



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ PINHEIRO GAIO SEABRA RATO

Doença celíaca no idoso

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

NOVEMBRO/2020

Doença celíaca no idoso

Artigo de revisão narrativa

Beatriz Pinheiro Gaio Seabra Rato¹; Manuel Teixeira Marques Veríssimo, MD, PhD¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Autora: Beatriz Pinheiro Gaio Seabra Rato

Endereço de correio eletrónico: beatriz.rato@hotmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra - Polo III, Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Abreviaturas	4
Introdução	5
Material e métodos	7
Resultados e discussão	8
1. Epidemiologia	8
2. Fisiopatologia	10
3. Manifestações clínicas	13
3.1. Termos e conceitos relacionados com doença celíaca	13
3.2. Particularidades da apresentação clínica no idoso.....	15
3.3. Anemia e outras alterações analíticas	16
3.4. Distúrbios do metabolismo ósseo e fraturas.....	17
3.5. Doenças autoimunes	18
3.5.1. Dermatite herpetiforme.....	19
3.6. Manifestações neuropsiquiátricas.....	20
3.7. Doença cardiovascular	21
3.8. Malignidade e mortalidade.....	21
4. Diagnóstico	23
4.1. Seleção de doentes e abordagem inicial	23
4.2. Anticorpos séricos.....	24
4.3. Endoscopia Digestiva Alta	25
4.4. Histopatologia	26
4.5. Testes genéticos.....	27
4.6. Outros testes.....	27
4.7. Como estabelecer o diagnóstico?.....	28
5. Diagnóstico diferencial	29
6. Abordagem terapêutica	30
6.1. Desafios da dieta sem glúten no idoso	30
6.2. Avaliação inicial após diagnóstico estabelecido	30
6.3. Seguimento e efeito da dieta sem glúten.....	31
6.3.1. Slow-responders	32
6.3.2. Doença celíaca refratária	33
7. Perspetivas futuras	35
Conclusão	36
Agradecimentos	38
Referências bibliográficas	39

Resumo

A doença celíaca é um distúrbio crónico, multiorgânico e autoimune que afeta o intestino delgado de indivíduos geneticamente predispostos e que é precipitado pela ingestão de glúten. Atualmente sabe-se que pode surgir em qualquer idade. No idoso, a doença celíaca tem sido subdiagnosticada devido à heterogeneidade da apresentação clínica aliada à subvalorização médica desta hipótese neste grupo etário. Ainda assim, os benefícios do tratamento da doença celíaca no idoso podem ser controversos.

A prevalência da doença celíaca no idoso aumentou significativamente nas últimas duas décadas. Atualmente, um quarto dos novos diagnósticos de doença celíaca ocorrem numa idade igual ou superior a 60 anos.

O espectro clínico da doença celíaca é amplamente variável e apresenta algumas particularidades consoante a idade do doente. O idoso aparenta ser menos sintomático que o adulto mais jovem, sendo os défices de micronutrientes, osteopenia ou osteoporose os principais achados que levam à investigação desta hipótese. A doença celíaca diagnosticada em idade avançada parece ter maior risco de associação a doença autoimune, assim como de desenvolvimento de complicações linfoproliferativas, com impacto na morbimortalidade. O idoso celíaco apresenta ainda um aumento do risco cardiovascular, em relação à população geral.

O diagnóstico de doença celíaca é suportado pela evidência serológica e histológica, na maioria das situações. O grau de suspeição clínica no idoso deve ser tão elevado como nos restantes adultos. Outras patologias que ocorrem neste grupo etário podem sobrepor-se clínica e/ou histologicamente à doença celíaca.

O tratamento requer a adesão estrita a uma dieta sem glúten e um seguimento multidisciplinar adaptado ao doente. A adesão à dieta não parece ser problemática na idade avançada, apesar das barreiras pessoais, sociais e económicas que os idosos enfrentam. A qualidade de vida neste grupo etário aparenta não diminuir com a introdução da dieta sem glúten.

Nesta revisão, proporciona-se ao leitor o conhecimento atual da doença celíaca no idoso, com o objetivo de consciencializar e reduzir o atraso no seu diagnóstico. Para tal são revistos os seguintes aspetos desta entidade: epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica e complicações associadas, diagnóstico e abordagem terapêutica.

Palavras-chave: Doença celíaca, Idoso, Glúten, Má absorção

Abstract

Celiac disease is a chronic, multisystemic and autoimmune disorder that affects the small intestine in genetically predisposed individuals and is precipitated by gluten intake. Nowadays it is known that it may be detected at any age. In the elderly, celiac disease has been underdiagnosed due to the heterogeneity of clinical presentation, as well as lack of physicians' awareness of this hypothesis in older population. However, the benefits of treating celiac disease in the elderly may be contentious.

The prevalence of celiac disease in the elderly has increased significantly in the past two decades. Currently, about a quarter of new diagnoses of celiac disease occur at the age of 60 or over.

The clinical spectrum of celiac disease is widely variable and has some age-related differences. The elderly celiac patients seem to be less symptomatic than the younger adult, with micronutrient deficits, osteopenia or osteoporosis being the main findings that lead to the investigation of this hypothesis. Celiac disease diagnosed in old age appears to have a higher risk of association with autoimmune disease, as well as the development of lymphoproliferative complications, with an impact on morbidity and mortality. The elderly patients with celiac disease also have an increased cardiovascular risk in relation to the general population.

The diagnosis of celiac disease is supported by serological and histological evidence in most situations. The level of clinical suspicion should be as high in older people as in other adults. Other disorders that occur in the elderly may overlap clinically and/or histologically with celiac disease.

Treatment requires a strict adherence to a gluten-free diet and a multidisciplinary follow-up adapted to the patient. Adherence to the diet does not seem to be problematic in later life, despite the personal, social and economic barriers that the elderly face. The quality of life in this age group does not appear to decrease with the introduction of the gluten-free diet.

In this review, the reader is provided with the most current information on celiac disease in the elderly with the aim of increasing awareness and reducing the diagnostic delay. The authors highlight the epidemiology, pathophysiology, patterns of clinical presentation, most frequent complications, diagnosis and the management.

Keywords: Celiac disease, Elderly, Gluten, Malabsorption

Abreviaturas

DC	Doença celíaca
DCR	Doença celíaca refratária
DEXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
DGP	<i>Deamidated gliadin peptides</i> (peptídeos deaminados de gliadina)
DH	Dermatite herpetiforme
DMO	Densidade mineral óssea
DSG	Dieta sem glúten
EDA	Endoscopia digestiva alta
EMA	<i>Endomysium antibody</i> (anticorpo anti-endomísio)
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IC	Intervalo de confiança
IL-15	Interleucina-15
MICA	<i>Major histocompatibility complex (MHC) class I polypeptide-related sequence A</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> (hormona tiroestimulante)
tTG	<i>Tissue transglutaminase</i> (transglutaminase tecidual)

Introdução

A doença celíaca (DC) é uma doença crónica, multiorgânica, autoimune que afeta o intestino delgado em indivíduos geneticamente predispostos e que é precipitada pela ingestão de glúten.¹ É também conhecida por *spru* celíaco, enteropatia sensível ao glúten ou *spru* não tropical.²

Durante várias décadas a DC foi considerada uma enteropatia pouco frequente de crianças e adultos jovens.³ Contudo, com o crescente uso das técnicas endoscópicas e serológicas, assistiu-se a uma identificação massiva de novos casos e a uma mudança de paradigmas.⁴ A prevalência global da DC é de cerca de 1%, sendo expectável o seu contínuo aumento.⁵ Atualmente, sabe-se ainda que pode surgir em qualquer idade.⁴

Atendendo às projeções do relatório “*The 2021 Ageing Report*” estima-se que nos estados membros da união europeia a proporção de indivíduos com 65 ou mais anos passe de 20%, em 2019, para 30%, em 2070. Esta tendência poderá ser ainda mais marcada em Portugal.⁶ Atendendo ao envelhecimento da população e ao aumento da prevalência da DC, há uma clara necessidade de investigação da DC no idoso. Estudos epidemiológicos recentes sugerem que um quarto dos diagnósticos atuais de DC ocorrem numa idade igual ou superior a 60 anos.⁷

O diagnóstico de DC em idade avançada apresenta particularidades clínicas que devem ser discutidas. O espectro clínico varia desde má absorção grave com esteatorreia e perda ponderal, a défices de um único micronutriente, como o ferro ou cálcio, resultando em anemia ou diminuição da densidade mineral óssea (DMO).⁸ O idoso pode ainda apresentar-se com doenças autoimunes ou linfoproliferativas, contribuindo para o aumento da morbilidade e mortalidade nestes doentes.⁹

De facto, a associação de perda peso e anemia deve motivar a exclusão de neoplasia gastrointestinais.⁸ Porém, após exclusão de malignidade, as queixas dos doentes idosos podem ser erradamente atribuídas a patologias funcionais, como síndrome do intestino irritável e condições psiquiátricas ou mesmo como parte do processo de envelhecimento.¹⁰ A heterogeneidade clínica, vasto diagnóstico diferencial e o baixo nível de suspeita médica levam a um atraso no diagnóstico e a um considerável número de casos subdiagnosticados de DC na idade geriátrica.³

O tratamento consiste na dieta sem glúten (DSG).⁸ Ainda que em primeira instância pareça uma medida simples, a abordagem terapêutica da DC no idoso é complexa e desafiante. Esta

implica a decisão de mudança radical de hábitos dietéticos adquiridos ao longo de vários anos, em doentes com queixas por vezes frustes, que fazem questionar o valor do diagnóstico e tratamento da DC no idoso.⁴ No outro extremo da apresentação clínica, o tratamento exige a gestão de complicações potencialmente mortais.

Apesar do crescente número de casos no idoso, muitos outros continuam por diagnosticar.³ É essencial alertar para a importância do diagnóstico de DC no idoso, de forma a prevenir complicações associadas e reduzir a morbilidade. Para além disso, apesar da vasta literatura sobre DC, as revisões narrativas sobre DC no idoso são escassas e encontram-se desatualizadas. Por fins estatísticos, o idoso é frequentemente reconhecido como o indivíduo com 65 ou mais anos. Contudo, o processo de envelhecimento, que é intrínseco e dinâmico, não é uniforme entre indivíduos.¹¹ Pelo carácter progressivo do envelhecimento, escassez de resultados e pertinência de alguns estudos para o presente trabalho serão incluídos dados referentes a outros limites de idade.

Esta revisão tem como objetivo a sistematização da evidência atual quanto à DC no idoso, incluindo epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e complicações associadas, diagnóstico e abordagem terapêutica.

Material e métodos

Para a elaboração deste artigo de revisão, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed* e *Medline* utilizando como termos “*celiac disease*”, “*elderly*”, “*older person*” e “*aged*”. Foi ainda utilizada a *MeSH database* para aperfeiçoar a pesquisa. As pesquisas resultantes foram combinadas e os resultados duplicados eliminados.

A pesquisa incluiu artigos científicos originais e de revisão, escritos em português ou inglês, publicados entre 2007 e 2020. Os artigos foram selecionados de acordo com a pertinência para o presente trabalho, dando primazia aos mais recentes. No processo de seleção foram analisados os títulos, *abstracts* e texto integral quando conveniente.

