

Doença Celíaca no Idoso

Celiac Disease in the Elderly

Beatriz Rato¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5431-3713>), Manuel Teixeira Veríssimo^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-2793-2129>)

Resumo:

A doença celíaca é um distúrbio crónico e autoimune que pode surgir em qualquer idade. Atualmente, um quarto dos novos diagnósticos ocorre depois dos 60 anos de idade. A apresentação clínica subtil com défices de micronutrientes e osteopenia ou osteoporose, associada à subvalorização médica desta hipótese, leva ao seu subdiagnóstico neste grupo etário. A doença celíaca na idade avançada pode ter maior risco de associação a doenças autoimunes, linfoproliferativas e cardiovasculares, com impacto na morbimortalidade. A adesão à dieta sem glúten não parece ser problemática e a qualidade de vida aparenta não diminuir. É essencial um seguimento multidisciplinar adaptado ao doente. Nesta revisão, sistematiza-se a evidência atual da doença celíaca no idoso incluindo epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica, com o objetivo de consciencializar e reduzir o atraso no seu diagnóstico.

Palavras-chave: Doença Celíaca; Idoso.

Abstract:

Celiac disease is a chronic and autoimmune disorder that can occur at any age. Currently, a quarter of new diagnoses occur after the age of 60. The subtle clinical presentation with micronutrient deficits and osteopenia or osteoporosis, associated with the medical underestimation of this hypothesis leads to its underdiagnosis in the elderly. Celiac disease in old age may have a higher risk of association with autoimmune, lymphoproliferative and cardiovascular diseases, with an impact on morbidity and mortality. Adherence to a gluten-free diet does not seem to be problematic and the quality of life does not appear to decrease. A multidisciplinary follow-up adapted to the patient is essential. In this review, the current evidence of celiac disease in the elderly is systematized, including epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and therapeutic approach, in order to raise awareness and reduce the diagnostic delay.

Keywords: Aged; Celiac Disease.

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
²Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI:10.24950/R/293/20/2/2021

Introdução

A doença celíaca (DC) é uma doença crónica e autoimune que afeta o intestino delgado em indivíduos geneticamente predispostos e que é precipitada pela ingestão de glúten.¹

Durante várias décadas a DC foi considerada uma enteropatia de crianças e adultos jovens.² 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.³ A prevalência global da DC é de cerca de 1%, sendo expectável o seu contínuo aumento.⁴ Atualmente, sabe-se ainda que pode surgir em qualquer idade.³ Atendendo ao envelhecimento da população e ao aumento da prevalência da DC, há uma clara necessidade de investigação da DC no idoso.

O espectro clínico é bastante abrangente e sobrepõe-se a várias entidades. De facto, a associação de perda peso e anemia deve motivar a exclusão de neoplasias gastrointestinais.⁵ Porém, após exclusão de malignidade, as queixas dos doentes idosos podem ser erradamente atribuídas a patologias funcionais, psiquiátricas ou mesmo como parte do processo de envelhecimento.⁶ 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 no diagnóstico de 17 anos.⁷ 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.²

Ainda que em primeira instância a dieta sem glúten (DSG) pareça uma medida simples, a abordagem terapêutica no idoso é complexa e desafiante.⁵ Esta implica a decisão de mudança radical de hábitos dietéticos de longa data, em doentes com queixas frequentemente frustres, que fazem questionar o valor do diagnóstico e tratamento da DC no idoso.³ No outro extremo da apresentação clínica, o tratamento exige a gestão de complicações potencialmente graves.⁵

Apesar do crescente número de casos no idoso, muitos outros continuam por diagnosticar.² É essencial alertar para a importância do diagnóstico de DC no idoso, de forma a prevenir complicações associadas e reduzir a morbidade. Para além disso, apesar da vasta literatura sobre DC, as revisões narrativas sobre DC no idoso são escassas e encontram-se desatualizadas. Esta revisão tem como objetivo a sistematização da evidência atual quanto à DC no idoso.

Epidemiologia

Nos últimos anos, vários estudos 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, 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.² Uma proporção superior foi identificada num estudo de Ludvigsson *et al* em que 17% dos doentes foram diagnosticados depois dos 65 anos.⁸ Outros dados epidemiológicos 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 1:9000 para 1:406 entre 1984 e 2014 nos indivíduos com 60 ou mais anos.⁹ Outro cenário epidemiológico em Itália demonstrou uma tendência semelhante em 2012, em que a prevalência de DC no idoso quase duplicou após uma década.¹⁰ Contudo, apesar desta tendência, o diagnóstico no idoso continua a ser uma minoria e a sua prevalência é na generalidade menor que na população em geral.²

Quanto ao género, apesar da DC ser mais comum no sexo feminino, esta diferença diminui no idoso.^{9,11} A partir dos 60 anos aponta-se para um rácio de 1,4:1.⁹

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DC envolve uma resposta do sistema imune inato e adaptativo em indivíduos geneticamente predispostos, que é precipitada pela ingestão de glúten.

