, no Reino Unido, mostrou que a AG teve uma prevalência de 15% entre todas as ataxias e 41% entre as ataxias esporádicas idiopáticas.

A AG geralmente se apresenta com ataxia cerebelar pura afetando principalmente a marcha e os membros inferiores. Raramente, pode apresentar ataxia em combinação com mioclonia focal, tremor palatal ou opsoclono^{70,71,72}. Além disso, é geralmente de início insidioso com uma idade média de 53 anos. No entanto, casos pediátricos também foram descritos⁷³.

3.3.2 Neuropatia Periférica

A neuropatia do glúten é uma forma de dano neuronal periférico, na qual há uma evidência sorológica de positividade para DC na ausência de etiologias alternativas. O tipo mais comum é uma neuropatia periférica axonal sensório-motora simétrica, mas outros tipos também foram descritos na literatura, como a neuropatia assimétrica, neuropatia motora pura ou neuropatia autonômica⁷⁴.

A neuropatia do glúten ocorre, geralmente, na sexta década de vida, e progride lentamente com um tempo médio de latência de 9 anos entre o diagnóstico de neuropatia e o da DC⁷⁵. Em adultos com DC, a prevalência de neuropatia é de cerca de 23%⁷⁶. Alguns autores investigaram a presença de neuropatia em crianças, e um estudo relatou a prevalência de neuropatia em 7,4% dos avaliados⁷⁷.

O envolvimento do sistema nervoso periférico em crianças com DC já foi relatado por outros autores anteriormente. Recentemente autores uma menina de 15 anos de idade acometida por DC, que apresentou uma polineuropatia periférica desmielinizante sensitivo-motora aguda após reintrodução acidental de glúten em sua dieta⁷⁸. Outros autores descreveram dois pacientes com doença celíaca nos quais a neuropatia apresentava fraqueza progressiva dos membros e, em ambos os pacientes, uma dieta isenta de glúten induziu melhora significativa da força muscular e anormalidades neurofisiológicas⁷⁹.

3.3.3 Outras manifestações neurológicas relacionadas ao Glúten

Em uma grande amostra, uma dupla prevalência de tremor no grupo de portadores de DC foi encontrada em comparação com indivíduos saudáveis⁸⁰. Além disso, doenças como esclerose múltipla, miopatia, mielopatia, lesões da substância branca e do gânglio basal, distonia e sintomas extrapiramidais, neurite óptica, doenças neurodegenerativas, encefalite do tronco cerebral e atrofia cerebral/cerebelar podem ser vistas como anormalidades neurológicas^{16,66,76,77,81,82,83,84,85}. Um caso pediátrico de mielite transversa (MT) com regressão de sintomas após ser realizado o tratamento com uma DSG também foi descrito na literatura⁸⁶.

Outras doenças gastrointestinais, onde a barreira intestinal está comprometida, também foram associadas à desmielinização do SNC. Em pacientes com esclerose múltipla, os marcadores sorológicos e histológicos da doença celíaca são mais frequentes do que em controles saudáveis⁸⁷, embora outros estudos tenham encontrado resultados inconsistentes⁸⁸. Casos de comorbidade de doença celíaca e esclerose múltipla são abundantes na literatura^{89,90}, assim como casos de doença celíaca com lesões de substância branca mimetizando esclerose múltipla ou outras doenças desmielinizantes do SNC^{91,92}. Mais recentemente, pesquisadores descobriram anticorpos transglutaminase-6 no soro de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Segundo a conclusão dos autores, em certos casos, a doença ELA pode estar associada à DC e à sensibilidade ao glúten, porém mais estudos são necessários para investigar essa ligação⁹³.

3.4 ETIOLOGIA DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

O mimetismo molecular entre a gliadina e as proteínas do sistema nervoso pode levar a uma reação cruzada de anticorpos AGA com antígenos do sistema nervoso. A AGA pode reagir com as células de Purkinje e epítomos de nervos periféricos. Além disso, a AGA possui uma imunorreatividade à sinapsina I, que é muito semelhante à gliadina, devido à alta frequência das regiões de prolina e glutamina. Em pacientes com DC, a AGA pode possivelmente interferir no equilíbrio normal entre os

circuitos neurais excitatórios e inibitórios, como consequência da interação com a sinapsinal^{94,95}.