Adicionalmente, foram incluídos artigos referenciados nas publicações inicialmente selecionadas pela sua relevância no tema. Foram também consultadas algumas *guidelines* emitidas por sociedades científicas que visam orientar a abordagem na DC.

Resultados e discussão

1. Epidemiologia

A DC é comum em todo o mundo e a sua prevalência aumentou significativamente nos últimas décadas.² Anteriormente conhecida como enteropatia pediátrica, reconhece-se atualmente que pode afetar todas as faixas etárias, inclusive idosos.¹⁰

Os estudos de prevalência da DC variam amplamente consoante a forma como são desenhados e a respetiva população-alvo. A maioria destes baseia-se em testes serológicos, como os anticorpos contra a transglutaminase tecidual (tTG) e anti-endomísio (EMA), constituindo uma boa ferramenta para triagem.⁴ Esta abordagem, aliada a uma maior consciência dos clínicos para testarem os indivíduos considerados em maior risco de doença, levou a um aumento considerável de novos casos. Contudo, a DC continua a representar um *iceberg* estatístico, com novos casos por diagnosticar.^{12,13}

Uma recente meta-análise calculou um valor de **prevalência global de DC**, baseada em testes serológicos, de 1,4% e de 0,7%, tendo como referência o resultado de biópsia intestinal. A diferença entre os valores pode ser devida a limitações nos estudos com resultados histológicos disponíveis para análise, subestimando assim o valor real da prevalência da DC. A prevalência da DC aumentou ao longo das últimas décadas de 0,6%, entre 1991 e 2000, para 0,8%, entre 2001 e 2016. Foi ainda calculada a seroprevalência de DC por país, sendo de destacar que Portugal se encontra no grupo com valores mais elevados (2,1%-8,5%, que corresponde aos percentis compreendidos entre 76 e 100).⁵

Os **estudos epidemiológicos de DC no idoso** são escassos e díspares. O baixo nível de suspeita clínica, associado a um contexto de diagnóstico diferencial vasto, atendendo à faixa etária e à heterogeneidade clínica, pode levar ao subdiagnóstico da DC no idoso.³ Alguns estudos apontam que uma proporção considerável de doentes é diagnosticada como tendo síndrome do intestino irritável vários anos antes do diagnóstico de DC, o que leva a um atraso médio de 17 anos até que o diagnóstico de DC seja estabelecido.¹⁴

Atualmente, dois terços de novos casos de DC são diagnosticados após os 20 anos de idade, com idade média de diagnóstico aos 38 anos nos Estados Unidos da América.^{10,15} Nos últimos anos, foram vários os estudos que demonstraram um aumento considerável do número de diagnósticos de DC na idade adulta, sobretudo no idoso. Um estudo de coorte realizado no Reino Unido, referente aos anos entre 1990 e 2017, com 1605 doentes reportou que a

proporção de diagnósticos de DC no idoso aumentou de 0% em 1990-1991 para 18,7% em 2016-2017. Desta forma, no período de tempo do estudo, a DC foi diagnosticada em 12,9% dos casos após os 65 anos de idade.³ Uma proporção superior foi identificada num estudo de Ludvigsson et al. em que 20% dos doentes foram diagnosticados depois dos 60 anos.¹⁵ Outros dados epidemiológicos do Reino Unido, estimaram que 28% e 21% dos diagnósticos de DC ocorrem após os 60 anos e 65 anos de idade, respetivamente. Nesse estudo, foi ainda relatado um aumento da prevalência de 0,01% para 0,25% entre 1984 e 2014 nos indivíduos com 60 ou mais anos.⁷ Outro cenário epidemiológico em Itália demonstrou uma tendência semelhante, em que a prevalência de DC no idoso quase duplicou entre 2002 e 2012.¹⁶ Contudo, apesar desta tendência, o diagnóstico da DC no idoso continua a ser uma minoria e a sua prevalência é na generalidade menor que na população em geral.³

Entre os doentes diagnosticados durante a vida adulta, alguns deles correspondem a casos de DC não diagnosticada que persiste desde a infância.¹⁷ Todavia, Lohi et al demonstraram que a DC pode ser efetivamente diagnosticada pela primeira vez no idoso, apesar da aparente tolerância à ingestão de glúten durante toda a vida.¹⁸ Indivíduos seropositivos com resultados histológicos não sugestivos de doença podem desenvolver DC mais tarde, independente da idade, assim como a seropositividade pode surgir em idade avançada.⁴

Quanto ao **género**, a DC é mais comum no sexo feminino com um rácio de 2:1 em caucasianos.^{7,19} Esta diferença parece diminuir com o avançar da idade, sendo que a partir dos 60 ou mais anos estudos apontam para um rácio de 1,4:1.⁷ As disparidades no género podem ser devidas ao facto das mulheres terem maior probabilidade de desenvolver doenças autoimunes assim como recorrerem mais aos cuidados de saúde, o que favorece um diagnóstico precoce.⁴ Fatores hormonais e do microbioma gastrointestinal podem proteger o homem da DC, em relação à mulher.²⁰ A idade avançada influencia os níveis hormonais, pelo que este fator protetor torna-se menos relevante no idoso, o que poderá justificar a diferença atenuada no rácio nesta faixa etária.⁴

O risco de desenvolver DC, em relação à população geral, é maior em familiares de primeiro grau (até 10%) e em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 e outras doenças autoimunes.²

2. Fisiopatologia

A DC é considerada uma doença autoimune que envolve uma resposta quer do sistema imune inato quer adaptativo, e que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, expostos a alimentos com glúten e a outros fatores ambientais. Ao contrário das alergias alimentares, a patogénese da DC não implica uma reação de hipersensibilidade imediata, dependente de IgE.²¹

A **componente genética** é bem ilustrada pela forte dependência da presença dos haplótipos do *Human Leukocyte Antigen* (HLA): HLA-DQ2 (codificado pelos alelos DQA1*05 e DQB1*02) e HLA-DQ8 (DQA1*03 e DQB1*0302).² Mais de 95% dos doentes com DC expressam HLA-DQ2 e considera-se que os restantes expressam HLA-DQ8. Não obstante, 30-40% da população caucasiana expressa HLA-DQ2. Assim, apesar destes genes mostrarem-se necessários para o desenvolvimento da DC, não são, por si só, suficientes. De facto, pelo menos outros 39 genes não-HLA envolvidos na resposta imune foram associados à DC, ainda que individualmente com papéis que se consideram minoritários.²²

É consensual que o maior fator desencadeante na **componente ambiental** trata-se da ingestão de glúten. O termo glúten representa a fração proteica do trigo, cevada e centeio. Estas proteínas apresentam altas concentrações de glutamina e prolina, que são impossíveis de digerir completamente pelo sistema digestivo humano. Em indivíduos geneticamente predispostos, são estes resíduos peptídeos parcialmente digeridos que levam ao início da resposta imune.²²

A perda da tolerância ao glúten pode ocorrer em qualquer altura da vida, em consequência de outros fatores ambientais.² Vários estudos investigaram a importância do microbioma intestinal na DC, tendo sido relatadas alterações nas biópsias intestinais e amostras de fezes de indivíduos celíacos, face a não celíacos.²³ Para além disso, alguns fatores que aumentam o risco de DC, como o uso de antibióticos e inibidores da bomba de prótons, suportam a hipótese do papel do microbioma na fisiopatologia da DC.²⁴ Apesar dos progressos, os mecanismos exatos de patogénese, bem como uma possível utilidade de probióticos no tratamento da DC, continuam por esclarecer.² Por esta ou outra via, têm sido apontados vários fatores precipitantes de DC, entre os quais infeções gastrointestinais, outros fármacos, interferão- α e cirurgias.¹⁷

Para uma melhor compreensão da **imunopatogénese**, é necessário ter presente que as células dendríticas da mucosa intestinal são responsáveis pela tolerância do indivíduo aos vários antigénios que chegam ao lúmen. Em indivíduos geneticamente predispostos, o glúten

é reconhecido como um agente nocivo, despoletando uma resposta inflamatória anormal que envolve o sistema imune inato e adaptativo.²⁵

Após ser ingerido, o glúten é parcialmente digerido em fragmentos de gliadina que, na presença de um aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, podem ultrapassar a barreira epitelial. Um dos passos mais importantes da imunopatogénese da DC ocorre na lâmina própria, como resultado da atividade da enzima tTG. A gliadina é desamidada por esta enzima, tornando-se uma molécula mais imunogénica.²¹

Como **resposta do sistema adaptativo**, estes peptídeos do glúten vão ligar-se às moléculas de HLA-DQ2 e/ou DQ8 na superfície das células dendríticas. Estas, por sua vez, apresentam os peptídeos como antígenos aos linfócitos T CD4+ *naïves*.² Posteriormente, as células T diferenciam-se em células T específicas da gliadina e uma série de citocinas pró-inflamatórias são produzidas, entre as quais interferão-gama.²¹ Estas citocinas levam ao recrutamento de outras células do sistema imunitário e à amplificação da inflamação.²

A **resposta imune inata** ocorre preferencialmente na camada epitelial da mucosa intestinal e implica o aumento da produção de citocinas, sobretudo interleucina 15 (IL-15).²¹ A IL-15 induz, por sua vez, o aumento da expressão de *MHC class I polypeptide-related sequence A* (MICA) na superfície das células epiteliais intestinais. Em paralelo, a IL-15 leva ainda à transformação dos linfócitos intraepiteliais que passam a reconhecer as células epiteliais que expressam MICA, culminando com a indução da sua apoptose.² Estas alterações da barreira epitelial favorecem a sua permeabilidade e, por isso, a resposta imune adaptativa.⁸ O dano cumulativo causado na mucosa intestinal, resultante desta cascata de mediadores inflamatórios, manifesta-se pela atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas, achados histológicos característicos da DC.²¹

Apesar do marcado avanço no conhecimento da imunopatogénese da DC, a associação entre DC e doenças autoimunes ainda não está bem esclarecida.²² Esta é relevante tanto pelo impacto negativo na clínica do doente, como pelo facto de sintomas secundários a doenças autoimunes poderem ser a forma de apresentação da DC.⁸ Estudos apontam que vários polimorfismos genéticos associados à DC estão tipicamente relacionados com outras doenças autoimunes, assim como com genes importantes em respostas pró-inflamatórias.²⁶ Para além disso, sabe-se que a resposta imunológica anormal ao glúten pode levar à produção de diferentes autoanticorpos, que têm efeito em vários sistemas. O exemplo mais clássico prende-se com a família dos anticorpos contra a tTG: IgA anti-tTG2 na DC, tTG2 e tTG3 na dermatite herpetiforme (DH) e tTG6 na ataxia relacionada com o glúten. Outros anticorpos foram descritos contra uma variedade de autoantígenos como actina, calreticulina,

colagénios, sinapsina, zonulina, cardiopina, gangliosídeos, subunidade β da sintetase da adenosina trifosfato e enolase. Curiosamente, autoanticorpos caracteristicamente identificados em doenças autoimunes como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistémico são raramente descritos na DC.²⁷

3. Manifestações clínicas

A DC é uma doença multissistêmica, podendo o seu estudo e diagnóstico constituir um desafio, atendendo às suas numerosas formas de apresentação e termos relacionados.²⁸

3.1. Termos e conceitos relacionados com doença celíaca

A heterogeneidade clínica levou à utilização de vários termos e definições na literatura médica sem consenso universal. As definições de Oslo de 2012 vieram permitir uma maior uniformização de termos relacionados com a DC, sobretudo na sua forma de apresentação clínica.¹ Por serem definições recentes, muitos dos estudos utilizam termos e conceitos diferentes, o que dificulta a interpretação e comparação dos mesmos.

