



CURSO DE MEDICINA

ANDRÉ LUIZ CANÁRIO DE SANTANA

**ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS, ENDOSCÓPICOS E SOROLÓGICOS NO
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA**

SALVADOR

2021

ANDRÉ LUIZ CANÁRIO DE SANTANA

**ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS, ENDOSCÓPICOS E SOROLÓGICOS NO
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA**

Projeto apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Livia Souza Pugliese

Pesquisadores associados: Igor Campos da Silva, Túlio Souza e Sylon Ribeiro Júnior

SALVADOR

2021

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e professora, Lívia Pugliese, por todo o apoio, disponibilidade, preocupação, dedicação, atenção e extremo cuidado com o meu projeto e a minha pessoa, agradeço a iniciativa, orientações e por ser uma pessoa extremamente prestativa e solidária, diante de todas as adversidades no qual vivenciamos na pandemia.

Ao meu coorientador Dr. Igor Campos, por todo o esforço que empregou ao ajudar a resolver as questões burocráticas relativas à submissão ao CEP e pelo empenho junto com Lívia para trazer diversos pesquisadores associados que pudessem contribuir no projeto com ideias e revisões.

Aos meus pais e a minha irmã que sempre estão ao meu lado, nos bons e maus momentos da vida, me dando apoio e confiança para superar as adversidades.

Aos meus professores de metodologia que sempre estiveram presentes nas reuniões semanais com tira dúvidas, dando opiniões e dicas com o intuito de melhorar o projeto de pesquisa, em especial, a professora Alessandra Caldas, por toda a paciência, carinho e compreensão.

Aos pesquisadores que estiveram envolvidos no projeto participando de reuniões para discussões acerca do projeto: Dra. Andrea Maia, Dr. Sylon Britto, Dr. Túlio Souza, Dra. Claudia Medrado e Dr. Joanei Sampaio.

Por último, quero agradecer aos meus amigos que, nos últimos meses, me ajudaram e estiveram vivendo junto comigo essa etapa da vida: Noel Charlles Nunes, Ananda Pugliesi, Douglas Mateus e Carlos Balthazar.

A todos, o meu muito obrigado!

RESUMO

Introdução: A doença celíaca tem caráter hiper-reativo ao glúten, com mecanismos de autoimunidade, acometendo indivíduos geneticamente predispostos. Possui apresentação clínica de amplo espectro, dificultando a precisão no seu diagnóstico. Há uma grande variedade na correlação entre os achados endoscópicos e sorológicos com os anatomopatológicos. Isso se deve ao fato de que o paciente pode apresentar desde mínimas alterações até graves mudanças histológicas que podem não estar associadas com o quadro clínico, achados endoscópicos e sorológicos expressados pelo indivíduo. **Objetivo:** Descrever os achados clínicos, sorológicos e histopatológicos no diagnóstico da doença celíaca em um serviço de saúde da rede privada do Hospital São Rafael. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal descritivo mediante coleta de dados secundários. Os dados foram obtidos a partir de laudos anatomopatológicos, laudos endoscópicos e prontuários dos pacientes no Hospital São Rafael- Rede D'Or, Salvador-Ba. **Resultados:** 50 pacientes com média de idade de $34,86 \pm 13,1$ anos com diagnóstico de doença celíaca. Predominância do sexo feminino em cerca de 74%. A maioria dos pacientes (84,8%) realizam tratamento. 89,18% dos pacientes eram sintomáticos, e o restante, cerca de 10,81% eram assintomáticos. A diarreia com 45,9% e a dor abdominal com 35% foram os sintomas intestinais mais relatados pelos pacientes. A anemia esteve presente em cerca de 16,2% como principal manifestação extraintestinal. Apenas 28 pacientes realizaram a sorologia IgA anti-transglutaminase, sendo que 12 (42,9%) tiveram os dados reagentes. No que tange ao IgA/IgG anti-endomísio e anti-gliadina, 19 pacientes realizaram o teste sorológico com 11 (57,9%) resultados reagentes na amostra. Quanto aos achados endoscópicos na região do bulbo, a mucosa irregular apresentou a maior prevalência na amostra em questão com 11 casos (23,4%) seguido da modularidade em 7 casos (14,9%). Na segunda porção duodenal, os principais achados endoscópicos encontrados foram de Serrilhamento das pregas duodenais em 19 casos (40,4%) e redução das pregas duodenais em 10 casos (21,3%). Quanto aos achados histopatológicos mais relevantes do estudo, tem-se: Linfocitose intraepitelial presente em 41 casos (82%), atrofia de vilosidades em 33 casos (66%) e Hiperplasia de criptas em 3 pacientes (6%). **Conclusão:** No presente estudo, demonstramos dados clínicos, sorológicos, endoscópicos e histopatológicos similares com a literatura no diagnóstico da doença celíaca.