Outra hipótese interessante diz respeito a um possível envolvimento do GABA. Como o GABA e o GAD também são sintetizados pelos neurônios do plexo entérico, o AGA-anti-GAD pode surgir em pacientes com DC e concentrar-se nas células de Purkinje e nos nervos periféricos e, pode interferir na transmissão sináptica GABAérgica, afetando assim, a atividade dos interneurônios inibitórios^{95,96,97,98}.

Dentro da auto-imunidade humoral a antígenos neuronais, depósitos de imunoglobulinas relacionadas à transglutaminase 2- ou transglutaminase 6 foram identificados não apenas no intestino, mas também no cerebelo, na ponte, na medula espinhal e ao redor dos vasos sanguíneos do cérebro⁹⁴. Achados adicionais mostram infiltração difusa de linfócitos T dentro do manguito perivascular com células inflamatórias que poderiam danificar a barreira hematoencefálica e expor os tecidos cerebrais ao AGA, induzindo níveis alterados de íons. Em conjunto, isso pode levar a um círculo vicioso, resultando em um desequilíbrio entre a excitabilidade neuronal inibitória e facilitatória⁶⁶.

CONCLUSÃO

É importante salientar que no curso clínico das desordens relacionadas ao glúten, diferentes manifestações neurológicas e musculoesqueléticas podem ser relatadas. Acredita-se que uma DSG seja o único tratamento eficaz para os distúrbios relacionados a essa proteína, porém, é possível concluir que tanto as doenças neurológicas como as doenças musculoesqueléticas apresentam desordens de movimento, afetando tanto a capacidade funcional, quanto a qualidade de vida dos indivíduos com distúrbios decorrentes do glúten.

Distúrbios de marcha, fadiga muscular, artralgias, miopatias, distúrbios ósseos e até mesmo fraturas são algumas das diversas manifestações extra-intestinais relacionadas à ingestão do glúten e podem ser tratadas através da associação de dietoterapia com a prática de exercícios. Neste contexto, a Fisioterapia mostra-se de extrema importância no tratamento desses pacientes, pois conta com inúmeras técnicas que podem auxiliar na redução de sintomas dos indivíduos com distúrbios do glúten.

Exercícios de força muscular, coordenação, treino de marcha e equilíbrio, entre outros, proporcionam melhores condições e melhora da funcionalidade desses pacientes, devendo estar associada a uma dieta restrita ao glúten, além disso, cabe ao Fisioterapeuta uma avaliação física detalhada do indivíduo, devendo estar atento também as questões gastrointestinais que ele possa apresentar e encaminhar a um profissional capacitado para melhor avaliação. O que evidencia a importância de um trabalho interdisciplinar na área da saúde, onde o Fisioterapeuta encaminha os pacientes com distúrbios neurológicos e/ou musculoesqueléticos ao Nutricionista, bem como o Nutricionista também os encaminha ao Fisioterapeuta, visando complementar e otimizar o tratamento dos pacientes com distúrbios de glúten.

Contudo, faz-se necessários mais estudos, afim de avaliar novas opções de tratamento para indivíduos com distúrbios do glúten.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- 1- Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al:Diagnóstico da sensibilidade ao glúten não-celíaca (SGNC): Os critérios dos especialistas de Salerno. *Nutrients*. 2015; 7(6): 4966–4977.
- 2- Hadjivassiliou M, Rao DG, Gr̃newald RA, Aeschlimann DP, Sarrigiannis PG, Hoggard N, et al. Disfunção Neurológica na Doença Celíaca e Sensibilidade ao Glúten Não-Celíaca. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(4): 561-7.
- 3- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al.Prevalência de doença celíaca em grupos de risco e não em risco nos Estados Unidos: um grande estudo multicêntrico. *ArchIntern Med*. 2003; 163(3): 286-92.
- 4- Green PH, Cellier C. DoençaCelíaca. *N Engl J Med*. 2007; 357(17): 1731-43.
- 5- Fasano A, Catassi C. Pratica Clínica. Doença Celíaca. *N Engl J Med*. 2012; 367(25): 2419-26.
- 6- Garnier-Lenglin H., Cerf-Bensussan N., Ruemmele F.M. Doença celiaca em crianças. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2015; 39: 544–551.
- 7- Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, PHR Verde. Tendências na apresentação da doença celíaca. *Am J Med*. 2006; 355. e9-14.
- 8- Larussa T, Suraci E, Nazionale I, et al. Mineralização óssea na doença celíaca. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 198025.
- 9- Oliveira F, Schoeps V, Sanvito W, Valério B. Gluten e Neuroimunologia. Associação rara com Miastenia Gravis e Revisão de Literatura. *RevAssocMedBras* (1992). 2018. 64(4): 311-314.
- 10- Ellis A, Linaker BD: Sensibilidade ao glúten não celíaca? *Lancet* 1978; 1 (8078):1358-9.
- 11- Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT: Diarreia sensível ao glúten, sem evidência de doença celíaca. *Gastroenterology*. 1981; 79 (5Pt 1): 801-6.