A componente genética é bem ilustrada pela presença dos haplótipos do HLA-DQ2 e HLA-DQ8 em mais de 95% dos doentes.^{12,13} Não obstante, 30%-40% da população caucasiana expressa também HLA-DQ2.¹³

O maior fator desencadeante na componente ambiental trata-se da ingestão de glúten. Em indivíduos geneticamente predispostos, o glúten é reconhecido como um agente nocivo, despoletando uma resposta inflamatória anormal.^{14,15} Após ser ingerido, é parcialmente digerido em fragmentos de gliadina que, na presença de um aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, podem ultrapassar a barreira epitelial. Na lâmina própria, como resultado da atividade da enzima *tissue transglutaminase* (tTG) a gliadina é desamidada, tornando-se uma molécula mais imunogénica. A cascata de mediadores inflamatórios resultante da resposta imune leva à lesão cumulativa na mucosa intestinal.¹⁴

A perda da tolerância ao glúten pode ocorrer em qualquer altura da vida, em consequência de outros fatores ambientais, como o microbioma intestinal.¹² Por esta ou outra via, têm sido apontados vários fatores precipitantes de DC, tais como infeções gastrointestinais, antibióticos, inibidores da bomba de protões, interferão- α cirurgias.¹⁶⁻¹⁸

Manifestações Clínicas

A DC é uma doença multissistémica, podendo o seu estudo e diagnóstico constituir um desafio, atendendo às suas numerosas formas de apresentação e termos relacionados.¹⁹

1. TERMOS E CONCEITOS RELACIONADOS COM DOENÇA CELÍACA

A forma clássica de DC no adulto cursa necessariamente com sinais e sintomas de má absorção como diarreia, esteatorreia ou perda de peso.^{1,19} Por oposição, a forma não clássica de DC inclui sintomas gastrointestinais inespecíficos e manifestações extraintestinais (Tabela 1).^{1,12,19} No adulto a apresentação clínica não clássica é atualmente a mais frequente.¹⁹

Para além dos sintomas, algumas condições associadas à DC, bem como situações que aumentam o risco de DC, podem contribuir para a suspeita clínica (Tabela 2).¹⁹

2. PARTICULARIDADES DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA NO IDOSO

Vários estudos compararam a apresentação clínica da DC no idoso e em adultos mais jovens, sendo alguns dos resultados dissonantes.

Tabela 1: Sinais e sintomas de DC não clássica no idoso.

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

Tabela 2: Doenças associadas e condições com aumento do risco de DC.

Dermatite herpetiforme
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
Défice seletivo de IgA
Doenças autoimunes da tireóide
Familiar em primeiro grau com DC provada
Colite microscópica
Síndromes de Down, Turner e William
Hepatite autoimune
Psoríase
Lúpus

No idoso, por razões desconhecidas, a apresentação gastrointestinal com diarreia, esteatorreia, dor ou distensão abdominais, é menos comum que no adulto jovem.^{2,5,6} A diarreia é geralmente ligeira ou intermitente, e ocasionalmente, doentes celíacos idosos podem apresentar obstipação.²⁰

Assim, os idosos aparentam ser menos sintomáticos que os adultos jovens sendo as manifestações não clássicas de doença, como défices de micronutrientes, osteopenia e osteoporose, os principais achados que levam à investigação da hipótese de DC.² 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 B12.² Estes resultados refletem a natureza assintomática da DC no idoso, sendo os doentes identificados em virtude da maior utilização dos testes serológicos.^{2,20}

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 adultos jovens.⁶ Estes achados podem sugerir que idosos com sintomas não clássicos ou subtis de DC continuam por diagnosticar.³

3. ANEMIA E OUTRAS ALTERAÇÕES ANALÍTICAS

Estudos apontam que 54%-80% dos idosos com DC apresentam anemia no momento do diagnóstico.^{2,20,21} A anemia pode ser atribuível ao défice de micronutrientes, sobretudo ferro.²² Contudo, esta deve ser entendida como tendo origem multifatorial, sobretudo pela contribuição da inflamação sistémica subjacente.²³

Um achado intrigante relaciona-se com o défice de vitamina B12 ser significativamente mais marcado no idoso em relação ao adulto jovem, segundo Shiha *et al*.²