Palavras-Chave: Doença Celíaca. Patologia. Endoscopia. Sorologia.

ABSTRACT

Introduction: Celiac disease is hyper-reactive to gluten, with autoimmunity mechanisms, affecting genetically predisposed individuals. It has a broad spectrum of clinical presentation, making its diagnosis difficult. There is a wide variety in the correlation between endoscopic and serological findings and pathological findings. This is due to the fact that the patient may present from minor alterations to severe histological changes that may not be associated with the clinical picture, endoscopic and serological findings expressed by the individual. **Objective:** To describe the clinical, serological, and histopathological findings in the diagnosis of the disease celiac disease in a private healthcare service at Hospital São Rafael. **Methods:** This is a descriptive cross-sectional observational study through secondary data collection. Data were obtained from anatomopathological reports, endoscopic reports, and medical records of patients at Hospital São Rafael-Rede D´Or, Salvador-Ba. **Results:** 50 patients with a mean age of 34.86 ± 13.1 years with a diagnosis of celiac disease. Female predominance in about 74%. Most patients (84.8%) undergo treatment. 89.18% of patients were symptomatic, and the remainder, about 10.81% were asymptomatic. Diarrhea with 45.9% and abdominal pain with 35% were the intestinal symptoms most reported by patients. Anemia was present in approximately 16.2% as the main extraintestinal manifestation. Only 28 patients underwent anti-transglutaminase IgA serology, and 12 (42.9%) had reactive data. Regarding anti-endomysial and anti-gliadin IgA/IgG, 19 patients underwent serological testing with 11 (57.9%) reactive results in the sample. As for the endoscopic findings in the medulla region, the irregular mucosa presented the highest prevalence in this sample, with 11 cases (23.4%), followed by modularity in 7 cases (14.9%). In the second duodenal portion, the main endoscopic findings found were Serration of the duodenal folds in 19 cases (40.4%) and reduction of the duodenal folds in 10 cases (21.3%). As for the most relevant histopathological findings of the study, we have: Intraepithelial lymphocytosis present in 41 cases (82%), villous atrophy in 33 cases (66%) and Crypt hyperplasia in 3 patients (6%). **Conclusion:** In the present study, we demonstrate similar clinical, serological, endoscopic, and histopathological data with the literature in the diagnosis of celiac disease.

Keywords: Celiac Disease. Pathology. Endoscopy. Serology.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo Primário.....	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	100
4	METODOLOGIA	133
4.1	Desenho do Estudo.....	133
4.2	Local do Estudo	133
4.3	Coleta de Dados	133
4.4	População do Estudo.....	133
4.4.1	Critérios de Inclusão	133
4.4.2	Critérios de Exclusão	144
4.5	Desfechos Avaliados	144
4.5.1	Desfecho Primário.....	144
4.6	Váriaveis do Estudo.....	144
4.7	Análise de Dados	144
4.8	Aspectos Éticos e Minimização de Riscos.....	155
5	RESULTADOS	166
6	DISCUSSÃO	255
6.1	Dados Gerais.....	255
6.2	Achados Clínicos.....	255
6.3	Achados Sorológicos	277
6.4	Achados Endoscópicos	288
6.5	Achados Histopatológicos.....	29
6.6	Limitações do Estudo	30
7	CONCLUSÃO	311
	REFERÊNCIAS	312
8	APÊNDICES	377
A	ORÇAMENTO.....	377
B	PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP	38

1. INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma afecção autoimune que acomete o intestino de indivíduos geneticamente suscetíveis após serem expostos ao consumo do glúten encontrado no trigo, cevada e centeio, sendo uma das causas mais comuns de má absorção crônica em decorrência das lesões nas microvilosidades intestinais. Ademais, a afecção apresenta uma grande variedade na correlação entre os achados endoscópicos e sorológicos com os anatomopatológicos. Isso se deve ao fato de que o paciente pode apresentar desde mínimas alterações até graves mudanças histológicas que podem não estar associadas com o quadro clínico, achados endoscópicos e sorológicos expressados pelo indivíduo^{1,2}. É válido destacar que não há um consenso sobre quais doenças associadas, sintomatologia e alterações laboratoriais que necessitam de uma avaliação direcionada para doença celíaca, em virtude da ampla quantidade de diagnósticos diferenciais existentes e das diversas formas de apresentação da doença³.

Em termos epidemiológicos, a doença celíaca se encontra mais presente em mulheres do que em homens (0,6% vs 0,4%; $P < 0,001$) e em crianças do que em adultos (0,9% vs 0,5%; $P < 0,001$)⁴. Ademais, é importante enfatizar que cada país tem a sua singularidade, com características próprias de estilo de vida, cultura, alimentação, e fator genético ligado ao gene HLA, reverberando de forma diferenciada na prevalência da doença em cada localidade, tendo como destaque a Europa e a Oceania com 0,8% e América do Sul com 0,4%⁴. Além disso, também é válido destacar os números de prevalência nas proximidades do Norte da África com 5,6%, sendo correlacionado uma forte associação da população local com um alto consumo de trigo e com o haplótipo HLA⁵. Apesar do aumento da prevalência da doença ao longo da história através do surgimento dos testes sorológicos de triagem, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos, realizada em 2013, foi constatado que um pouco menos de 50% dos pacientes com a doença celíaca ainda não foram diagnosticados, e por conseguinte, uma parcela significativa de pacientes não possuem o diagnóstico e orientação para tratamento⁶.

Embora diversos achados endoscópicos sejam sugestivos de doença celíaca, estes apresentam uma baixa sensibilidade para afecção, sendo primordial que se faça

um diagnóstico com a combinação dos achados histopatológicos advindos da biópsia com os endoscópicos⁷. É importante mencionar que as biópsias devem ser executadas, mesmo na presença de sorologia negativa, caso se tenha manutenção dos sintomas e da suspeita diagnóstica, casos muito recorrentes em pacientes com deficiência de IgA ou que estão submetidos a uma dieta sem glúten devido à queda do número de anticorpos direcionados a gliadina e os seus subprodutos³. Exemplificando, paciente pode se apresentar com sorologia negativa, e a biópsia registrar atrofia de vilosidades, sendo que, nesses casos, deve-se pensar na doença celíaca e em outros diagnósticos diferenciais, tais como: Doença de Crohn, Doença de Whipple, *Helicobacter pylori*, Giardíase e dentre outras afecções. Para isso, pode fazer a utilização da tipagem genética HLA DQ2/DQ8, e aguardar a resposta do paciente a uma dieta sem glúten com o intuito de se obter uma exclusão das outras afecções e confirmação da doença celíaca a posteriori⁷.

A biópsia intestinal é considerada uma ferramenta imprescindível no diagnóstico da doença celíaca em adultos, sendo fator essencial ao diagnóstico diferencial e tratamento adequado de indivíduos acometidos, sendo recomendado atualmente quatro biópsias na segunda porção duodenal e duas biópsias no bulbo⁸. Diferentes formas de classificar os achados histológicos foram propostas. Em 1992, Marsh sugeriu uma classificação acerca das alterações das mucosas em 4 estágios: Infiltração de Linfócitos intraepiteliais (LIE) (tipo 1), hiperplasia das criptas (tipo 2), atrofia das vilosidades (tipo 3), hipoplasia das criptas com atrofia das vilosidades e número normal de LIE (tipo 4)⁹. Posteriormente, em 1999, Oberhuber et al, propôs uma modificação na classificação de Marsh com duas novidades: inclusão de um valor de referência estimado em um número superior a 40 LIE a cada 100 células epiteliais para o tipo 1 de Marsh e o tipo 3 foi subdividido em 3a, 3b, 3c de acordo com o grau da atrofia, sendo graduado respectivamente em leve, acentuada e total. Esta proposta classificatória dos achados histológicos é comumente referenciada como classificação de Marsh-Oberhuber¹⁰.