O termo **doença sintomática** é usado para caracterizar aqueles que apresentam manifestações clinicamente evidentes, gastrointestinais e/ou extraintestinais, atribuíveis à ingestão de glúten.²⁸ Desta forma, a **apresentação clínica da DC** é frequentemente classificada em **gastrointestinal** ou **extraintestinal**.

Já as definições de Oslo distinguem a forma clássica e não clássica de apresentação da DC. A **forma clássica de DC** no adulto cursa necessariamente com sinais e sintomas de má absorção como diarreia, esteatorreia ou perda de peso.^{1,28} Outras manifestações podem associar-se, como anemia ferropénica, distensão abdominal, fadiga, edema por hipoproteïnemia e osteoporose (tabela 1).^{1,2}

Tabela 1. Sinais e sintomas de DC clássica no idoso. Adaptado de Bai JC et al., 2017.

Diarreia crónica
Esteatorreia
Perda peso
Défice de minerais e vitaminas (e respetivas consequências)

Por oposição, a **forma não clássica de DC** não apresenta sinais ou sintomas de má absorção (tabela 2).¹ Assim, pode apresentar-se com sintomas gastrointestinais inespecíficos, como por exemplo obstipação e dor abdominal, ou por manifestações extraintestinais, muitas vezes de forma monossintomática (por exemplo, anemia ferropénica ou elevação das transaminases).^{1,2,28} Apesar de anteriormente utilizar-se como sinónimo doença atípica, o termo deve ser abandonado, pois atualmente esta é a forma mais comum de apresentação no adulto, e por isso a mais “típica”.²⁸

Tabela 2. Sinais e sintomas de DC não clássica no idoso. Adaptado de Bai JC et al., 2017.

Anemia ferropénica
Distensão abdominal
Dor abdominal recorrente
Obstipação
Crise celíaca (<i>cholera-like</i>)
Fadiga persistente
Enxaqueca crónica
Manifestações dermatológicas (como DH, <i>rash</i> cutâneo e psoríase)
Neuropatia periférica
Ataxia
Hipertransaminasemia crónica inexplicada
Artrite ou artralguas
Défice de ácido fólico
Défice de vitamina B12
Diminuição da DMO
Estomatite aftosa
Dispepsia, saciedade precoce, anorexia
Humor depressivo, ansiedade e irritabilidade
Defeitos do esmalte dentário
Menopausa precoce
Hipoesplenismo

Por outro lado, a **DC pode ser assintomática** sendo o diagnóstico estabelecido no contexto de uma endoscopia digestiva alta (EDA) realizada por outras indicações ou por rastreio serológico de indivíduos em maior risco de doença. Os diagnosticados não referem nenhum sintoma mesmo quando questionados diretamente.¹ Contudo, muitos destes doentes têm uma diminuição da qualidade de vida, relatando uma nova normalidade após iniciar uma DSG.²⁹ Em alguns estudos a DC assintomática é referida como subclínica.¹

Por último, a **DC potencial** corresponde aos casos com mucosa intestinal normal mas com risco acrescido de desenvolvimento da doença atendendo aos achados serológicos positivos.^{1,28} O uso do termo latente tem sido desencorajado por inúmeros autores ao longo dos últimos anos.¹

Para além dos sintomas, algumas condições associadas à DC, como doenças autoimunes, bem como situações que aumentam o risco de DC, devem ser tidas em consideração, pois contribuem para a suspeita clínica (tabela 3).²⁸

Tabela 3. Doenças associadas e condições com aumento do risco de DC. Adaptado de Oxentenko AS et al., 2017.

DH
Diabetes mellitus tipo 1
Défice seletivo de IgA
Doenças autoimunes da tiróide
Familiar em primeiro grau com DC provada
Colite microscópica
Síndromes de Down, Turner e William
Hepatite autoimune
Psoríase
Lúpus

3.2. Particularidades da apresentação clínica no idoso

O espectro clínico da DC varia desde má absorção grave com perda ponderal, a défices nutricionais de um único micronutriente como o ferro ou cálcio, resultando em anemia ferropénica e osteopenia ou osteoporose, respetivamente⁸.

No adulto a apresentação clínica não clássica é atualmente a mais frequente.²⁸ Vários estudos compararam a apresentação clínica da DC no idoso e em adultos mais jovens, sendo alguns dos resultados dissonantes.

Em múltiplos trabalhos, os idosos aparentam ser menos sintomáticos que os adultos jovens sendo as deficiências de micronutrientes, osteopenia e osteoporose os principais achados que levaram à investigação da hipótese de DC. Inclusivamente, podem ser a única manifestação da doença no idoso.³ Shiha *et al.* reportaram que 29,3% dos idosos apresentaram-se com anemia ferropénica, 23,2% com osteopenia/osteoporose, 23,2% com défice de ácido fólico e 20,2% com défice de vitamina B12.³ Estes resultados refletem a natureza assintomática da DC no idoso, sendo os doentes identificados em virtude da maior utilização dos testes serológicos.^{3,30}

Em contrapartida, um estudo realizado em 2016 por Tortora *et al.* demonstrou que os idosos têm o dobro do risco de serem diagnosticados por sintomas de má absorção (diarreia e/ou perda ponderal) quando comparados com doentes com idades entre 18 e 34 anos. Neste estudo os sintomas não clássicos foram menos comuns na população idosa.¹⁰ Estes achados podem sugerir que idosos com sintomas atípicos ou subtis de DC continuam por diagnosticar.⁴

No idoso, por razões desconhecidas, a apresentação gastrointestinal com diarreia, esteatorreia, dor ou distensão abdominais, é menos comum que no adulto jovem.^{3,8,10} A maioria dos estudos aponta neste sentido, nomeadamente Shiha et al. que reportaram que a diarreia e dor abdominal são menos prevalentes no idoso em relação aos adultos mais jovens, sendo esta diferença estatisticamente significativa na dor abdominal. Ainda assim, neste estudo, a diarreia, dor abdominal e sintomas sugestivos de síndrome do intestino irritável, contribuíram para estabelecer o diagnóstico de DC, estando presentes em respetivamente 18,2%, 16,2% e 10,1% dos indivíduos com 65 ou mais anos.³ A diarreia é geralmente ligeira ou intermitente, e ocasionalmente, doentes celíacos idosos podem apresentar obstipação.³⁰

3.3. Anemia e outras alterações analíticas

Estudos apontam que 54-80% dos idosos com DC apresentam anemia no momento do diagnóstico.^{3,30,31} A anemia pode ser atribuível ao défice de micronutrientes, sobretudo ferro.³² Contudo, esta deve ser entendida como tendo origem multifatorial, sobretudo pela contribuição da inflamação sistémica subjacente.³³ De facto, alguns doentes celíacos apresentam valores de ferritina sérica aumentados, assim como de velocidade de sedimentação dos eritrócitos, compatível com um estado inflamatório sistémico.⁹ Para além disso, outros doentes apresentam alterações no esfregaço de sangue periférico sugestivas do défice de ácido fólico e vitamina B12, concomitante ao défice de ferro.³³ Um achado intrigante relaciona-se com a deficiência de vitamina B12 ser significativamente mais marcada no idoso, com um prevalência de 20,2% segundo Shiha et al..

A má absorção pode causar ainda hipoalbuminémia, que por sua vez, pode levar a hipocalcemia e hipomagnesemia. Os doentes podem apresentar edema e ascite pela hipoalbuminemia.⁸

Em cerca de 20% dos doentes celíacos, ocorrem alterações hepatocelulares que levam a alterações analíticas da função hepática – condição denominada de hepatite celíaca.^{8,9} Esta situação deve motivar a investigação para exclusão de outras causas de doença hepática.⁸

3.4. Distúrbios do metabolismo ósseo e fraturas

Os distúrbios do metabolismo ósseo na DC são comuns e de etiologia multifatorial. O espectro da doença óssea metabólica na DC inclui a osteopenia e a osteoporose, o hiperparatireoidismo secundário e a osteomalácia.³⁴ A redução da DMO (osteopenia/osteoporose) é o distúrbio mais comum. Os critérios da *World Health Organization* definem osteopenia e osteoporose consoante os valores da DMO, avaliados atualmente pela *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA), e correspondem a um *T score* entre -1 e -2,5 para osteopenia e $\leq 2,5$ para osteoporose.³⁵ Ambas as condições implicam uma alteração da microarquitetura óssea, com um consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura.³⁵

O **mecanismo** da diminuição da DMO na DC é atribuído sobretudo ao défice da absorção de cálcio, por atrofia da mucosa intestinal. Em resposta à diminuição da absorção do cálcio, assiste-se a um aumento da secreção da hormona paratireoide que, por sua vez, estimula os osteoclastos. Este estado exagerado de remodelação óssea pode levar a osteopenia e osteoporose, com aumento do risco de fratura.³⁶ A absorção de vitamina D pode também estar comprometida.⁸ Para além disso, constata-se uma hipersecreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1, interleucina-6 e fator necrose tumoral alfa, que aumenta o rácio RANKL/OPG, estimulando a reabsorção óssea pelos osteoclastos.^{8,36} Na imunopatogénese dos distúrbios ósseos, o carácter autoimune da DC aparenta ter um papel relevante já que a tTG parece ser importante na mineralização óssea.³⁶

A prevalência da **diminuição da DMO** fornecida pela DEXA em doentes com DC é variável, entre 38 a 72% no momento do diagnóstico e entre 9 a 47% em doentes com DSG, sendo mais comum em adultos e podendo estar presente no momento do diagnóstico de doentes assintomáticos.³⁵ O grau de afeção óssea depende do género, idade, estado pré ou pós-menopausa, gravidade e duração da doença, bem como doenças associadas.³⁶ Desta forma, como seria expectável, a diminuição da DMO é mais prevalente nos doentes celíacos idosos.⁴ Segundo Casella et al, 67% dos doentes celíacos do sexo masculino diagnosticados com 65 ou mais anos tinham osteoporose no momento do diagnóstico (versus 14% nos adultos mais jovens), enquanto que a proporção no sexo feminino foi de 70% (versus 9% nas doentes mais jovens).¹⁶ Outros resultados de Shiha et al., reportaram que 23,2% dos idosos com DC apresentaram-se com osteopenia ou osteoporose, motivando a investigação da DC. A diferença foi estatisticamente significativa quando comparada com adultos com idade inferior a 65 anos, em que a manifestação foi rara, inferior a 5%.³

O impacto da desmineralização óssea no **risco de fratura** tem sido alvo de estudo em vários trabalhos. Numa recente meta-análise de estudos retrospectivos, as fraturas ósseas foram

quase duas vezes mais comuns em indivíduos com DC clinicamente diagnosticada do que naqueles sem doença.³⁷ Sánchez et al. avaliaram a incidência de fraturas extravertebrais antes do diagnóstico de DC, comparando com doentes que foram diagnosticados com distúrbios funcionais gastrointestinais. O grupo de doentes com DC apresentou uma taxa de incidência e risco de fratura extravertebral significativamente maior antes do diagnóstico, principalmente em homens e em doentes com apresentação clínica clássica.³⁸ Estes resultados permitiram concluir que muitas das fraturas ocorrem antes do diagnóstico de DC, podendo um diagnóstico e avaliações precoces prevenir a sua ocorrência.⁸ Quanto ao risco de fratura no idoso com DC, os estudos são escassos. Vilpulla et al. reportaram que 23% dos doentes diagnosticados após os 50 anos, apresentaram história de fraturas de baixo impacto, em comparação com 4% no grupo controlo.³⁹