A má absorção pode causar ainda hipoalbuminémia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Os doentes podem apresentar edema e ascite pela hipoalbuminémia.⁵

A DC associa-se frequentemente a alterações hepatocelulares – hepatite celíaca.^{5,24} Esta situação deve motivar a investigação para exclusão de outras causas de doença hepática.⁵

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 hiperparatiroidismo secundário e a osteomalácia. A redução da densidade mineral óssea (DMO) – osteopenia ou osteoporose – é o distúrbio mais comum.²⁵

O mecanismo da diminuição da DMO na DC é atribuído sobretudo ao défice da absorção de cálcio, que conduz ao aumento da secreção da hormona paratiroide que, por sua vez, estimula os osteoclastos.²⁶ A absorção de vitamina D pode também estar comprometida.⁵ Para além disso, constata-se uma hipersecreção de citocinas proinflamatórias que estimula a reabsorção óssea.^{5,26}

A prevalência da diminuição da DMO fornecida pela densitometria óssea em doentes adultos com DC é variável pois o grau de afeção óssea depende do género, idade, estado pré ou pós-menopausa, gravidade e duração da doença, bem como doenças associadas.²⁶ Desta forma, como seria expectável, a diminuição da DMO é mais prevalente nos doentes celíacos idosos.³ Segundo Casella *et al*, cerca de 70% dos doentes celíacos diagnosticados após os 65 anos tinham osteoporose no momento do diagnóstico.¹⁰

O impacto da desmineralização óssea no risco de fratura deve também ser alvo de estudo. Numa recente meta-análise, as fraturas ósseas foram quase duas vezes mais comuns em indivíduos com DC, do que naqueles sem doença.²⁷ Outros estudos sugerem que muitas das fraturas ocorrem antes do diagnóstico de DC, podendo um diagnóstico e avaliações precoces prevenir a sua ocorrência.^{5,28} Vilpulla *et al* reportaram que 23% dos doentes diagnosticados após os 50 anos, apresentavam história de fraturas de baixo impacto (*versus* 4% no grupo controlo).²⁹

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.⁵

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.⁵ Recentemente, Tortora *et al* relataram que não existe diferença significativa entre a associação de doenças autoimunes e a idade de diagnóstico no adulto.⁶ Kalkan *et al* avaliaram também esta relação num estudo retrospectivo de 2017 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 significativamente maior nos idosos (47% vs 4%).³⁰

A tiroidite de Hashimoto, dermatite herpetiforme (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.^{6,30,31} Muitas outras doenças foram também descritas como associadas à DC como doenças autoimunes hepáticas e doença de Graves.^{30,31} No caso da doença autoimune da tireoide a frequência no idoso varia entre 9% e 17%.^{5,6,10,31} Quanto à diabetes tipo 1 importa referir que na grande maioria dos casos o seu diagnóstico precede o de DC.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 nadequeira.^{3,32}

A DH é caracteristicamente diagnosticada no adulto sendo ligeiramente mais comum no homem.³³ No idoso apresenta especial relevo pois a maior incidência da DH verifica-se nos indivíduos entre os 50 e 69 anos, seguindo-se dos idosos com mais de 69 anos.¹¹

Aproximadamente 75% dos doentes com DH têm evidência de atrofia das vilosidades intestinais ao diagnóstico, tendo os restantes, inflamação característica de DC.³³ Desta forma, os doentes diagnosticados com DH devem ser testados para DC.³²

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.^{3,32}

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.³²

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.^{5,34}

A ataxia cerebelar e a neuropatia periférica são as manifestações neurológicas mais frequentemente reconhecidas na DC e surgem, em média, aos 55 anos.^{3,34,35} O tratamento pode ser bastante complexo pois os distúrbios do equilíbrio aumentam o risco de queda, e consecutivamente o risco de fratura, que se encontrava previamente elevado pela diminuição da DMO.⁵

Quanto à demência nos doentes celíacos idosos, os resultados são controversos. Num estudo de 2015, os idosos

com DC não apresentaram um risco aumentado de demência em relação à população geral.³⁶ Contudo, um estudo anterior de menores dimensões com idosos celíacos relatou uma melhoria sintomática de doentes previamente diagnosticados com demência tipo Alzheimer após a introdução da DSG.³⁷ Casella *et al* avaliaram também a função cognitiva em doentes diagnosticados com DC após os 65 anos, constatando pior *performance* cognitiva que o grupo controlo, apesar de cumprirem a DSG.³⁸

Quanto aos distúrbios psiquiátricos de destacar que a ansiedade e depressão tem sido descrita sobretudo quando a DC é diagnosticada após os 60 anos de idade.^{34,39}