Como justificativa do estudo, é importante ressaltar a importância de se descrever as manifestações clínicas, os achados endoscópicos, anatomopatológicos e sorológicos em uma amostra do Hospital São Rafael Rede D'Or Salvador-Bahia para o diagnóstico da doença celíaca, haja visto que é uma afecção muito complexa em

virtude do amplo espectro de apresentações atípicas dos pacientes e dos diagnósticos diferenciais existentes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Descrever os achados clínicos, sorológicos e histopatológicos no diagnóstico da doença celíaca em um serviço de saúde da rede privada do Hospital São Rafael Rede D'Or Salvador- Bahia.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A doença celíaca tem caráter hiper-reativo ao glúten e com mecanismos de autoimunidade, acometendo indivíduos geneticamente predispostos havendo uma associação com o sistema de Antígenos de Histocompatibilidade Humana (HLA), na presença e interação dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, sendo estimado um risco aumentado de complicações na presença da homozigose do gene em questão^{8,11,12}.

O glúten é uma proteína que contém a gliadina, que é constituída abundantemente por aminoácidos de difícil digestão enzimática, sendo representados pela prolina e glutamina, com consequentes efeitos imunogênicos. É importante destacar a atuação de uma enzima chamada transglutaminase (tTG), liberada por fibroblastos e células endoteliais e inflamatórias, que é responsável pelo processo de desaminação da gliadina, convertendo a glutamina em ácido glutâmico, o que torna a gliadina um peptídeo ainda mais imunogênico devido ao aumento da sua carga negativa e ligação ao HLA-DQ2/DQ8 e, além disso, por ser alvo de autoanticorpos, a enzima é considerada o autoantígeno da doença celíaca^{13,14}.

O peptídeo gliadina presente no glúten estimula o sistema imune inato, com aumento da expressão de interleucina 15 (IL-15) pelos enterócitos e potencialização da atividade das células dendríticas¹⁵ e estimula a resposta imune adaptativa celular com ativação de linfócitos TCD4 \pm e TCD8 \pm , bem como a resposta adaptativa humoral com secreção de anticorpos IgM, IgG e IgA específicos. Há resultante inflamação e lesão intestinal, culminando na morte dos enterócitos, atrofia das vilosidades e quadro histopatológico de hiperplasia das criptas⁸. A atrofia das microvilosidades acontece em virtude da produção do óxido nítrico pela enzima óxido nítrico sintase (iNOS) durante o estresse oxidativo gerado pela resposta imune inata, levando a produção de uma molécula conhecida como MICA pelos enterócitos, que se liga ao receptor dos linfócitos TCD8, promovendo, dessa maneira, a apoptose das células intestinais¹⁵. É importante mencionar a abundante presença de linfócitos intraepiteliais (LIE), os quais possuem características de imunorregulação e citotoxicidade, sendo que mais de 70% destes são do tipo CD8 positivos¹³.

A doença celíaca possui apresentação clínica de amplo espectro (gastrointestinal; extraintestinal; subclínico; potencial e não responsivo), situação responsável pela imprecisão e desafio no diagnóstico, o qual abarca, além da avaliação clínica, testes