Por outro lado, a prevalência de DC em doentes com osteoporose considerada idiopática tem sido investigada em vários estudos, ainda que o valor do rastreio de DC nestes doentes continue controverso.³⁵ Em doentes com osteoporose, os testes serológicos têm demonstrado uma incidência de DC de 3,4%, que é apenas ligeiramente superior à incidência de cerca de 1% na população geral.³⁶ Ainda assim, a hipótese de DC deve ser considerada nos doentes com osteopenia ou osteoporose, independentemente da idade, já que o tratamento aumenta a DMO, mesmo em doentes celíacos assintomáticos.⁴

3.5. Doenças autoimunes

As doenças autoimunes são outra forma de apresentação clínica, que compartilham com a DC a associação com haplótipos HLA peculiares, ocorrência de autoanticorpos, envolvimento de vários órgãos e, finalmente, uma desregulação das respostas do sistema imunitário.⁸ O conhecimento do risco de desenvolvimento de uma doença autoimune em doentes celíacos leva a uma melhor vigilância e acompanhamento destes doentes.⁸

Alguns autores defendem que a probabilidade de desenvolver uma doença autoimune está diretamente relacionada com a idade ao diagnóstico, pela duração da exposição ao glúten, enquanto outros negam esta associação.⁸ Recentemente, Tortora et al. relataram que não existe diferença significativa entre a associação de doenças autoimunes e a idade de diagnóstico no adulto.¹⁰ Kalkan et al. avaliaram também a relação das doenças autoimunes e a idade, num estudo retrospectivo de 2017 com 343 doentes diagnosticados com DC nos 6 anos anteriores e os resultados foram surpreendentes. Nos idosos com DC 66% foram diagnosticados com pelo menos uma doença autoimune, enquanto que nos restantes adultos o correspondente foi verificado em apenas 25% dos doentes. A doença autoimune múltipla, definida como a coexistência de 3 ou mais patologias autoimunes num indivíduo, foi também

significativamente maior nos idosos (47% *versus* 4%).⁴⁰ O envelhecimento do sistema imunitário com aumento do risco de inflamação e fenómenos de autoimunidade podem justificar estes achados.⁴⁰

A tiroidite de Hashimoto, DH, psoríase, diabetes mellitus tipo 1 e síndrome de Sjögren são as doenças autoimunes mais frequentemente associadas à DC no idoso, apesar das variações das suas frequências na literatura.^{10,40,41} No caso da doença autoimune da tiroide a frequência no idoso varia entre 9% e 17%.^{8,10,16,41} Mukherjee et al. relataram ainda que esta frequência foi significativamente maior que a encontrada na coorte de adultos mais jovens.⁴¹ Quanto à Diabetes tipo 1 importa referir que na grande maioria dos casos o seu diagnóstico precede o de DC.⁴

Doenças autoimunes hepáticas como hepatite autoimune, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária podem surgir nos doentes celíacos com maior frequência que na população em geral.⁸ O curso da doença difere do da hepatite celíaca já que frequentemente não beneficia de DSG.^{4,8}

Outras doenças autoimunes descritas na literatura como associadas à DC incluem: doença de Graves, vitiligo, urticária, líquen plano, alopecia areata, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, polimialgia reumática, esclerose sistémica, lúpus eritematoso sistémico, nefropatia por IgA, doença inflamatória intestinal, gastrite autoimune e esclerose múltipla.^{40,41}

3.5.1. Dermatite herpetiforme

A DH é a manifestação cutânea clássica da DC e caracteriza-se pela presença de várias vesículas e pápulas pruriginosas e agrupadas, conferindo um aspeto herpetiforme. As regiões mais frequentemente afetadas são os cotovelos, joelhos e região nadegueira.^{4,42}

A DH é caracteristicamente diagnosticada no adulto, afetando cerca de 12% dos doentes adultos celíacos, sendo ligeiramente mais comum no homem.⁴³ No idoso apresenta especial relevo. Segundo um estudo realizado no Reino Unido, a maior incidência da DH verificou-se nos indivíduos entre os 50 e 69 anos, seguindo-se dos idosos com mais de 69 anos.¹⁹ Nesse mesmo estudo, concluiu-se ainda que a incidência da DH aparenta estar a diminuir, em contraste com o aumento da incidência da DC. A diferença pode refletir o facto do diagnóstico e tratamento da DC prevenir o desenvolvimento da DH.¹⁹

Aproximadamente 75% dos doentes com DH têm evidência de atrofia das vilosidades intestinais ao diagnóstico, tendo os restantes inflamação característica de DC.⁴³ Desta forma,

os doentes diagnosticados com DH devem ser testados para DC.⁴² Apesar dos achados histológicos, os sintomas gastrointestinais de má absorção estão raramente presentes na DH, ainda que um terço dos doentes apresente sintomas abdominais inespecíficos.⁴²

Para além do cenário clínico típico, o diagnóstico de DH inclui biópsia perilesional com demonstração por imunofluorescência direta de depósitos granulares de IgA nas papilas dérmicas.^{4,42}

O tratamento de escolha é a DSG estrita e *ad eternum*. No entanto, como esta tem um efeito lento na resolução da erupção da DH, os doentes com sintomas graves podem ser tratados concomitantemente com dapsona.⁴²

3.6. Manifestações neuropsiquiátricas

Vários dados apontam para uma associação entre DC e sintomas neurológicos e psiquiátricos como neuropatia periférica, ataxia, cefaleias, epilepsia, distímia e ansiedade.^{8,44}

A **ataxia cerebelar** é uma das duas manifestações neurológicas mais frequentemente reconhecidas na DC.^{44,45} As suas manifestações clínicas incluem disartria, disфонia, sinais piramidais, movimentos oculares anormais e ataxia progressiva da marcha.⁴⁴ A **neuropatia periférica** é também umas das complicações neurológicas mais frequentes - mais de um quinto dos doentes com DC estabelecida apresentam evidência neurofisiológica de neuropatia periférica.⁴⁵ O tipo de neuropatia mais comum é a neuropatia periférica axonal sensoriomotora, mas outras formas foram descritas.⁴⁵ O início da neuropatia e da ataxia associadas à DC ocorre, em média, aos 55 anos.⁴ O tratamento destas condições pode ser bastante complexo porque os distúrbios do equilíbrio aumentam o risco de queda, e consecutivamente o risco de fratura, que já era previamente elevado pela diminuição da DMO verificada nestes doentes.⁸ Os estudos que avaliam a resposta das manifestações neurológicas à DSG para além de escassos, correspondem sobretudo a *case-reports*. Ainda assim, e de uma forma geral, a resposta à dieta é favorável.⁴⁵

Quanto à **demência** nos doentes celíacos idosos, os resultados até à data são controversos. Num estudo de coorte de 2015, os idosos com DC não apresentaram um risco aumentado de demência em relação à população geral.⁴⁶ Contudo, um estudo anterior de menores dimensões relatou que em 7 doentes com diagnóstico de DC após os 60 anos de idade, 2 tinham sido previamente diagnosticados com demência tipo Alzheimer por declínio cognitivo progressivo, melhorando dos seus sintomas após a introdução da DSG.⁴⁷ Casella et al. avaliaram também a função cognitiva em doentes diagnosticados após os 65 anos,

constatando que os idosos com DC evidenciavam pior *performance* cognitiva que o grupo controle, apesar de cumprirem a DSG.⁴⁸

Quanto aos **distúrbios psiquiátricos** de destacar que a ansiedade e depressão tem sido descritas sobretudo quando a DC é diagnosticada após os 60 anos de idade.^{44,49} A evidência aponta para a melhoria destes sintomas após o início da DSG.⁴⁴

3.7. Doença cardiovascular

Os mecanismos pelos quais a DC e doença cardiovascular se relacionam não estão totalmente esclarecidos.⁸ Por um lado, a DC associa-se a inflamação crónica, sendo que o aumento das proteínas de fase aguda, citocinas e moléculas de adesão celular é cada vez mais reconhecido na fisiopatologia da aterosclerose.⁵⁰ Para além disso, os doentes que levam uma DSG nem sempre têm uma ingestão equilibrada de gorduras, hidratos de carbono e fibras, o que poderá contribuir também para o processo aterosclerótico.⁸

Estudos prévios têm relatado um aumento moderado do risco cardiovascular nos doentes celíacos (enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por causa cardiovascular).^{51,52}

Um estudo comparativo realizado em 2014 demonstrou que os doentes celíacos têm o dobro do risco de desenvolver doença coronária. Neste estudo foi ainda feita uma análise por grupo etário. Assim, no idoso com DC a prevalência de doença coronária foi de 37,67%, significativamente superior à prevalência do grupo controle (14,45%). Para além disso, 12,1% dos idosos celíacos tinham história de enfarte agudo do miocárdio, o que mais um vez, mostrou ser estatisticamente significativo em relação ao grupo de controle (5,2%).⁵⁰

3.8. Malignidade e mortalidade

A DC associa-se a um aumento da mortalidade devido às suas complicações.⁵³ Ainda que raras, as complicações malignas são as mais temíveis por se associarem a um prognóstico muitas vezes reservado.⁵⁴ Neste âmbito devem ser consideradas condições associadas a malignidade: a **DC refratária** (DCR) tipo 1 e 2, **linfoma de células T associado a enteropatia, jejunoileíte ulcerativa**, carcinoma do intestino delgado e linfoma de células B.⁵³

De acordo com uma meta-análise realizada em 2012, os doentes celíacos têm um aumento do risco de mortalidade por todas as causas (*odds ratio* (OR) 1,24; 95% intervalo de confiança (IC) 1,19–1,30) e de desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin (OR 2,61; 95% CI 2,04–3,33),

particularmente linfoma intestinal de células T associado a enteropatia (OR 15,84; 95% CI 7,85–31,94).⁵⁵ Como será discutido posteriormente, os doentes com maior risco de linfoma são aqueles com atrofia das vilosidades persistente, isto é, DCR.⁵⁶ O risco de outras neoplasias, como carcinoma do esófago e do intestino delgado, aparenta também ser maior nos doentes celíacos, ao contrário de outras neoplasias gastrointestinais como do fígado, pâncreas, estômago, cólon e reto, em que o risco é comparável ao da população em geral.⁵⁷

Nos últimos anos, vários fatores foram apontados com tendo influência na mortalidade como a idade de diagnóstico, forma clínica e adesão à DSG, ainda que não tenham sido unanimemente confirmados.^{4,8,53} Segundo um estudo de 2017, os doentes com idade superior a 60 anos no momento do diagnóstico de DC, apresentaram um risco de complicações malignas 18 vezes superior ao dos doentes entre os 18 e 40 anos e 9 vezes superior em relação aos doentes diagnosticados entre os 40 e 60 anos. Neste estudo a apresentação clássica mostrou também aumentar o risco de complicações.⁵³ Casella et al. identificaram uma diferença significativa na prevalência de linfoma não-Hodgkin consoante a idade, tendo surgido em 5% dos idosos e em apenas 0,3% dos restantes adultos.¹⁶ Desta forma, o risco de malignidade associado à DC aparenta ter especial relevo no idoso.