7. DOENÇA CARDIOVASCULAR

Os mecanismos pelos quais a DC e doença cardiovascular se relacionam não estão totalmente esclarecidos.⁵ Para além da DC associar-se a inflamação crónica, os doentes que levam uma DSG nem sempre têm uma dieta equilibrada, o que pode contribuir para o processo aterosclerótico.^{5,40}

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).^{41,42}

Num recente estudo comparativo, 37,67% dos idosos com DC apresentavam doença coronária, prevalência essa significativamente superior à do grupo controlo. Para além disso, 12,1% dos idosos celíacos tinham história de enfarte agudo do miocárdio, o que mais uma vez, mostrou ser estatisticamente significativo.⁴⁰

8. MALIGNIDADE E MORTALIDADE

A DC associa-se a um aumento da mortalidade devido às suas complicações.⁴³ Ainda que raras, as complicações malignas são as mais temíveis por se associarem a um prognóstico muitas vezes reservado.⁴⁴ 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.⁴³

Nos últimos anos, vários fatores foram apontados com tendo influência na mortalidade como a idade de diagnóstico, forma clínica e adesão à DSG.^{3,5,43} Segundo um estudo de 2017, os doentes celíacos com idade superior a 60 anos ao diagnóstico, 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.⁴³ 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.¹⁰ 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.³ Este risco tem sido associado à baixa adesão à DSG.^{3,32}

Diagnóstico

O diagnóstico de DC no idoso combina habitualmente achados clínicos, serológicos e histológicos e segue as mesmas orientações do diagnóstico no adulto mais jovem.^{12,16,19,45,46}

1. SELEÇÃO DE DOENTES E ABORDAGEM INICIAL

O grau de suspeição de DC no idoso deve ser tão elevado como nos restantes adultos.⁵ Se probabilidade pré-teste elevada são requeridos tanto um teste serológico como endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias intestinais, mesmo que serologia negativa.^{12,16,46} 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.^{16,45,46}

A sensibilidade da avaliação serológica e histológica é substancialmente afetada pela eliminação do glúten da dieta pelo que o diagnóstico deve ser preferencialmente estabelecido durante uma dieta com glúten.^{12,19}

2. ANTICORPOS SÉRICOS

Vários anticorpos têm apresentado elevadas sensibilidade e/ou especificidade perante suspeita clínica de DC não tratada.^{16,19} A utilização de IgA anti-tTG associada ao doseamento de IgA total parece ser o método serológico preferencial.^{16,46} Perante a suspeita de défice de IgA pode ainda ser utilizada a combinação de IgA e IgG.^{16,46} Outros anticorpos contra os peptídeos deaminados de gliadina (DGP) e contra o endomísio podem auxiliar no diagnóstico.^{16,45,46}

Os falsos-positivos são mais prováveis para títulos inferiores, sobretudo na presença de cirrose, insuficiência cardíaca ou doenças autoimunes concomitantes.¹⁹ Os falsos-negativos são geralmente explicados pelo início prévio de DSG, défice de IgA ou enteropatia ligeira.¹⁹

Estudos prévios relataram não existir diferenças nos achados serológicos entre idosos e adultos mais jovens.^{6,31}

3. ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

A DC afeta sobretudo a mucosa do intestino delgado proximal, embora possa estender-se distalmente.¹²

Ainda que a EDA não seja suficientemente sensível nem específica para detetar DC, alguns achados endoscópicos levantam a suspeita.¹² Independentemente da sua presença perante suspeita clínica são recomendadas múltiplas biópsias duodenais.¹⁶

É prudente ponderar o atraso da biópsia confirmativa de DC no idoso com comorbilidades, ainda que na prática a EDA seja frequentemente realizada no idoso.⁵

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 défice de vitamina B12 no idoso, já que esta é absorvida no íleo distal.²

4. HISTOPATOLOGIA

Sob microscopia ótica, o aumento de linfócitos intaepteliais, hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades são achados histológicos característicos de DC.¹² Contudo estas alterações não são patognomónicas de DC.¹⁹ A infiltração linfocítica do duodeno é comum nos indivíduos com serologias negativas, mas na maioria dos casos não representa DC.⁴⁵ Outras causas devem ser excluídas, tais como a infeção por *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroides.^{16,45}

Vários estudos reportaram não existir associação entre o grau de inflamação intestinal e a idade de diagnóstico.^{6,10,31} Recentemente Kalkan *et al*, demonstraram que os idosos apresentaram com maior frequência atrofia das vilosidades.³⁰