- 12- Sapon A, Lammers M, Mazzarella G, Mikhailenko I, Cartii M, Casolaro V, Fasano A: Expressão diferencial da IL-17 na mucosa em dois distúrbios induzidos pela gliadina: sensibilidade ao glúten e doença celíaca enteropatia auto-imune. *IntArchAllergyImmunol.* 2010; 152 (1): 75-80.
- 13- Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. Grupo de Estudo da Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca: Um inquérito prospectivo multicêntrico em pacientes suspeitos de ter sensibilidade ao glúten não celíaca. *BMC Med.* 2014; 12: 85.
- 14- Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, Indrio F, Cavallo L., Catassi C: Características clínicas, sorológicas e histológicas da sensibilidade ao glúten em crianças. *J Pediatr.* 2014; 164 (3): 463-7e1.
- 15- Catassi C. Sensibilidade ao glúten. *Ann NutrMetab.* 2015; 67 Suppl2: 16-26.
- 16- Bürk K, Farecki ML, Lamprecht G, et al. Sintomas neurológicos em pacientes com doença celíaca comprovada por biópsia. *MovDisord.* 2009; 24 (16): 2358-62.
- 17- Marques A, Wanderley F, Machado L, Sousa F, Viana L, Moreira-Gonçalves D, Moreira P, Mota J, Carvalho J. Efeitos da resistência e do exercício aeróbico na função física, densidade mineral óssea, opg e rankl em mulheres mais velhas. *Exp. Gerontol* 2011; 46 (7): 524-32.
- 18- Marques A, Mota J, Carvalho J. Efeitos do exercício sobre a densidade mineral óssea em idosos: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Age (Dordr).* 2012; 34 (6): 1493-515.
- 19- Chand N, Mihas A. Doença celíaca: conceitos atuais em diagnóstico e tratamento. *J ClinGastroenterol.* 2006; 40 (1): 3-14.
- 20- Salvesen A, Böe J. Osteomalácia em sprue *Acta MedScand*, 466 (1953), pp. 290-299.
- 21- Melvin W, Hepner W, Fronteiras P, Neale G, Joplin F. Metabolismo do cálcio e patologia óssea na doença celíaca em adultos. *Q J Med*, 39 (1970), pp. 83-113. 1970; 39 (153): 83-113.
- 22- Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risco de fraturas em pacientes com doença celíaca: um estudo transversal de caso-controle. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95 (1): 183-9.