Ao contrário dos doentes celíacos em geral, os doentes com DH têm particularmente um risco acrescido de linfoma de células B.⁴ Tal como na DC, este risco tem sido associado à baixa adesão à DSG.^{4,42} Contudo, surpreendentemente, estudos apontam para uma diminuição da taxa de mortalidade nos doentes com DH tratados com DSG em relação à população geral.⁵⁸

4. Diagnóstico

O diagnóstico de DC combina habitualmente achados clínicos, serológicos e histológicos.²⁸ Várias entidades estabeleceram recomendações, de uma forma geral sobreponíveis, que orientam o processo de diagnóstico, entre as quais: *World Gastroenterology Organisation*, *European Society for the Study of Coeliac Disease*, *American College of Gastroenterology* e *British Society of Gastroenterology*. O diagnóstico de DC no idoso segue as mesmas orientações do diagnóstico no adulto mais jovem.^{2,17,59,60}

4.1. Seleção de doentes e abordagem inicial

O grau de suspeição de DC no idoso deve ser tão elevado como nos restantes adultos. O processo de envelhecimento não deve justificar queixas como astenia, dispepsia, anemia, anorexia, que até podem traduzir uma DC.⁸

Para os indivíduos com **probabilidade pré-teste elevada** são requeridos tanto um teste serológico como EDA com biópsias intestinais, mesmo que serologia negativa (tabela 4).^{2,17,60} Para os indivíduos com sintomas gastrointestinais ligeiros, doenças associadas ou condições em maior risco de DC, considera-se uma **probabilidade pré-teste baixa** e, por isso, é adequado e custo-efetivo a realização de serologia seguida de biópsia, caso o resultado serológico seja positivo.^{17,59,60} Alguns dos cenários clínicos a considerar são: síndrome do intestino irritável, elevação inexplicada das transaminases, colite microscópica, doença autoimune da tiroide, estomatite aftosa, neuropatia periférica ou ataxia inexplicadas.^{17,60}

Tabela 4. Situações associadas a elevada probabilidade pré-teste na DC. Adaptado de Al-Toma A et al., 2019.

Diarreia crónica (não sanguinolenta)
Diarreia associada a sinais de má absorção (sobretudo perda peso)
Anemia ferropénica na ausência de outra causa
Sintomas gastrointestinais com história familiar de DC
Sintomas gastrointestinais em doente com doença autoimune ou défice de IgA
DH (diagnóstico estabelecido com biópsia)
Videocápsula sugestiva de atrofia das vilosidades
Ileostomia/colostomia com alto débito inexplicado

A sensibilidade da avaliação serológica e histológica no diagnóstico de DC é substancialmente afetada pela eliminação do glúten da dieta – por exemplo, após cerca de 11 meses cumprindo uma DSG, IgA anti-tTG tem sensibilidade de apenas 16%.²⁸ Deste modo, o diagnóstico deve ser preferencialmente estabelecido enquanto o doente pratica uma dieta com glúten (pelo menos 3 gramas por dia durante duas semanas).²

4.2. Anticorpos séricos

Estudos prévios relataram não existir diferenças nos achados serológicos entre idosos e adultos mais jovens.^{10,41}

Vários anticorpos têm demonstrado relevância clínica no diagnóstico da DC por apresentarem elevadas sensibilidade e/ou especificidade em doentes com suspeita clínica de DC não tratada.^{17,28} Embora as *guidelines* não sejam unânimes, a utilização de IgA anti-tTG associada ao doseamento de IgA total, para exclusão de défice de IgA, parece ser o método serológico preferencial.^{17,60} Um resultado três vezes superior ao limite superior do normal constitui uma forte evidência no diagnóstico de DC.²⁸ Testes sequenciais com IgA anti-tTG e IgA EMA ou IgG contra peptídeos deaminados de gliadina (DGP) podem aumentar a sensibilidade, tal como recomendado pela *British Society of Gastroenterology*.⁵⁹

Tabela 5. Sumário das características dos testes serológicos. Adaptado de Al-Toma A et al., 2019.

Antigénio	Tipo de anticorpo	Sensibilidade %	Especificidade, %	Comentário
Gliadina	IgA	85 (57–100)	90 (47–94)	Já não está recomendado
	IgG	80 (42–100)	80 (50–94)	
Endomísio	IgA	95 (86–100)	99 (97–100)	Operador-dependente; requer imunofluorescência
tTG	IgA	98 (78–100)	98 (90–100)	Método de escolha
	IgG	70 (45–95)	95 (94–100)	Útil no défice de IgA
DGP	IgA	88 (74–100)	90 (80–95)	Comparável ao anti-tTG
	IgG	80 (70–95)	98 (95–100)	

Os **falsos-positivos** são mais prováveis para títulos inferiores, sobretudo na presença de condições como cirrose, insuficiência cardíaca ou doenças autoimunes concomitantes.²⁸

Quando a suspeita clínica é elevada, um resultado negativo de anticorpo tTG não é suficiente para descartar a doença. Os **falsos-negativos** são geralmente explicados pelo início de DSG previamente à realização do teste, déficit de IgA coexistente ou enteropatia ligeira.²⁸

O **défice de IgA** pode coexistir com a DC em 2-3% dos casos.⁶¹ Perante esta suspeita, para além de dosear a IgA total, pode ser utilizada a combinação de IgA e IgG.^{17,60} A utilização isolada de IgG em todos os doentes não seria adequada porque, ao contrário dos doentes com déficit de IgA conhecido, nos doentes sem este déficit a sensibilidade da IgG é reduzida.²⁸

4.3. Endoscopia Digestiva Alta

A DC afeta sobretudo a mucosa do intestino delgado proximal, embora possa estender-se distalmente.²

Ainda que a EDA não seja suficientemente sensível nem específica para detetar DC, os seguintes **achados endoscópicos** devem levantar a suspeita:²

- Pregas duodenais serrilhadas;
- Fissuras nas pregas e padrão de mosaico da mucosa;
- Pregas achatadas;
- Pregas de tamanho reduzido e/ou que desaparecem com máxima insuflação;
- Ausência de vilosidades na ampliação;
- Aparência granular do bulbo duodenal.

Nos doentes com suspeita clínica de DC, as biópsias são recomendadas independentemente da presença dos achados endoscópicos descritos.¹⁷ São aconselhadas múltiplas biópsias duodenais - 4 amostras da segunda parte do duodeno e 2 do bulbo duodenal.^{17,60}

No idoso algumas particularidades devem ser discutidas. É prudente ponderar o atraso da biópsia confirmativa de DC no idoso com comorbilidades. Contudo, como frequentemente a EDA é realizada na investigação de queixas gastrointestinais nesta faixa etária, achados histológicos contribuem geralmente para o diagnóstico da DC no idoso.⁸

Recentemente, Shiha et al. levantaram a hipótese de existir lesão distal mais pronunciada nos idosos que nos adultos mais jovens, inacessível por EDA. Este pressuposto justificaria a elevada prevalência do déficit de vitamina B12 no idoso, já que esta é absorvida no íleo distal.³ Serão necessários estudos adicionais para validar a hipótese.

4.4. Histopatologia

Dados histopatológicos compatíveis com DC continuam a ser necessários para confirmar o diagnóstico de DC no adulto.^{2,17,60} Este aspeto difere da DC na criança em que, por vezes, já é possível dispensar da biópsia, sobretudo se o anticorpo tTG estiver presente em títulos superiores a dez vezes o limite superior do normal - o que acontece com maior frequência na idade pediátrica.²

Sob microscopia ótica, são **achados histológicos característicos de DC**:²

- Aumento de linfócitos intraepiteliais (>25 por 100 células epiteliais);
- Hiperplasia das criptas, com diminuição da relação vilosidade/cripta;
- Atrofia das vilosidades parcial ou total;
- Infiltração de células mononucleares na lâmina própria;
- Alterações epiteliais, incluindo anomalias estruturais das células epiteliais.

Vários **sistemas de classificação histológica** têm sido propostos, tais como: Marsh, Oberhuber-Marsh ou Marsh modificado e, mais recentemente, a classificação Corazza (tabela 7).^{17,60}

Tabela 6. Sumário das classificações histológicas na DC. Adaptado de Rubio-Tapia A et al., 2013.

Marsh modificado (Oberhuber)	Critérios histológicos			Corazza
	Aumento dos linfócitos intraepiteliais ^a	Hiperplasia das criptas	Atrofia das vilosidades	
Tipo 0	Não	Não	Não	Nenhum
Tipo 1	Sim	Não	Não	Grau A
Tipo 2	Sim	Sim	Não	
Tipo 3a	Sim	Sim	Sim (parcial)	Grau B1
Tipo 3b	Sim	Sim	Sim (subtotal)	
Tipo 3c	Sim	Sim	Sim (total)	Grau B2

^a>40 linfócitos intraepiteliais por 100 enterócitos na classificação de Marsh modificada; >25 por 100 na classificação de Corazza

As alterações histológicas não são patognomónicas de DC.²⁸ A infiltração linfocítica do duodeno é comum nos indivíduos com serologias negativas mas na maioria dos casos não representa DC.⁵⁹ Desta forma, o tipo Marsh 1 não é específico de DC e outras causas devem

ser excluídas, tais como a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroides.^{17,59}

Casella et al., Mukherjee et al. e Tortora et al. reportaram não existir associação entre o grau de inflamação intestinal e a idade de diagnóstico.^{10,16,41} Recentemente Kalkan et al., num estudo comparativo entre idosos e adultos mais jovens, demonstraram uma diferença significativa no grau de atrofia das vilosidades entre os dois grupos, já que 71% dos idosos apresentaram um Marsh tipo 3, enquanto o correspondente em adultos mais jovens se verificou em apenas 21% dos casos.⁴⁰

4.5. Testes genéticos

A DC está fortemente associada à presença de HLA-DQ2 e HLA-DQ8, embora 30-40% da população caucasiana apresente também estes haplótipos.²² Desta forma, a presença destes genes não permite diagnosticar DC, enquanto a sua ausência é particularmente útil para a descartar, devido ao elevado valor preditivo negativo.²⁸ A sua utilização deve ser reservada para situações clínicas selecionadas.⁶⁰

A avaliação genética não é afetada pela presença de glúten na dieta, podendo ser útil em doentes que já se encontram numa DSG, mas sem um diagnóstico de DC bem estabelecido, antes de partir para uma provocação formal com glúten.^{17,60} Pode ainda ser útil em situações de discordância entre resultados serológicos e histopatológicos, inclusive doentes seronegativos com histologia Marsh 1 ou 2.^{17,60} Como o rastreio de familiares em primeiro grau de doentes celíacos é recomendado, a genotipagem do HLA pode ser oferecida como primeira linha.^{17,59}

4.6. Outros testes

A videocápsula endoscópica raramente é necessária no diagnóstico de DC. Contudo, pode ser útil em doentes que não reúnem condições para a realização de EDA. Para além disso, é importante na deteção de complicações associadas, por exemplo lesão extensa da mucosa, úlceras ou linfoma.^{17,60} Se a hipótese de Shih et al se verificar, que postula que os idosos têm doença intestinal mais distal, a videocápsula pode vir a ser vantajosa.³

Os testes de permeabilidade intestinal não são sensíveis, nem específicos e por isso não têm utilidade no diagnóstico de DC.^{17,60}

Por ultimo, é importante que os clínicos estejam consciencializados de alguns achados radiológicos que podem traduzir DC, como por exemplo: diminuição das pregas jejunais, aumento das pregas ileais, dilatação das ansas intestinais, espessamento da parede, intussusceção, linfadenopatia mesentérica, alterações vasculares e atrofia esplénica.¹⁷

4.7. Como estabelecer o diagnóstico?

O diagnóstico é facilmente estabelecido nos doentes que, enquanto consomem uma dieta com glúten, apresentam uma serologia positiva e uma biópsia duodenal com histologia sugestiva com atrofia das vilosidades intestinais.^{59,60}

Contudo, indivíduos com atrofia das vilosidades mas serologia negativa podem corresponder a DC, embora **seronegativa**.^{60,62} Para o seu diagnóstico definitivo hipóteses alternativas devem ser excluídas, como será discutido posteriormente.^{17,60,62} A situação inversa de serologia positiva mas biópsia normal pode representar tanto **DC potencial**, como um falso-positivo.⁶² Revisão das biópsias por anatomopatologistas experientes em DC, genotipagem do HLA, teste de provocação com glúten e testes com outros anticorpos da DC são algumas das opções na orientação do diagnóstico nestes casos.^{17,60} Na figura 2 é apresentado um algoritmo sumarizado do diagnóstico da DC.