5. OUTROS TESTES

A presença de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 não permite diagnosticar DC, porém a sua ausência é particularmente útil para a descartar.¹⁹ A sua utilização deve ser reservada para situações clínicas selecionadas.^{16,45,46}

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 e na deteção de complicações associadas, por exemplo lesão extensa da mucosa, úlceras ou linfoma.^{16,46} Se a hipótese de Shiha *et al* se verificar, que postula que os idosos têm doença intestinal mais distal, a vídeo cápsula pode vir a ser vantajosa.²

6. COMO ESTABELECE 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.^{45,46}

Contudo, indivíduos com atrofia das vilosidades, mas serologia negativa podem corresponder a DC, embora seronegativa.^{46,47} A situação inversa de serologia positiva mas biópsia normal pode representar tanto DC potencial, como um falso-positivo.⁴⁷ Na Fig. 1 é apresentado um algoritmo orientativo e sumariado do diagnóstico de DC no idoso.

Diagnóstico diferencial

A diversidade clínica da DC resulta num vasto leque de diagnósticos diferenciais, especialmente relevante no idoso.⁵ 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.^{3,5} Também a síndrome da fragilidade do idoso, pode sobrepor-se clinicamente à DC com perda peso, astenia, alterações do humor ou até mudanças

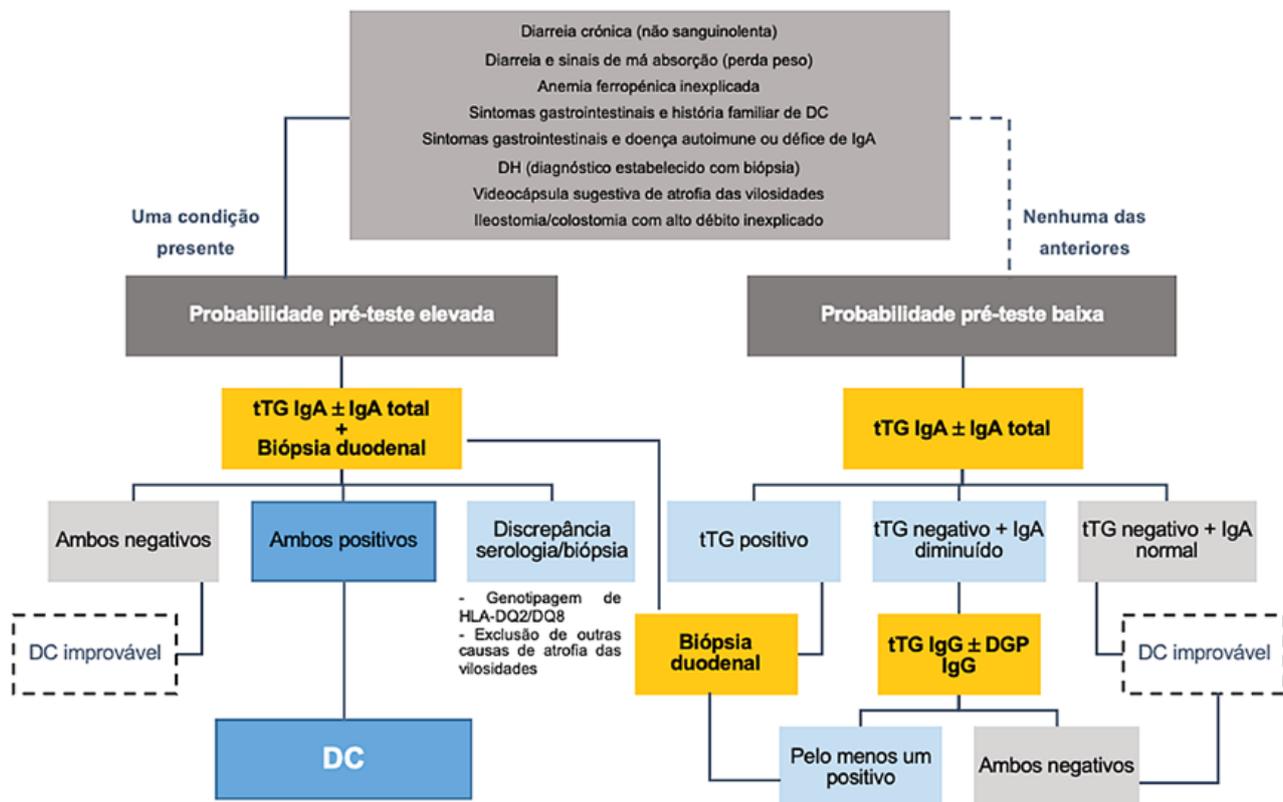


Figura 1: Algoritmo de diagnóstico da doença celíaca (DC) no idoso.