sorológicos, endoscopia e biopsia de intestino delgado⁵. No que concerne as manifestações gastrointestinais advinda da doença celíaca, tem-se, que o paciente pode referir sintomas clássicos de desconforto abdominal, náuseas, distensão abdominal, flatulência e diarreia¹⁶, e com menos frequência até mencionar estomatite aftosa e refluxo gastroesofágico⁷. Ademais, em virtude de atingir diversos sistemas orgânicos, o paciente pode apresentar manifestações extraintestinais, tendo como exemplo, osteoporose, elevação das transaminases hepática por hepatite reativa e anemia secundária a deficiência de ferro com a maior prevalência nesse quesito^{7,17,18}. Além de poder apresentar uma sintomatologia inespecífica, o paciente também pode não apresentar nenhum sintoma, e ser diagnosticado acidentalmente através de procedimentos endoscópicos e exames realizados por outros motivos, se configurando como uma forma subclínica leve da doença¹⁹. É importante ressaltar que há uma tendência em observar uma maior incidência dos pacientes sendo diagnosticados de forma assintomática ou com sintomas inespecíficos nos testes de triagem quando comparado com a parcela que refere sintomatologia clássica intestinal evidente, em que é constatado uma redução cada vez maior na sua prevalência²⁰. A epidemiologia da doença celíaca pode ser ilustrada através do “iceberg celíaco”, demonstrando que a maioria dos pacientes com doença celíaca, cursam com a doença de forma silenciosa, atípica e sem diagnóstico. Sendo assim, apenas uma pequena parcela com sintomatologia mais evidente, possui o diagnóstico e passa consequentemente por um tratamento¹³. Ademais, diante desse espectro de manifestações clínicas, o paciente também pode ser classificado como potencial, com sorologia positiva e nenhuma sintomatologia intestinal, sem alterações da mucosa do intestino delgado, devendo passar por uma vigilância ativa devido ao risco aumentado de desenvolver a afecção⁵.

Entre os testes sorológicos destacam-se a detecção de autoanticorpos (anti transglutaminase tecidual- tTG IgA e IgG, anti endomisial- EMA IgA) e detecção de anticorpos anti-gliadina (anti-gliadina - AGA IgA e IgG e anticorpo contra peptídeo desaminado de gliadina - DGP IgA e IgG)²¹. O mais utilizado na prática clínica é o anti tTG, devido ao fato de ser um exame com um custo mais baixo, com maior facilidade e simplicidade no uso, dotado de elevada sensibilidade e especificidade^{14,22,23}. Outro teste que vem sendo utilizado, mas com menor frequência devido ao maior custo, demora na execução e por ser operador dependente, é o anti endomisial- EMA,

mesmo apresentando uma concordância muito similar no que tange aos valores preditivos positivos e negativos, sendo que é constatado uma menor sensibilidade e maior especificidade quando comparado ao anti-tTG²⁴⁻²⁶. Ademais, é importante mencionar que os anticorpos anti- gliadina não são mais recomendados por conta da menor precisão em comparação aos outros testes sorológicos, sendo que em contrapartida, os anticorpos contra o peptídeo desaminado de gliadina-DGP estão substituindo o anticorpo convencional da gliadina, haja visto que possuem níveis séricos superiores com altos níveis de sensibilidade e especificidade símiles ao anti tTG²⁷⁻²⁹.

Os achados endoscópicos estão intimamente associados com o grau de acometimento da doença celíaca, podendo haver um atrofia completa das vilosidades e diversas alterações que são relatadas na literatura vigente: perda de dobras, como as de Kerckring na segunda porção do duodeno, vieiras, existência de mosaico, irregularidade da mucosa, fissurais visíveis, pregas serrilhadas, nodularidade e vascularização submucosa saliente. É importante mencionar que tais alterações observadas no procedimento têm uma baixa sensibilidade para a doença celíaca e que não há garantia da especificidade, tendo em vista que existem outros diagnósticos diferenciais³⁰. Desse modo, é imprescindível que o paciente também passe por biópsias com o intuito de obter mais informações para o diagnóstico, sendo de extrema relevância fazer uma associação entre os achados endoscópicos e histopatológicos. Um adendo muito importante e desafiador do diagnóstico da doença celíaca é que a gravidade dos sintomas clínicos pode não estar envolvida de forma diretamente proporcional com o quadro histológico do intestino delgado, haja visto que o paciente pode apresentar atrofia das vilosidades e não mencionar nenhuma queixa gastrointestinal³¹.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal descritivo mediante coleta de dados secundários. Os dados foram obtidos a partir de laudos anatomopatológicos, laudos endoscópicos e prontuários de pacientes.

4.2 Local do Estudo

Os laudos anatomopatológicos, endoscópicos e prontuários de pacientes foram obtidos no Hospital São Rafael- Rede D´Or, localizado na Avenida São Rafael, 2152- São Marcos, Salvador- BA, 41253-190, com aprovação do comitê de ética.