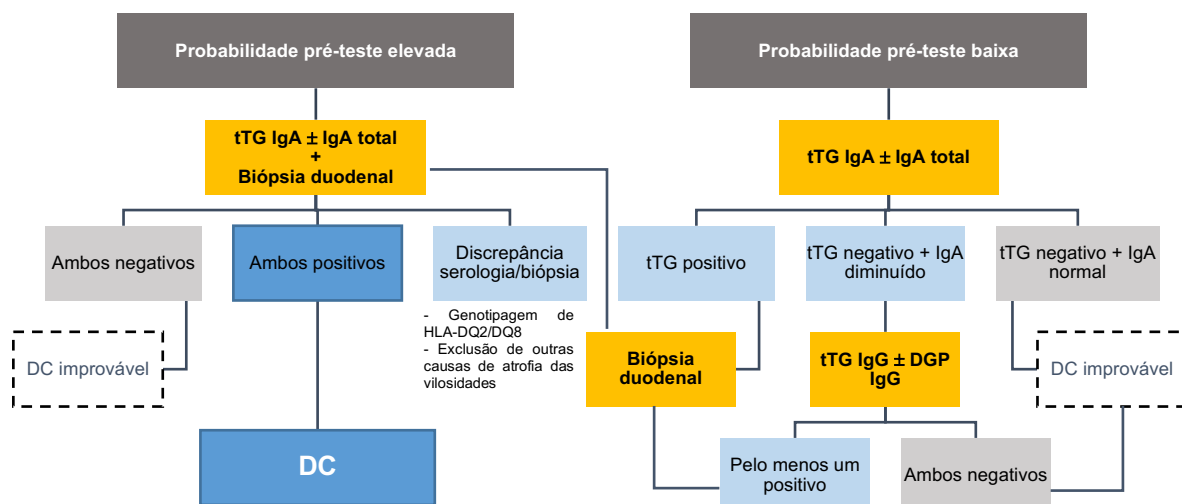


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico da DC. Adaptado de Rubio-Tapia A et al., 2013.

5. Diagnóstico diferencial

A diversidade clínica da DC resulta num vasto leque de diagnósticos diferenciais, especialmente relevante no idoso, pois a subvalorização médica da DC nesta faixa etária, pode levar a um atraso no diagnóstico.⁸ A investigação é muitas vezes dirigida para descartar condições malignas, como é o caso da anemia microcítica que levanta a hipótese de neoplasia do cólon.^{4,8} Também a síndrome da fragilidade do idoso, pode sobrepor-se clinicamente à DC com perda peso, astenia, alterações do humor ou até mudanças nos hábitos intestinais.⁸ Diarreia, perda peso e dor abdominal são comumente mais indicativas de síndrome do intestino irritável que DC nesta faixa etária.⁸

À medida que a investigação avança outras patologias do idoso constam no diagnóstico diferencial de síndrome de má absorção como é caso do sobrecrescimento bacteriano do intestino e insuficiência pancreática exócrina.⁸ Para além disso, algumas destas situações podem igualmente cursar com atrofia das vilosidades do duodeno, sendo por isso importante conhecer esses diagnósticos diferenciais, particularmente em casos de suspeita de DC seronegativa (tabela 8).^{17,60,62}

Tabela 7. Outras causas de atrofia das vilosidades do duodeno. Adaptado de Hujuel IA et al., 2019.

Infeções: doença de Whipple, vírus da imunodeficiência humana, tuberculose, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Giardia</i>
<i>Tropical sprue</i>
Sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado
Enteropatia autoimune
Enteropatia por fármacos: olmesartan, anti-inflamatórios não esteroides, micofenolato de mofetil
Linfoma intestinal
Enterite microscópica
Enterite rádica
Amiloidose
Isquémia crónica
Desnutrição severa
Enterite eosinofílica
Doença de Crohn
Doença do enxerto versus hospedeiro
Enteropatia associada a imunodeficiência comum variável

6. Abordagem terapêutica

O tratamento mais eficaz da DC consiste na evicção de alimentos que contenham glúten.⁶³ Ainda que em primeira instância pareça uma medida simples, a abordagem terapêutica da DC no idoso é complexa e desafiante. A otimização da gestão da doença exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada.⁴ O acompanhamento regular especializado, geralmente por um gastroenterologista, melhora a adesão à DSG pelo que é universal a sua recomendação na DC.^{17,60,64} Os objetivos são o controlo dos sintomas, promoção da adesão à dieta e prevenção ou deteção precoce de possíveis complicações.⁶⁰

6.1. Desafios da dieta sem glúten no idoso

O tratamento da DC passa pela adesão estrita e eterna a uma DSG, evitando assim trigo, cevada e centeio.⁶³ Embora a aveia seja tipicamente segura para os doentes celíacos, pode haver contaminação com glúten durante o processo de produção, pelo que é razoável aconselhar a sua evicção durante o primeiro ano após o diagnóstico.²⁸

Segundo Vilppula et al., os doentes idosos apresentaram uma adesão à terapêutica superior a 90%, ao contrário do que se poderia esperar, já que estes enfrentam desafios específicos.³⁹ A adoção de uma DSG exige mudança radical nos hábitos dietéticos adquiridos ao longo de vários anos.⁴ O custo e disponibilidade de alimentos alternativos sem glúten habitualmente preocupam os doentes, sobretudo quando se associam a problemas como a mobilidade limitada.⁹ Já a diminuição da acuidade visual pode impedir a leitura dos rótulos dos alimentos, tornando o idoso celíaco dependente de terceiros nas suas atividades de vida diária.⁴

A abordagem multidisciplinar com especial relevo para nutricionistas experientes é essencial para que os doentes estejam devidamente informados, e assim aptos para cumprirem uma DSG mas equilibrada.^{28,65} Muitas vezes a DSG é pobre em fibras, o que pode levar a obstipação, pelo que uma das recomendações é que os doentes suplementem a sua dieta com arroz integral, milho, batata e vegetais.¹⁷ A inclusão na consulta com o nutricionista de familiares ou o responsável pela alimentação da entidade onde o idoso se encontra institucionalizado, é vantajosa.⁹

6.2. Avaliação inicial após diagnóstico estabelecido

Embora não haja consenso universal sobre o tipo de investigação laboratorial nos doentes com DC recentemente diagnosticada, é razoável solicitar hemograma completo com esfregaço de sangue periférico e doseamento de ferritina, vitamina B12, ácido fólico, vitamina

D, fosfatase alcalina, cálcio, transaminases e hormona tiroestimulante (TSH).^{17,60} Se existir evidência de má absorção, a avaliação deve ainda incluir albumina sérica, tempo de protrombina, vitaminas A e E, cobre e zinco.²⁸ Pode estar indicada a realização de densitometria óssea.^{17,60} Outros estudos devem ser individualizados consoante a apresentação do doente, sendo por isso importante conhecer as condições associadas à DC para que sejam prontamente identificadas.²⁸

6.3. Seguimento e efeito da dieta sem glúten

O **alívio sintomático** é tipicamente rápido nos doentes celíacos adultos que iniciam DSG.²⁸ Ao fim de 4 semanas é descrita uma melhoria sintomática, com alívio completo em 6 meses em dois terços dos doentes.⁶⁶ Vilppula et al. relataram uma melhoria significativa dos sintomas gastrointestinais no idoso celíaco com exceção da obstipação.³⁹ Já segundo Casella et al., o alívio sintomático completo após 2 anos de DSG foi menos frequente que nos adultos mais jovens, com persistência de sintomas em 31% dos idosos. A persistência foi atribuída sobretudo a distúrbios funcionais.¹⁶

Os títulos **serológicos** dos idosos respondem significativamente à dieta, com diminuição marcada dos seus valores aos 6 meses, tal como nos restantes adultos.^{16,28,39} Quanto aos achados **histológicos**, a resposta à DSG por si só é mais demorada, sendo que no idoso a recuperação é ainda mais lenta.⁶⁷

No primeiro ano o **seguimento** deve ser frequente para a avaliação da adesão à DSG, com base na história clínica e resposta serológica. Após estabilização da doença, a avaliação anual é geralmente suficiente.¹⁷ Embora bastante controverso, muitas vezes é recomendada a realização de EDA com biópsias intestinais para provar cura histológica, contudo não durante o primeiro ano da DSG.^{17,60} A sua realização na ausência de resposta ou na presença de sintomas recorrentes apesar da DSG é mais consensual.¹⁷

A DSG habitualmente leva à recuperação da absorção dos **micronutrientes**.¹⁷ Vilppula et al., relataram uma melhoria significativa nos valores de ferritina, vitamina B12, D e E nos idosos que iniciaram DSG após diagnóstico de DC.³⁹ Porém, é indispensável uma vigilância dos défices de micronutrientes previamente identificados, recorrendo se necessário à suplementação destes.^{17,60}

Nos doentes celíacos com **osteopenia ou osteoporose** tem sido descrita uma resposta favorável da DMO à DSG.⁶⁸ Vilppula et al. relataram um aumento significativo do Z-score femoral dos doentes idosos após 2 anos de DSG.³⁹ Casella et al. descreveram também um

aumento da DMO no idoso após a evicção de glúten, mas sem significado estatístico.¹⁶ Para além da DSG, deve ainda ser ponderada a suplementação com vitamina D e cálcio e tratamento com bifosfonatos.^{17,28,68} A repetição da DEXA só deve ser considerada após 2 anos do início da DSG.⁶⁸

Os doentes celíacos podem ter uma **asplenia funcional**, que é evidenciada pela existência de corpos *Howell-Jolly* no esfregaço de sangue periférico, e nestes casos deve considerar-se a vacinação contra organismos encapsulados.^{17,28}

Segundo Vilppula et al., a **qualidade de vida** não se alterou após 1 a 2 anos do início da DSG. Ainda assim, o achado é relevante já que não se assistiu a uma deterioração da qualidade de vida.³⁹

Em suma, a evicção do glúten nos doentes celíacos adultos apresenta múltiplos benefícios. A adesão à dieta leva a uma melhoria da sintomatologia e da lesão da mucosa, que pode refletir-se no risco cardiovascular e de malignidade.^{69,70} Também a DMO aparenta aumentar com a introdução das medidas dietéticas.⁶⁸ Para além disso, a evicção do glúten facilita a obtenção do peso corporal adequado, quer nos indivíduos de baixo peso, quer naqueles com excesso de peso.⁷¹ Estudos nos idosos apontam para que os efeitos da DSG sejam sobreponíveis aos dos restantes adultos.^{16,39} Contudo, a evidência não é forte por escassez de resultados, pelo que deve motivar a investigação, para que se confirmem os benefícios e se avaliem possíveis riscos da DSG no idoso. Sobretudo em idosos com queixas frustes, é essencial compreender se os benefícios superam o eventual impacto na qualidade de vida.