DGP, *deamidated gliadin peptides* (peptídeos deaminados de gliadina); DH, *dermatite herpetiforme*; HLA, *human leukocyte antigen*; Ig, *imunoglobulina*; tTG, *tissue transglutaminase* (*transglutaminase tecidual*).

Adaptado de Al-Toma A, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7:583-613.¹⁶; e de Rubio-Tapia A, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:656-76⁴⁶

nos hábitos intestinais.⁵ Diarreia, perda peso e dor abdominal são comumente mais indicativas de síndrome do intestino irritable que DC nesta faixa etária.⁵

À medida que a investigação avança outras patologias do idoso constam no diagnóstico diferencial de síndrome de má absorção como é caso do sobrecrecimento bacteriano do intestino e insuficiência pancreática exócrina.⁵ 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 3).^{16,46,47}

Abordagem Terapêutica

O tratamento mais eficaz da DC consiste na DSG.⁴⁸ A otimização da gestão da doença exige acompanhamento regular especializado e uma abordagem multidisciplinar e individualizada.^{3,16,46,49} Os objetivos são o controlo dos sintomas, promoção da adesão à dieta e prevenção ou deteção precoce de possíveis complicações.⁴⁶

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.⁴⁸

Ao contrário do que se poderia esperar, segundo Vilppula et al, os doentes idosos apresentaram uma adesão à terapêutica superior a 90%.²⁹ Na literatura, o diagnóstico em idade avançada constitui frequentemente um fator de risco para má adesão à terapêutica, atendendo aos desafios específicos que os idosos enfrentam.^{10,19} A adoção de uma DSG exige mudança radical nos hábitos dietéticos adquiridos ao longo de vários anos.³ O custo e disponibilidade de alimentos alternativos sem glúten habitualmente preocupam os doentes, sobretudo quando se associam a problemas como a mobilidade limitada.²⁴ 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.³

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.^{19,50} Muitas vezes a DSG é pobre em fibras, o que pode levar a obstipação.¹⁶ A inclusão na consulta de familiares ou o responsável pela alimentação da entidade onde o idoso se encontra institucionalizado, é vantajosa.²⁴

2. SEGUIMENTO E EFEITO DA DIETA SEM GLÚTEN

Após o estabelecimento do diagnóstico é razoável

Tabela 3: Outras causas de atrofia das vilosidades do duodeno.

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
Isquemia crônica
Desnutrição severa
Enterite eosinofílica
Doença de Crohn
Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro
Enteropatia associada a imunodeficiência comum variável

proceder a uma avaliação inicial geralmente analítica e densitométrica para detetar possíveis complicações da má absorção.^{16,46} No primeiro ano o seguimento deve ser frequente para a avaliação da adesão à DSG. Após estabilização da doença, a avaliação anual é geralmente suficiente.¹⁶

O alívio sintomático é tipicamente rápido, em algumas semanas, nos doentes celíacos adultos que iniciam DSG.^{19,51} Vilppula *et al* relataram uma melhoria significativa dos sintomas gastrointestinais no idoso celíaco com exceção da obstipação.²⁹ Já segundo Casella *et al*, o alívio sintomático completo após 2 anos de DSG foi menos frequente, com persistência de sintomas em 31% dos idosos, a qual foi atribuída sobretudo a distúrbios funcionais.¹⁰

Os títulos serológicos dos idosos respondem significativamente à dieta, com diminuição marcada dos seus valores aos 6 meses.^{10,19,29} Quanto aos achados histológicos, a resposta à DSG por si só é mais demorada, sendo que no idoso a recuperação é ainda mais lenta.⁵²

A DSG habitualmente leva à recuperação da absorção dos micronutrientes.¹⁶ Vilppula *et al*, relataram uma melhoria significativa nos valores de ferritina, vitamina B12, D e E nos idosos em DSG.²⁹ Porém, é indispensável uma vigilância dos défices de micronutrientes previamente identificados, recorrendo se necessário à suplementação destes.^{16,46}

Nos doentes celíacos com osteopenia ou osteoporose tem sido descrita uma resposta favorável da DMO à DSG.⁵³ Vilppula *et al* relataram um aumento significativo do Z-score femoral dos doentes idosos após 2 anos de DSG.²⁹ Casella *et*

al descreveram também um aumento da DMO no idoso após a evicção de glúten.¹⁰ Para além da DSG, deve ainda ser ponderada a suplementação com vitamina D e cálcio e tratamento com bifosfonatos.^{16,19,53} A repetição da densitometria só deve ser considerada após 2 anos do início da DSG.⁵³