- 23- Bianchi L, Bardella T. Osso na doença celíaca. *Osteoporos Int.* 2008; 19 (12): 1705-16.
- 24- Meyer D, Stavropoulos S, Diamante B, Shane E, Green PH. Osteoporose em uma população adulta dos EUA com doença celíaca. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96 (1): 112-9.
- 25- Duerksen R, Leslie D. Sorologia positiva para doença celíaca e redução da densidade mineral óssea em mulheres adultas. *Youcan J Gastroenterol.* 2010; 24: 103-107. *Pode J Gastroenterol.* 2010; 24 (2): 103-107.
- 26- Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, Villanacci V, Ricci C, Lanzini A. Doença celíaca em adultos idosos: características clínicas, sorológicas e histológicas e o efeito de uma dieta livre de glúten. *J Amgeriatr Soc.* 2012; 60 (6): 1064-9.
- 27- Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J. Baixa densidade mineral óssea em pacientes adultos com doença celíaca. *Endocrinol Pol.* 2012; 63 (4): 270-6.
- 28- West J, Logan RF, Card TR, Smith C e Hubbard R. Risco de fratura em pessoas com doença celíaca: um estudo de coorte de base populacional. *Gastroenterology.* 2003; 125 (2): 429-36.
- 29- Moreno ML, Vázquez H, Mazure R, et al. Estratificação do risco de fratura óssea em pacientes com doença celíaca. *ClinGastroenterolHepatol.* 2004; 2 (2): 127-34.
- 30- Davie MW, Gaywood I, George E, et al. Fraturas não espinhais em excesso em mulheres com mais de 50 anos com doença celíaca: um estudo transversal, baseado em questionário. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (9): 1150-5.
- 31- Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM. A doença celíaca e o risco de fraturas - um estudo geral de coorte de base populacional. *AlimentPharmacolTher.* 2007; 25 (3): 273-85.
- 32- Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, et al. 2008. Longo prazo, risco de fratura em pacientes com doença celíaca: um estudo de base populacional em OlmstedCounty, Minnesota. *DigDis Sci.*2008; 53 (4): 964-71.
- 33- Olmos M, Antelo M., Vázquez H, Smecuol E, Mauriño E, Bai JC. Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais sobre a prevalência de fraturas na doença celíaca. *DigLiverDis.* 2008; 40 (1): 46-53.

- 34- Sanchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, et al. Risco de fratura na doença celíaca: sexo, complacência alimentar ou ambos? *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (25): 3035-3042.
- 35- Heikkila K, Heliovaara M, Impivaara O, et al. Autoimunidade da doença celíaca e risco de fratura de quadril: achados de um estudo prospectivo de coorte. *JBone Miner Res*. 2015; 30 (4): 630-6.
- 36- Heikkila K, Pearce J, Maki M, Kaukinen K. Doença celíaca e fraturas ósseas: uma revisão sistemática e meta-análise. *J ClinEndocrinolMetab*. 2015; 100 (1): 25-34.
- 37- Lebowitz B, Michaelsson K, PH Verde, Ludvigsson JF. Dano da Mucosa Persistente e Risco de Fratura na Doença Celíaca. *J ClinEndocrinolMetab*. 2014; 99 (2): 609-616.
- 38- Vilppula K, Kaukinen L., Luostarinen I, Krekela H, Patrikainen H, Valve R, et al. Benefício clínico da dieta sem glúten em pacientes idosos com doença celíaca detectados por tela. *BMC Gastroenterol*. 2011, 136-143.
- 39- Stein EM, Rogers H, Leib A, et al. Força Esquelética Anormal e Microarquitetura em Mulheres com Doença Celíaca. *J ClinEndocrinolMetab*. 2015; 100 (6): 2347-53.
- 40- Di Stefano M, Mengoli C, M. Bergonzi, Corazza GR. Massa óssea e alterações do metabolismo mineral na doença celíaca em adultos: fisiopatologia e abordagem clínica. *Nutrients* 2013; 5 (11): 4786-4799.
- 41- Shahraki T, Hill ID. Espectro clínico da doença celíaca em crianças na província de Sistan e Baluchistão. *Arch Iran Med*. 2016; 19 (11): 762-767.
- 42- Kalayci AG, Kansu A, Girina N, Kucuk O, Aras G. Densidade mineral óssea e importância de uma dieta isenta de glúten em pacientes com doença celíaca na infância. *Pediatric*. 2001; 108 (5): E89.
- 43- Economou M, Karyda S, Gombakis N, Tsatra J, Athanassiou-Metaxa M et al. Doença celíaca subclínica em crianças: deficiência refratária de ferro como apresentação única. *J. Pediatr. HematolOncol*. 2004; 26 (3): 153-4.
- 44- Gordon, L.K. Bachrach, T.O. Carpenter, G. Karsenty, F. Rauch. Saúde óssea em crianças e adolescentes: um simpósio na reunião anual das Sociedades Acadêmicas Pediátricas / Lawson Wilkins PediatricEndocrineSociety. 2004; 34 (6): 226-42.