4.3 Coleta de Dados

Foi realizado inicialmente um levantamento de casos de biópsias de intestino delgado catalogados no sistema eletrônico de registros de laudos anatomopatológicos durante o período de outubro de 2013 a setembro de 2020. A estratégia de busca constou os seguintes termos: “doença celíaca”, “linfocitose intraepitelial”, “atrofia de vilosidade” e “hiperplasia de cripta”. A partir desta seleção primária de pacientes, foram acessados os dados dos respectivos laudos endoscópicos, os quais foram revisados por um único médico gastroenterologista (Sylon Ribeiro Júnior) bem como dados clínicos – como sexo, idade e sintomatologia clínica – e dados referentes aos marcadores sorológicos anti-IgA total, IgA/IgG anti-tTG, IgA/IgG anti-gliadina ou anti-gliadina deaminada e IgA anti-endomísio. As lâminas histológicas dos casos selecionados foram provenientes de dados secundários dos prontuários.

4.4 População do Estudo

4.4.1 Critérios de Inclusão

Biópsias de intestino delgado com registro no Setor de Anatomopatologia do Hospital São Rafael-Rede D´Or Salvador, Bahia de outubro de 2013 a setembro de 2020.

4.4.2 Critérios de Exclusão

Casos sem o diagnóstico de doença celíaca confirmado

4.5 Desfechos Avaliados

4.5.1 Desfecho Primário

Melhor conhecimento a respeito da descrição na distribuição dos achados clínicos, endoscópicos e histopatológicos no diagnóstico da doença celíaca na amostra estudada

4.6 Variáveis do Estudo

Dados gerais: Idade (média em anos), gênero (masculino ou feminino), tratamento com adesão completa ou adesão parcial a uma dieta sem glúten;

Dados clínicos: Sintomático ou assintomático, sintomas intestinais, sintomas extraintestinais;

Dados Sorológicos: IgA Anti-Transglutaminase reagente, IgA e IgG Anti endomísio reagente e IgA e IgG Anti Gliadina Deaminada reagente;

Dados endoscópicos: Resultado dos achados endoscópicos encontrados no Bulbo e na Segunda Porção duodenal da amostra em estudo;

Dados anatomopatológicos: Linfocitose intraepitelial, atrofia de vilosidades, hiperplasia das criptas encontrados na amostra. Tipos de grau histopatológicos na classificação de Marsh-Oberhuber.

4.7 Análise de Dados

Os dados foram coletados e armazenados através da construção de um Banco de Dados no software IBM SPSS Statistics 20. Foi realizada análise descritiva dos dados, sendo utilizada para cálculos de medidas de tendência central e de dispersão das variáveis estudadas. Média com desvio padrão para variáveis intervalares com distribuição simétrica. Mediana com amplitude e intervalo interquartil para variáveis ordinais e intervalares com distribuição assimétrica.

4.8 Aspectos Éticos e Minimização de Riscos

O acesso aos prontuários e laudos ocorreu apenas no tempo necessário à coleta dos dados registrados de outubro de 2013 a setembro de 2020 e foi dado acesso exclusivamente aos documentos referentes aos critérios de inclusão desta pesquisa. Foi garantida a não violação e a integridade dos documentos, sendo que o acesso aos mesmos sempre foi realizado na presença de um funcionário do hospital. Na composição do banco de dados da pesquisa, os nomes dos pacientes foram substituídos por iniciais, bem como respectiva codificação numérica no software IBM SPSS Statistics 20, sendo utilizadas exclusivamente para análises de dados. Os pacientes jamais foram individualmente identificados, nem mesmo por iniciais, em publicações científicas ou apresentações científicas. Todos os pesquisadores envolvidos assinaram termo de confidencialidade. O estudo propôs a dispensa pelo TCLE, em virtude de não abordar, nem recrutar e não intervir com nenhum procedimento em qualquer paciente, sendo que o objetivo foi de apenas utilizar os laudos anatomopatológicos, endoscópicos e prontuários dos pacientes. Ademais, o estudo foi encaminhado e aprovado pelo comitê de ética do Hospital São Rafael, Rede D'Or Salvador, Bahia.