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.²⁹

Em suma, a evicção do glúten nos doentes celíacos adultos apresenta múltiplos benefícios, possivelmente sobreponíveis no idoso.^{10,29} 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.^{54,55} Para além disso, a evicção do glúten facilita a obtenção do peso corporal adequado.⁵⁶

2.1. *Slow-responders*

Os *slow-responders* correspondem aos doentes com persistência ou recorrência de sintomas após 6 a 12 meses de DSG.¹⁶ Antes de mais, é importante rever meticulosamente o diagnóstico, embora a etiologia mais frequente seja a contaminação da dieta com glúten sobretudo inadvertidamente.^{16,19,46}

A EDA com biópsias duodenais está recomendada para esclarecer a etiologia dos sintomas.^{16,46} 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.⁵⁷ Outros diagnósticos diferenciais devem ser discutidos.^{16,19,46}

2.2. Doença celíaca refratária

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.^{12,19} Deve ser considerada especialmente nos doentes diagnosticados após os 50 anos de idade.¹² Apesar de rara é clinicamente relevante por se associar a malignidade.^{3,12}

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.^{12,19} Para além da sua associação a complicações como má nutrição, gastrite linfocítica e jejunitate ulcerativa, é frequente o desenvolvimento de linfoma de células T associado a enteropatia, sobretudo na DCR tipo 2.⁵⁸ Desta forma, a DCR tipo 2 tem sido considerada uma forma de linfoma intraepitelial de baixo grau.¹²

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% vs 80% na tipo 1).⁵⁹

Os doentes com DCR devem ser tratados em centros especializados em DC.¹⁹ A DCR tipo 1 apresenta uma boa

resposta à terapêutica com corticosteroides e azatioprina.⁶⁰ Em relação à DCR tipo 2 não há consenso quanto ao melhor tratamento.¹⁹ Algumas das terapêuticas propostas incluem: corticosteroides, imunossuppressores, ciclosporina, alentuzumabe, cladribina e transplante autólogo de células hematopoiéticas.⁶¹ Os inibidores da IL-15 estão em estudo. Ainda assim, suporte nutricional intensivo associado ao *pen-capsule budesonide*, é frequentemente a opção terapêutica inicial.¹⁹

3. PERSPETIVAS FUTURAS

A terapêutica atual da DC carece de novas opções não dietéticas alternativas ou adjuvantes à DSG.¹⁹ Atualmente decorrem vários ensaios com novos agentes terapêuticos em diferentes fases de desenvolvimento, alguns destes já em fases clínicas com recrutamento de doentes celíacos.⁶² A utilização de endopeptidases bem como de reguladores das *tight junctions* apresentam resultados promissores.¹⁶ Outras opções incluem a indução de tolerância com imunoterapia epítipo-específica, polímeros sequestradores de glúten, inibidores da tTG e bloqueadores HLA-DQ2.^{16,45}

Conclusão

A prevalência da DC no idoso aumentou significativamente nas duas últimas décadas. É fundamental conhecer as particularidades da apresentação clínica e os riscos associados.

Apesar da escassez de resultados, a adesão à dieta não parece ser problemática na idade avançada e a qualidade de vida aparenta não diminuir, apesar das barreiras pessoais, sociais e económicas que os idosos enfrentam. É essencial confirmar os benefícios e averiguar possíveis riscos da DSG no idoso, nomeadamente eventual impacto na qualidade de vida. Uma das questões que se levanta é se compensará diagnosticar a DC e aconselhar uma DSG em idosos com queixas frustes.

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, bem como uma vigilância adaptada ao risco de doença linfoproliferativa, com EDA ou outros exames de imagem, deverão ser consideradas na prática clínica. Evidências adicionais são necessárias para suportarem a necessidade destas medidas.

Nesta revisão proporcionou-se ao leitor o conhecimento e as ferramentas necessárias que podem contribuir para a redução da morbimortalidade no idoso celíaco, reforçando a importância de uma avaliação individualizada que deve melhorar, ou pelo menos não agravar, a qualidade de vida na idade avançada. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Beatriz Rato – beatriz.rato@hotmail.com

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Ru Larga 2, 3000-370 Coimbra

Received / Recebido: 08/01/2021

Accepted / Aceite: 19/02/2021

Publicado / Published: 18 de junho de 2021

REFERÊNCIAS

- 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;62:43–52.
- Shiha MG, Marks LJ, Sanders DS. Diagnosing coeliac disease in the elderly: A United Kingdom cohort study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13:37–43.
- Collin P, Vilppula A, Luostarinen L, Holmes GKT, Kaukinen K. Review article: coeliac disease in later life must not be missed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:563–72. doi: 10.1111/apt.14490.
- 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;16:823–36.e2.
- Cappello M, Morreale GC, Licata A. Elderly onset celiac disease: A narrative review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2016;9:41–9. doi: 10.4137/CGast.S38454.
- 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;51:1179–83.
- Holt PR. Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis*. 2007;25:144–50.
- 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;108:818–24.
- Holmes GKT, Muirhead A. Epidemiology of coeliac disease in a single centre in Southern Derbyshire 1958–2014. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4:e000137. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000137.
- 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;60:1064–9.
- 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;109:757–68.
- Bai JC, Ciacci C, Melberg J. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:755–68.
- Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: Review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13:347–53.