- 45- Bourne JT, Kumar P, CE de Huskisson, Mageed R, UnsworthDJ, Wojtulewski JA: Artrite e doença celíaca. *AmRheum.Dis.* 1985; 44: 592-8.
- 46- Hepburn AL, Kaye AS. Oligoartrite em uma mulher idosa com diarreia e perda de peso. *PostgradMed J.* 2001; 77 (909): 475-7.
- 47- Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Grünewald RA et al .: Miopatia associada à sensibilidade ao glúten.*MuscleNerve.* 2007; 35 (4): 443-50.
- 48- Dawidowicz K, Ea HK, Lahalle S, Qubaja M, Lioté F. Poliartralgia inexplicada e doença celíaca. *Joint BoneSpine.* 2008; 75 (3): 325-8.
- 49- Iagnocco A, Ceccarelli F, Mennini M, et al. Sinovite subclínica detectada por ultrassonografia em crianças afetadas pela doença celíaca: uma manifestação freqüente melhorada por uma dieta isenta de glúten. *ClinExpRheumatol.* 2014; 32 (1): 137-42.
- 50- Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, et al. Hipocalcemia e doença esquelética como características da doença celíaca. *Arch Intern. Med.* 1997; 157 (9): 1013-6.
- 51- Adhiyaman V, Adhiyaman S, Vaishnavi A. Hipocalcemia hipomagnesêmica com risco de vida e hipocalcemia na doença celíaca. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96 (12): 3473.
- 52- Rickels R, Mandel S. Doença celíaca manifestando-se como hipocalcemia isolada. *EndocrPract.* 2004; 10 (3): 203-7.
- 53- Schmidt K, Shirazi T, Powari M, Vaidya B. Espasmo carpopedal em um homem idoso: uma apresentação incomum da doença celíaca. *J R Soc Med.* 2007; 100 (11): 524-5.
- 54- Kozanoglu E, Basaran S, Goncu MK. Miopatia proximal como uma característica incomum da doença celíaca. *Rheumatol.* 2005; 24 (1): 76-8.
- 55- Toğrol RE, Nalbant S, Solmazgöl E, et al. O significado dos anticorpos para doença celíaca em pacientes com espondilite anquilosante: um estudo de caso controlado. *J IntMed Res.* 2009; 37 (1): 220-6.
- 56- Isasi C, Tejerina E, Morán LM. Sensibilidade ao glúten não-celíaca e doenças reumáticas. *ReumatolClin.* 2016; 12 (1): 4-10.

- 57- Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, et al. Sensibilidade do trigo não-celíaca diagnosticada por desafio duplo-cego controlado por placebo: explorar uma nova entidade clínica. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107 (12): 1898-1906.
- 58- Volta U, Tovoli F, Cicola R, et al. Testes sorológicos em sensibilidade ao glúten (intolerância ao glúten não celíaca). *J ClinGastroenterol*. 2012; 46 (8): 680-5.
- 59- Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. Pequenas quantidades de glúten em indivíduos com suspeita de sensibilidade a glúten não-celíaca: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado. *ClinGastroenterolHepatol*. 2015; 13 (9): 1604-12.e3.
- 60- Van Gils T, Nijeboer P, IJssennagger CE, et al. Prevalência e caracterização da sensibilidade autossuportada ao glúten na Holanda. *Nutrients*. 2016; 8 (11).
- 61- Carroccio A, Giambalvo O, Blasca F, Iacobucci R, D'Alcamo A, Mansueto P. Sensibilidade de trigo não-celíaca auto-relatada em estudantes do ensino médio: características demográficas e clínicas. *Nutrients*. 2017; 19 de julho; 9 (7).
- 62- Isasi C, Colmenero I, Casco F, et al. Fibromialgia e sensibilidade ao glúten não-celíaca: uma descrição com remissão da fibromialgia. *Rheumatol Int*. 2014; 34 (11): 1607-12.
- 63- Slim M, Calandre EP, Garcia-Leiva JM, et al. Os efeitos de uma dieta livre de glúten versus uma dieta hipocalórica entre pacientes com fibromialgia que experimentam sintomas semelhantes à sensibilidade ao glúten: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado. *J ClinGastroenterol*. 2017; 51 (6): 500-507.
- 64- Garrote JA, E Gomez-Gonzalez, Bernardo D, Arranz E, Chirido F. Patogênese da doença celíaca: a rede de citocinas pró-inflamatórias. *J PediatricGastroenterol Nutr*. 2008; 47 Supl1: S27-32.
- 65- Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, et al. A neurologia da doença celíaca na infância: qual é a evidência? Uma revisão sistemática e meta-análise. *DevMedNeurolChild*. 2010; 52 (8): 700-7.
- 66- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N., Boscolo S, Aeschlimann D. Sensibilidade ao glúten: do intestino ao cérebro. *Lancet Neurol*. 2010; 9 (3): 318-30.