6.3.1. *Slow-responders*

Uma proporção considerável de adultos celíacos (entre 7 a 30%) apresentam sintomas persistentes ou recorrentes após 6 a 12 meses de dieta, sendo por isso considerados *slow-responders*.¹⁷ A designação foi proposta em 2019 pela *European Society for the Study of Coeliac Disease*, em virtude do abandono do termo “não responsiva”, já que a maioria dos doentes ou melhora com a DSG ao longo do tempo ou, por outro lado, apresenta causas tratáveis para as suas queixas, como será discutido.¹⁷

Os sintomas mais comuns são: diarreia, dor abdominal, perda peso, fadiga e distensão abdominal.²⁸ Antes de mais, é importante rever meticolosamente a evidência que suporta o diagnóstico de DC, embora a etiologia mais frequente para os *slow-responders* seja a contaminação da dieta com glúten, quer inadvertida, quer intencionalmente.^{17,28,60}

A ingestão deliberada de glúten não é a situação mais comum.²⁸ Apesar de na literatura o diagnóstico em idade avançada constituir um fator de risco para má adesão à terapêutica, estudos em idosos têm descrito uma boa adesão à dieta, sem diferença significativa dos restantes adultos.^{16,28} A revisão em consulta com nutricionista é aconselhada para consolidar os conhecimentos sobre DSG e investigar possíveis fontes de contaminação acidental.^{17,60} As situações mais frequentes para o consumo inadvertido de glúten correspondem à contaminação em alimentos embalados, restaurantes e durante eventos sociais. Já a cerveja e outras bebidas alcoólicas, molhos, batom ou protetor labial, medicamentos e suplementos de venda livre são muitas vezes fontes de glúten negligenciadas.²⁸

Perante sintomas persistentes, resultados serológicos constantemente positivos apoiam a hipótese de contaminação por glúten, embora a sua negatividade não exclua contaminação.²⁸ A EDA com biópsias duodenais está recomendada com o objetivo de estabelecer a etiologia dos sintomas persistentes.^{17,60} A presença de diarreia persistente, sobretudo com serologias negativas, deve motivar a realização de colonoscopia com biópsias aleatórias para excluir colite microscópica, dada a associação com a DC e a frequência no idoso.⁷² Outros diagnósticos diferenciais de sintomas persistentes são: síndrome do intestino irritável, síndrome do sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado, insuficiência pancreática, intolerância à lactose, DCR, neoplasias do tubo digestivo, doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica.^{17,28,60}

6.3.2. Doença celíaca refratária

A DCR é uma causa rara de sintomas persistentes ou recorrentes, mas clinicamente relevante por se associar a malignidade.^{2,4} Pode ocorrer quer à apresentação (primária), quer após uma resposta inicial à DSG (secundária).²

A DCR caracteriza-se pela presença de sintomas persistentes ou recorrentes e lesão intestinal, como atrofia das vilosidades, apesar da evicção estrita de glúten durante pelo menos 12 meses e após exclusão de outras causas para a ausência de resposta, bem como malignidade.^{2,28} Segundo as orientações da *World Gastroenterology Organisation* a DCR deve ser considerada especialmente nos doentes celíacos que foram diagnosticados após os 50 anos de idade.²

São reconhecidos 2 tipos de DCR: **tipo 1**, com linfócitos intraepiteliais policlonais e com imunofenótipo normal, e **tipo 2** com expansão clonal de linfócitos intraepiteliais com imunofenótipo aberrante, expressando na sua superfície CD3, CD8 e recetores de células T.^{2,28} Para além da sua associação a complicações como má nutrição, gastrite linfocítica e

jejunita ulcerativa, é frequente o desenvolvimento de linfoma de células T associado a enteropatia, sobretudo na DCR tipo 2.⁷³ Desta forma, a DCR tipo 2 tem sido considerada uma forma de linfoma intraepitelial de baixo grau.²

Em ambos os tipos de DCR a sobrevida está reduzida, apesar do prognóstico da DCR tipo 2 ser mais reservado (sobrevida aos 5 anos de 50% *versus* 80% na tipo 1).⁷⁴ A hipoalbuminemia é considerado um fator de risco independente para a mortalidade.⁷⁵

Os doentes com DCR devem ser tratados em centros especializados em DC.²⁸ A DCR tipo 1 apresenta uma boa resposta à terapêutica com corticosteroides isoladamente ou em associação com azatioprina.⁷⁶ Em relação à DCR tipo 2 não há consenso quanto ao melhor tratamento.²⁸ Algumas das terapêuticas propostas incluem: corticosteroides, imunossuppressores, ciclosporina, alantuzumabe, cladribina e transplante autólogo de células hematopoiéticas.⁷⁷ Ainda assim, suporte nutricional intensivo associado a *open-capsule budesonide*, é frequentemente a opção terapêutica inicial para a DCR tipo 2.²⁸ Outras opções devem ser discutidas caso-a-caso após a ausência de resposta a estas medidas iniciais.²⁸

7. Perspetivas futuras

Os conhecimentos sobre a DC aumentaram drasticamente ao longo das últimas décadas. Contudo, a DSG continua a ser a arma terapêutica mais eficaz e constitui um desafio diário na vida de um doente celíaco. A terapêutica atual da DC carece de novas opções não dietéticas alternativas ou adjuvantes à DSG.²⁸ Com os avanços na compreensão da fisiopatologia da DC, novos alvos terapêuticos foram identificados.⁷⁸

Atualmente decorrem vários ensaios com **novos agentes terapêuticos** em diferentes fases de desenvolvimento, alguns destes já em fases clínicas com recrutamento de doentes celíacos.⁷⁸ A utilização de endopeptidases que digerem o glúten no lúmen gástrico evitando a formação de peptídeos imunogénicos, bem como de reguladores das *tight junctions* com efeitos na permeabilidade do epitélio intestinal, apresentam resultados promissores.¹⁷ Outras opções incluem a indução de tolerância com imunoterapia epítipo-específica, polímeros sequestradores de glúten, inibidores da tTG e bloqueadores HLA-DQ2.^{17,59}

Em relação à DCR tipo 2, particularmente relevante no idoso, novas terapêuticas são necessárias. Os inibidores da IL-15 podem evitar a expansão e ativação de linfócitos intraepiteliais aberrantes, pelo que se encontram em investigação.²⁸

Quanto a outras perspetivas futuras relacionadas com a DC, é importante referir o interesse crescente da comunidade médica noutros distúrbios relacionados com o glúten, como por exemplo a sensibilidade ao glúten não celíaca.^{17,28,60} Nesta condição os doentes não cumprem os critérios de diagnóstico da DC apesar de apresentarem sintomas *celiac-like* após a exposição ao glúten da dieta.^{17,60} Atualmente, considera-se que a sensibilidade ao glúten não celíaca não apresenta forte base genética como a DC, nem se associa a má absorção, doenças autoimunes ou neoplasias.⁶⁰ O conhecimento da sua fisiopatologia, epidemiologia e história natural é ainda muito rudimentar. É urgente a validação dos seus critérios de diagnóstico.²⁸

Conclusão

A prevalência da DC no idoso aumentou significativamente nas duas últimas décadas. Atualmente, cerca de um quarto dos novos diagnósticos de DC ocorrem numa idade igual ou superior aos 60 anos.

O idoso aparenta ser menos sintomático que o adulto mais jovem, sendo os défices de micronutrientes, osteopenia ou osteoporose os principais achados que levam à investigação da hipótese de DC. Mais de um quinto dos doentes diagnosticados após os 50 anos apresentam história de fraturas de baixo impacto. O diagnóstico e avaliação precoces podem prevenir a sua ocorrência. Outras manifestações como neuropatia periférica e ataxia cerebelar ocorrem com maior frequência no idoso, constituindo desafios no tratamento destes doentes. Os distúrbios do equilíbrio aumentam o risco de queda, e consecutivamente o risco de fratura, que já era previamente elevado pela diminuição da DMO.

A DC diagnosticada na idade avançada aparenta ter maior risco de associação a doença autoimune, em relação aos restantes adultos celíacos. A ocorrência de doença autoimune no idoso é frequentemente múltipla, contribuindo para a morbilidade destes doentes. Um dos exemplos clássicos de doença autoimune no idoso é a DH.

Estudos apontam que o idoso celíaco apresenta maior risco cardiovascular, nomeadamente de enfarte agudo do miocárdio. Verifica-se também um aumento da mortalidade na DC, sobretudo pela sua associação a malignidade. A DC diagnosticada durante a idade avançada tem maior risco de complicações malignas, como é exemplo o linfoma intestinal de células T associado a enteropatia. Os doentes com maior risco de linfoma são aqueles com DCR, que por estes motivos, deve ser especialmente considerada nos doentes celíacos que foram diagnosticados após os 50 anos.

O diagnóstico de DC é suportado pela evidência serológica e histológica, na maioria das situações. O grau de suspeição de DC no idoso deve ser tão elevado como nos restantes adultos. O processo de envelhecimento não deve justificar queixas como astenia, dispepsia, anemia, anorexia, que até podem traduzir uma DC. Outras patologias que ocorrem neste grupo etário podem sobrepor-se clínica e/ou histologicamente à DC, como é o caso de síndrome do intestino irritável, neoplasia do cólon, sobrecrecimento bacteriano do intestino e insuficiência pancreática exócrina. Este vasto leque de diagnósticos diferenciais aliado à subvalorização médica, leva a um atraso no diagnóstico de DC no idoso.

O tratamento passa pela adesão estrita e eterna a DSG, que leva à melhoria da sintomatologia e da lesão da mucosa. A adesão à dieta não parece ser problemática na idade avançada, apesar das barreiras pessoais, sociais e económicas que os idosos enfrentam. A qualidade de vida neste grupo etário aparenta não diminuir com a introdução da DSG. Contudo, a evidência não é forte, por escassez de resultados, pelo que deve motivar a investigação, para que se confirmem os benefícios e se avaliem possíveis riscos da DSG no idoso, nomeadamente eventual impacto na qualidade de vida. Valerá a pena diagnosticar e prescrever uma DSG em idosos com queixas frustres?