14. Green PH, Lebowhl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1099-106; quiz 1107. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.044.
15. Stammaes J, Sollid L. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol.* 2015;27:343-52. doi: 10.1016/j.smim.2015.11.001.
16. 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. *United European Gastroenterol J.* 2019;7:583-613. doi: 10.1177/2050640619844125.
17. Lebowhl B, Ludvigsson J, Green P. The Unfolding Story of Celiac Disease Risk Factors. 2011;12:632-35. doi: 10.1016/j.cgh.2013.10.031
18. 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;94:1724-9.
19. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:2556-71.
20. 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. 697-706.
21. Freeman HJ. Adult celiac disease in the elderly. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6911-4.
22. 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;52:278-82.
23. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol.* 2007;82:996-1000.
24. Rashtak S, Murray J. Celiac Disease in the Elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009; 38:443-46. doi: 10.1016/j.gtc.2009.06.005.
25. Phan CM, Guglielmi G. Metabolic Bone Disease in Patients with Malabsorption. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016;20:369-75.
26. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14:43-8.
27. Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: A systematic review and meta-analysis. *JCEM.* 2015;100:25-34. doi: 10.1210/jc.2014-1858
28. 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;17:3035-42.
29. 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.
30. Kalkan Ç, Karakaya F, Soykan I. Similarities and differences between older and young adult patients with celiac disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:2060-7.
31. 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;55:3147-53.
32. Salmi T. Dermatitis herpetiformis: Clinical and Experimental Dermatology. 2019;7: 728-31. doi: 10.1111/ced.13992
33. Collin P, Salmi T, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med.* 2017;49:23-31. doi: 10.1080/07853890.2016.1222450
34. 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;30:25-35.
35. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol.* 2010;9:318-30.
36. 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 Dis.* 2015;49:179-85.
37. Lurie Y, Landau DA, Pfeffer J, Oren R. Celiac disease diagnosed in the elderly. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:59-61.
38. 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;44:729-35.
39. Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol.* 2012;11:59-64.
40. Gajulapalli RD, Pattanshetty D. Coronary artery disease prevalence is higher among celiac diseases patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:A115.
41. Ludvigsson JF, James S, Asklung J, Stenstrand U, Ingelsson E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation.* 2011;123:483-90.
42. 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;47:847-52.
43. Biagi F, Schieppati 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;50:549-52.
44. 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;46:227-30.
45. 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.
46. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:656-76.
47. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48:19-37.
48. See J, Kaukinen K, Makharia G, Gibson P, Murray J. Practical insights into gluten-free diets. Vol. 12, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*; 2015;12: 580-91. doi: 10.1038/nrgastro.2015.156.
49. 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;17:156. doi: 10.1186/s12876-017-0713-7.
50. 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;42:753-60.
51. 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;42:352-8.
52. 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;45:1084-93.
53. Duerksen D, Sanchez M, Anca A, Schnetzler J, Case S, Zelin J, et al. Management of bone health in patients with celiac disease: *Can Fam Physician.* 2018; 64:433-38.
54. Lebowhl B, Granath F, Ekbohm A, Montgomery SM, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:332-9.
55. Olén O, Asklung J, Ludvigsson JF, Hildebrand H, Ekbohm A, Smedby KE. Coeliac disease characteristics, compliance to a gluten free diet and risk of lymphoma by subtype. *Dig Liver Dis.* 2011;43:862-8.
56. 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;23:384-8.
57. 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;50:239-43.
58. Cunha M, Carneiro F, Amil J. Doença celíaca refratária. *Arq Med.* 2013;27:19-26.
59. 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;136:81-90.
60. 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;112:959-67.
61. Rishi AR, Rubio-Tapia A, Murray JA. Refractory celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10:537-46.
62. Freeman HJ. Evaluation of non-dietary alternatives for treatment of adults with celiac disease. *Front Nutr.* 2020;7:562503. doi: 10.3389/frnut.2020.562503.