- 67- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Características clínicas, radiológicas, neurofisiológicas e neuropatológicas da ataxia do glúten. *Lancet*. 1998; 14; 352 (9140): 1582-5.
- 68- Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, et al. Os auto-anticorpos na ataxia do glúten reconhecem uma nova transglutaminase neuronal. *Ann Neurol*. 2008; 64 (3): 332-43.
- 69- Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Anticorpos de transglutaminase6 no diagnóstico de ataxia de glúten. *Neurology*. 2013; 7; 80 (19): 1740-5.
- 70- Deconinck N, Scaillon M, Segers V, Groswasser JJ, Dan B. Opsoclonus-mioclonia associada à doença celíaca. *Pediatr Neurol*. 2006; 34: 312–314.
- 71- Kheder A, Currie S, Romanowski C, Hadjivassiliou M. Ataxia progressiva com tremor palatal devido à sensibilidade ao glúten. *MovDisord*. 2012; 27 (1): 62-3.
- 72- Sarrigiannis PG, Hoggard N, Sanders DS, et al. Ataxia de mioclonia e doença celíaca refratária. *Cerebellum Ataxias*. 2014; 1:11.
- 73- Diaconu G, Burlea M, Grigore I, Anton DT, Trandafir LM. Doença celíaca com manifestações neurológicas em crianças. *RevMedChirSocMed Nat Iasi*. 2013; 117 (1): 88-94.
- 74- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green et al. Neuropatia celíaca. *Neurology*. 2003; 60 (10): 1581-5.
- 75- Hadjivassiliou M, Kandler RH, Chattopadhyay AK, et al. Tratamento dietético da neuropatia glúten. *MuscleNerve*. 2006; 34 (6): 762-6.
- 76- Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T. Distúrbios neuromusculares e sensoriais em pacientes com doença celíaca bem tratada. *J NeurolNeurosurgPsychiatry*. 2003; 74 (4): 490-4.
- 77- Cakir D, Tosun A, Polat M, et al. Anormalidades neurológicas subclínicas em crianças com doença celíaca que recebem uma dieta sem glúten. *J PediatrGastroenterol Nutr*. 2007; 45 (3): 366-9.
- 78- Boskovic A, Stankovic I. Polineuropatia axonal e desmielinizante associada à doença celíaca. *IndianPediatr*. 2014; 51 (4): 311-2.

- 79- Rigamonti A, Magi S, Venturini E, Morandi L, Ciano C, Lauria G. Doença celíaca apresentando neuropatia motora: efeito da dieta livre de glúten. *MuscleNerve*. 2007; 35 (5): 675-7.
- 80- Ameghino L, Rossi MD, Cerquetti D, Merello M. O tremor está relacionado com a doença celíaca? *World J Gastroenterol*. 2017; 23 (22): 4132-4134.
- 81- Freeman HJ. Distúrbios neurológicos na doença celíaca em adultos. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22 (11): 909-11.
- 82- Grossman G. Complicações neurológicas da doença celíaca: qual é a evidência? *PractNeurol*. 2008; 8 (2): 77-89.
- 83- Steele R, CRF. Diagnóstico e tratamento da doença celíaca em crianças. *PostgradMed J*. 2011; 87 (1023): 19-25.
- 84- Parisi P, Principessa L, Ferretti A, et al. "Anormalidades no EEG" podem representar um fator de confusão na doença celíaca: um relato familiar de 4 anos de acompanhamento. *EpilepsyBehav Case Rep*. 2014; 2: 40–42.
- 85- Tovoli F, Masi C, Elena G, et al. Aspectos clínicos e diagnósticos dos distúrbios relacionados ao glúten. *World J Clin Cases*. 2015; 3 (3): 275–284.
- 86- Krom H, Sprangers F, Van den Berg R, Benninga MA, Kindermann A, 2017. Mielite Transversa como Manifestação da Doença Celíaca em uma Criança Pequena. *Pediatrics*. 2017; 139 (3).
- 87- Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Fuentes D, Alvarez N, López-Vázquez, González S. Prevalência da doença celíaca na esclerose múltipla. *BMC Neurol*. 2011; 11: 31.
- 88- Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, et al. Esclerose múltipla e doença celíaca: existe um risco aumentado? *MultScler*. 2004; 10 (6): 711-2.
- 89- Batur-Caglayan HZ, Irkeç C, Yildirim-Capraz I, Atalay-Akyurek N, Dumlu S. Um caso de esclerose múltipla e doença celíaca. *Case Rep Neurol Med*. 2013; 2013: 576921.
- 90- Casella G, Bordo BM, Schalling R, et al. Distúrbios neurológicos e doença celíaca. *Minerva GastroenterolDietol*. 2016; 62 (2): 197-206.
- 91- Mirabella M, Cianfoni A, Bucci M, et al. Doença celíaca apresentando encefalomielite aguda disseminada. *Eur J Neurol*. 2006; 13 (2): 202-3.