Para além da gestão de complicações da má absorção, os estudos no idoso sugerem a necessidade de uma vigilância adaptada aos seus riscos específicos. Uma avaliação cuidada dos fatores de risco cardiovascular nos idosos celíacos deverá ser considerada na prática clínica. Por outro lado, os doentes com DC diagnosticada em idade avançada, poderão beneficiar de uma vigilância tendo em conta o risco de desenvolvimento de doença linfoproliferativa, que poderá incluir EDA com biópsias duodenais ou exames de imagem. Evidências adicionais são necessárias para suportarem a necessidade destas medidas.

Atendendo a que a prevalência da DC está a aumentar e a população a envelhecer, há uma clara necessidade de investigação da DC no idoso. As revisões narrativas sobre DC no idoso são escassas e encontram-se desatualizadas. Esta revisão permitiu sistematizar as diferenças na apresentação clínica e abordagem da DC no idoso. Assim, proporciona-se ao leitor o conhecimento e as ferramentas necessárias para ajudar na redução da morbilidade e mortalidade do idoso celíaco, reforçando a importância de uma avaliação individualizada que deve melhorar, ou pelo menos não agravar, a qualidade de vida na idade avançada.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Manuel Veríssimo pela disponibilidade, prontidão e apoio ao longo da elaboração deste trabalho.

Às minhas irmãs por serem modelos para mim quer a nível pessoal, académico e profissional.

Aos meus pais, namorado e amigos por estarem presentes em todos os momentos.

Referências bibliográficas

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52.
2. Bai JC, Ciacci C, Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):755–68.
3. Shiha MG, Marks LJ, Sanders DS. Diagnosing coeliac disease in the elderly: A United Kingdom cohort study. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench*. 2020;13(1):37–43.
4. Collin P, Vilppula A, Luostarinen L, Holmes GKT, Kaukinen K. Review article: coeliac disease in later life must not be missed. Vol. 47, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 563–72.
5. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun 1;16(6):823-836.e2.
6. Commission Economic E, Affairs European Economy Institutional Papers F. Economic and Financial Affairs The 2021 Ageing Report Underlying Assumptions & Projection Methodologies EUROPEAN ECONOMY. In [cited 2020 Nov 25]. Available from: https://ec.europa.eu/info/publications/economic-and-financial-affairs-publications_en.
7. Holmes GKT, Muirhead A. Epidemiology of coeliac disease in a single centre in Southern Derbyshire 1958-2014. Vol. 4, *BMJ Open Gastroenterology*. BMJ Publishing Group; 2017. p. 137.
8. Cappello M, Morreale GC, Licata A. Elderly onset celiac disease: A narrative review. Vol. 9, *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. Libertas Academica Ltd.; 2016. p. 41–9.
9. Rashtak S, Murray JA. Celiac Disease in the Elderly. Vol. 38, *Gastroenterology Clinics of North America*. NIH Public Access; 2009. p. 433–46.
10. Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatore N, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Oct 2;51(10):1179–83.
11. Singh S, Bajorek B. Defining “elderly” in clinical practice guidelines for

pharmacotherapy. *Pharm Pract.* 2014 Dec;12(4):0–0.

12. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. Vol. 48, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 1–18.
13. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(SUPPL. 1).
14. Holt PR. Intestinal Malabsorption in the Elderly. *Dig Dis.* 2007 Apr;25(2):144–50.
15. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Melton LJ, Zinsmeister AR, Lahr BD, et al. Increasing incidence of celiac disease in a north American Population. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):818–24.
16. Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, Villanacci V, Ricci C, Lanzini A. Celiac disease in elderly adults: Clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Jun;60(6):1064–9.
17. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. Vol. 7, *United European Gastroenterology Journal*. SAGE Publications Ltd; 2019. p. 583–613.
18. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Nov;26(9):1217–25.
19. West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: Population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(5):757–68.
20. Markle JGM, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science (80-).* 2013 Mar 1;339(6123):1084–8.
21. Green PHR, Lebowitz B, Greywoode R. Celiac disease. Vol. 135, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2015. p. 1099–106.
22. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: Review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Aug;13(4):347–53.

23. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie*. 2012 Aug;94(8):1724–9.
24. Lebowitz B, Ludvigsson JF, Green PHR. The Unfolding Story of Celiac Disease Risk Factors. Vol. 12, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2014. p. 632–5.
25. Ståmnaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. Vol. 27, *Seminars in Immunology*. Academic Press; 2015. p. 343–52.
26. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011 Dec;43(12):1193–201.
27. Lundin KEA, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease - Genetic overlap and screening. Vol. 12, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 507–15.
28. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(12):2556–71.
29. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;147(3).
30. Johnson MW, Ellis HJ, Asante MA, Ciclitira PJ. Celiac disease in the elderly. Vol. 5, *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol; 2008. p. 697–706.
31. Freeman HJ. Adult celiac disease in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2008 Dec 7;14(45):6911–4.
32. Baghbanian M, Farahat A, Vahedian HA, Sheyda E, Zare-Khormizi MR. A prevalência da doença celíaca em pacientes com anemia por deficiência de ferro no Centro e zona Sul do Irã. *Arq Gastroenterol*. 2015 Oct 1;52(4):278–82.
33. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol*. 2007 Nov;82(11):996–1000.

34. Phan CM, Guglielmi G. Metabolic Bone Disease in Patients with Malabsorption. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016;20(4):369–75.
35. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Lizza F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterology Research and Practice. Gastroenterol Res Pract;* 2012.
36. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(2):43–8.
37. Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: A systematic review and meta analysis. Vol. 100, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* Endocrine Society; 2015. p. 25–34.
38. Sánchez MIP, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vázquez H, González A, et al. Risk of fracture in celiac disease: Gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol.* 2011 Jul 7;17(25):3035–42.
39. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekelä I, Patrikainen H, Valve R, et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol.* 2011;11.
40. Kalkan Ç, Karakaya F, Soykan I. Similarities and differences between older and young adult patients with celiac disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Nov 1;17(11):2060–7.
41. Mukherjee R, Egbuna I, Brar P, Hernandez L, McMahon DJ, Shane EJ, et al. Celiac disease: Similar presentations in the elderly and young adults. *Dig Dis Sci.* 2010 Nov;55(11):3147–53.
42. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. Vol. 44, *Clinical and Experimental Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 728–31.
43. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. Vol. 49, *Annals of Medicine.* Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 23–31.
44. Campagna G, Pesce M, Tatangelo R, Rizzuto A, La Fratta I, Grilli A. The progression of coeliac disease: Its neurological and psychiatric implications. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):25–35.

45. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* 2010;9(3):318–30.
46. Lebowhl B, Luchsinger JA, Freedberg DE, Green PHR, Ludvigsson JF. Risk of Dementia in Patients with Celiac Disease: A Population-Based Cohort Study. *J Alzheimer's Dis.* 2015;49(1):179–85.
47. Lurie Y, Landau DA, Pfeffer J, Oren R. Celiac disease diagnosed in the elderly. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Jan;42(1):59–61.
48. Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, Ricci C, Marengoni A, Romanelli G, et al. Cognitive performance is impaired in coeliac patients on gluten free diet: A case-control study in patients older than 65 years of age. *Dig Liver Dis.* 2012 Sep;44(9):729–35.
49. Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol.* 2012;11(2):59–64.
50. Gajulapalli RD, Pattanshetty D. Coronary artery disease prevalence is higher among celiac diseases patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr;63(12):A115.
51. Ludvigsson JF, James S, Askling J, Stenestrand U, Ingelsson E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation.* 2011 Feb 8;123(5):483–90.
52. Emilsson L, Lebowhl B, Sundström J, Ludvigsson JF. Cardiovascular disease in patients with coeliac disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2015 Oct 1;47(10):847–52.
53. Biagi F, Schieppatti A, Maiorano G, Fraternali G, Agazzi S, Zingone F, et al. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Dig Liver Dis.* 2018 Jun 1;50(6):549–52.
54. Biagi F, Gobbi P, Marchese A, Borsotti E, Zingone F, Ciacci C, et al. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: A retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2014 Mar;46(3):227–30.
55. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: Coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Mar;35(5):540–51.

56. Balaban DV, Popp A, Ionita Radu F, Jinga M. Hematologic Manifestations in Celiac Disease—A Practical Review. *Medicina (B Aires)*. 2019 Jul 15;55(7):373.
57. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy A Meta-Analysis.
58. Hervonen K, Alakoski A, Salmi TT, Helakorpi S, Kautiainen H, Kaukinen K, et al. Reduced mortality in dermatitis herpetiformis: A population-based study of 476 patients. *Br J Dermatol*. 2012 Dec;167(6):1331–7.
59. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210–28.
60. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656–76.
61. Pallav K, Xu H, Leffler DA, Kabbani T, Kelly CP. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan 1;31(1):133–7.
62. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):19–37.
63. See JA, Kaukinen K, Makharia GK, Gibson PR, Murray JA. Practical insights into gluten-free diets. Vol. 12, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 580–91.
64. Hughey JJ, Ray BK, Lee AR, Voorhees KN, Kelly CP, Schuppan D. Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2017 Dec 11;17(1).
65. Villafuerte-Galvez J, Vanga RR, Dennis M, Hansen J, Leffler DA, Kelly CP, et al. Factors governing long-term adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Sep 1;42(6):753–60.
66. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Czech A, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis*. 2010 May;42(5):352–8.
67. Mahadev S, Murray JA, Wu T-T, Chandan VS, Torbenson MS, Kelly CP, et al. Factors

- associated with villus atrophy in symptomatic coeliac disease patients on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Apr 1;45(8):1084–93.
68. Duerksen D, Pinto-Sanchez MI, Anca A, Schnetzler J, Case S, Zelin J, et al. Management of bone health in patients with celiac disease: Practical guide for clinicians. Vol. 64, *Canadian Family Physician.* College of Family Physicians of Canada; 2018. p. 433.
 69. Lebowitz B, Granath F, Ekbom A, Montgomery SM, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Feb;37(3):332–9.
 70. Olén O, Askling J, Ludvigsson JF, Hildebrand H, Ekbom A, Smedby KE. Coeliac disease characteristics, compliance to a gluten free diet and risk of lymphoma by subtype. *Dig Liver Dis.* 2011 Nov;43(11):862–8.
 71. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, et al. Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: A nationwide study. *Eur J Intern Med.* 2012 Jun;23(4):384–8.
 72. Stasi E, Marafini I, Caruso R, Soderino F, Angelucci E, Del Vecchio Blanco G, et al. Frequency and cause of persistent symptoms in celiac disease patients on a long-term gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(3):239–43.
 73. Cunha M, Carneiro F, Amil J. Doença celíaca refratária. *Arq Med.* 2013;27(1):19–26.
 74. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and Long-Term Follow-up of Refractory Celiac Disease: Comparison of Type I With Type II. *Gastroenterology.* 2009;136(1):81–90.
 75. Rubio-Tapia A, Malamut G, Verbeek WHM, van Wanrooij RLJ, Leffler DA, Niveloni SI, et al. Creation of a model to predict survival in patients with refractory coeliac disease using a multinational registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(7):704–14.
 76. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, Wu T-T, Jabri B, Murray JA. Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jun;112(6):959–67.
 77. Rishi AR, Rubio-Tapia A, Murray JA. Refractory celiac disease. *Expert Rev*

Gastroenterol Hepatol. 2016 Apr 2;10(4):537–46.

78. Freeman HJ. Evaluation of Non-dietary Alternatives for Treatment of Adults With Celiac Disease. *Front Nutr.* 2020 Oct 19;7.