- 92- Finsterer J, Leutmezer F. Doença celíaca com envolvimento de nervo cerebral e periférico mimetizando esclerose múltipla. *J Med Life*. 2014; 7 (3): 440-4.
- 93- Gadoth A, Nefussy B, Bleiberg M, Klein T, Artman I, Drory VE. Anticorpos de transglutaminase6 no soro de Pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. *JAMA Neurol*. 2015. Jun; 72 (6): 676-81.
- 94- Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, et al. Os auto-anticorpos na ataxia do glúten reconhecem uma nova transglutaminase neuronal. *Ann Neurol*. 2008; 64 (3): 332-43.
- 95- Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Manifestações neurológicas e psiquiátricas da doença celíaca e sensibilidade ao glúten. *Psychiatr*. 2012; 83 (1): 91-102.
- 96- Williamson S, Faulkner-Jones BE, Cram DS, Furness JB, Harrison LC. Transcrição e tradução de dois genes da glutamato-descarboxilase no íleo de ratos, camundongos e cobaias. *J Auton Nerv Syst*. 1995; 55 (1-2): 18-28.
- 97- Takenoshita H, Shizuka-Ikeda M, Mitoma H, et al. Inibição pré-sináptica da transmissão GABAérgica cerebelar por autoanticorpos de glutamato descarboxilase na ataxia cerebelar progressiva. *J NeurolNeurosurgPsychiatry*. 2001; 70 (3): 386-9.
- 98- Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, et al. Auto-anticorpos dirigidos à transglutaminase cerebral e intestinal na ataxia do glúten. *Neurology*. 2006; 66 (3): 373-7.

ANEXO 1. Diretrizes para Autores

Serão aceitos para análise os seguintes tipos de manuscritos nas suas seções:

Artigo Original pesquisa clínica ou experimental;

Artigos de Revisão: análises críticas sobre temas atuais;

Relato de Casos

Nota Histórica

Imagem em Neurologia: imagens de aspectos ilustrativos na área de neurologia e afins.

Os textos devem ser preferencialmente em português, sendo também aceitos em espanhol e em inglês.

Quanto à submissão online: os originais devem ser submetidos pelo site da revista na internet, na URL <http://www.revneuro.indc.ufrj.br/index.php/RBN>. Os artigos não devem trazer os dados de identificação no corpo do texto. Os dados de identificação do autor devem ser digitados no campo apropriado da submissão, incluindo nome completo do autor e/ou autores, titulação, cargo ou função, atividade principal exercida, vinculação institucional (se houver), endereço completo para correspondência (incluindo cidade, estado e país) e e-mail.

Os manuscritos serão analisados pela comissão editorial para verificação da adequação do tema ao periódico, encaminhados para revisão e, posteriormente, quando necessário, reenviados aos autores para as devidas modificações. O manuscrito poderá ser aceito ou recusado, decisão tomada pela comissão editorial e parecer dos revisores.

Estrutura do manuscrito

A RBN adota as normas editoriais do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org/>). Os autores devem submeter o original em Word fonte 12 (Arial ou Times New-Roman).

O texto deve conter, nesta ordem:

1. Apresentação (página de rosto):

- a. Título sintético e preciso, com até 150 caracteres; incluir título abreviado até 30 caracteres;
- b. Autor: nome e sobrenome, este como desejado para indexação;
- c. Informações complementares: nome da instituição em que foi feito o estudo, cidade e país; grau e cargo do autor; declaração de conflito de interesses; financiadora; endereço eletrônico do autor correspondente.

2. Resumo e Abstract:

- a. Artigos Originais, de Revisão, Nota Histórica e Relato de Caso: até 250 palavras, contendo informação estruturada quanto a: fundamento, objetivos, métodos, resultados, conclusão; palavras-chave e keywords: de acordo com os Descritores de Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br/>);
- b. Outras modalidades: sem Resumo ou Abstract, assim como sem palavras-chave e keywords.

3. Texto:

- a. Artigos Originais: até 3.000 palavras, excluindo-se as referências, contendo: introdução e objetivo; métodos (sujeitos e procedimentos), referência explícita quanto ao cumprimento das normas éticas aplicáveis, incluindo o nome da Comissão de Ética

que aprovou o estudo e a obtenção do Consentimento Informado assinado; resultados; discussão; conclusão; agradecimentos; referências (até 50). Evitar repetir no texto dados que constem de tabelas e ilustrações;

b. Artigos de Revisão: até 5.000 palavras, sem contar as referências, incluindo análise de dados de outros autores ou meta-análise, avaliação crítica dos dados da literatura e considerações baseadas em sua experiência pessoal, outras informações semelhantes ao item anterior, referências (até 100);

c. Nota Histórica e Relato de Caso: até 1.000 palavras e até 10 referências;

d. Imagens em Neurologia: até 150 palavras, com resumo dos dados pertinentes e comentários sobre as imagens, referências (até duas).

4. Tabelas:

a. Artigos Originais e de Revisão: até cinco, apresentadas em páginas separadas, constando: número de ordem, título e legenda;

b. Nota Histórica e Relato de Caso: até duas, com formato semelhante ao dos artigos.

5. Ilustrações:

a. Artigos Originais e de Revisão: até seis gráficos e/ou fotos (excepcionalmente mais, a critério dos editores), de qualidade adequada para impressão, com legendas em páginas separadas;

b. Nota Histórica e Relato de Caso: até duas, com formato semelhante ao descrito para os artigos;

c. Imagens em Neurologia: até duas, em uma única página.

Obs.: Reproduções de ilustrações publicadas -- informar sobre a autorização do detentor do direito, caso não se encontra em domínio público.

Obs.: Ilustrações em cores terão os custos repassados ao autor; o local de inserção de tabelas e figuras deve ser assinalado no texto.

6. Referências:

Seguir o estilo Vancouver baseado no NLM http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html; as referências devem ser ordenadas de acordo com sua citação no texto (preferencialmente); incluir todos os autores quando até cinco; quando seis ou mais, listar os três primeiros seguidos de “et al.”. **Artigo de periódico:** Autor. Título. Título do periódico abreviado. Data de publicação (ano mês dia); volume(número):páginas inicial-final do artigo. **Livro:** Autor(es) do livro. Título do livro. Edição. Cidade de publicação: Editora; Ano de publicação. **Capítulo de livro:** Autor(es) do capítulo. Título do capítulo. "In": nome(s) do(s) autor(es) ou editor(es). Título do livro. Edição. Cidade de publicação: Editora; Ano de publicação. página inicial-final do capítulo. **Documento em meio eletrônico:** Autor(es). Título. Título do periódico abreviado[Tipo de mídia]. Data de publicação[data da citação];volume(número):paginação. Disponível em: endereço na web do documento(URL).

Responsabilidades

Autores: Estudos envolvendo seres humanos devem conter menção da aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa e sobre a obtenção de assinatura de consentimento informado pelo participante ou responsável legal. Os estudos conduzidos com animais experimentais deverão também conter aprovação ética adequada. Os autores assumem plena responsabilidade intelectual e legal pelo conteúdo do artigo, incluindo texto, tabelas e figuras. Os textos publicados são de responsabilidade exclusiva dos autores.