5. RESULTADOS

Foram analisados 50 pacientes com média de idade de $34,86 \pm 13,1$ anos, sendo que é importante inferir que 100% da amostra em questão possui o diagnóstico da doença celíaca. Dentre os pacientes, houve uma predominância do sexo feminino em cerca de 74%. O tempo médio para obter o diagnóstico da afecção ao longo da vida foi estimado em torno de $33 \pm 12,6$ anos.

No que tange a terapêutica, tem-se os dados de 33 pacientes da amostra, sendo que a maioria dos pacientes (84,8%) realizou tratamento. Nesse subgrupo terapêutico, segundo dados nos prontuários, 89,3% da amostra, afirmou estar com uma adesão completa a uma dieta sem glúten e o restante, 10,7%, com adesão parcial a uma dieta sem glúten. A tabela 1 resume as características mais gerais da população em estudo.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes incluídos no estudo

Características gerais da população	Amostra n=50(%)
Idade (média)	34,86($\pm 13,1$)
Gênero	
<i>Feminino</i>	37 (74%)
<i>Masculino</i>	13 (26%)
Tempo médio para diagnóstico	33,16($\pm 12,6$)
Tratamento de Doença Celíaca	28 (84,8%) *
<i>Adesão completa</i>	25 (89,3%)
<i>Adesão parcial</i>	3 (10,7%)

• * n= 33

Fonte: Próprio autor

É importante frisar que embora o espaço amostral seja de 50 pacientes, apenas 37 pacientes tinham os dados clínicos registrados nos prontuários do Hospital São Rafael. Com relação ao perfil clínico, 33 pacientes (89,18%) apresentavam algum tipo

de manifestação clínica, sendo considerado sintomático na amostra em questão, ao passo que apenas 4 pacientes (10,81%) eram assintomáticos por não mencionarem nenhum sintoma na admissão. No que diz respeito às manifestações clínicas, no âmbito intestinal, a diarreia com 45,9% e a dor abdominal com 35% foram os sintomas mais relatados pelos pacientes. Outros sintomas intestinais menos comuns, também foram mencionados pelos pacientes, tais como, distensão abdominal e perda ponderal, identificadas, respectivamente em, 21,6% e 13,5%. Ademais, pirose foi identificada em 2 casos (5,2%) e flatulência em apenas 1 caso (2,7%).

Com relação às manifestações extraintestinais, foi diagnosticado laboratorialmente anemia em 6 casos (16,2%), ao passo que, também foi identificado deficiência de Vitamina D em 2 pacientes (5,4%) e apenas 1 paciente (2,7%) apresentava osteopenia. Ademais, outras manifestações clínicas extraintestinais menos comuns também foram relatados pelos pacientes, tais como, artralgia e lesões de pele, ambas identificadas em 2,7% da amostra. A tabela 2 descreve as manifestações clínicas com detalhes, sejam elas intestinais, sejam extraintestinais.

Tabela 2. Manifestações Clínicas dos pacientes com diagnóstico de Doença Celíaca

Sintomas	Amostra n=37 (%)
Perfil clínico	
Sintomático	33 (89,18%)
Assintomático	4 (10,81%)
Intestinais	
<i>Diarreia</i>	17 (45,9%)
<i>Dor Abdominal</i>	13 (35%)
<i>Distensão Abdominal</i>	8 (21,6%)
<i>Perda Ponderal</i>	5 (13,5%)
Pirose	2 (5,4%)

Fonte: Próprio autor

Tabela 2. Manifestações Clínicas dos pacientes com diagnóstico de Doença Celíaca

Sintomas	(continuação) Amostra n=37 (%)
Intestinais	
Flatulência	1 (2,7%)
Extraintestinais	
<i>Anemia</i>	6 (16,2%)
<i>Alteração de transaminases</i>	2 (5,4%)
Deficiência de Vitamina D	2 (5,4%)
<i>Osteopenia</i>	1 (2,7%)
Lesões de pele	1 (2,7%)
Artralgia	1 (2,7%)

Fonte: Próprio autor

Quanto aos testes sorológicos, dentre os 50 pacientes da amostra, apenas 28 realizaram a sorologia IgA anti-tTG, sendo que 12 (42,9%) tiveram os dados reagentes. No que tange ao IgA/IgG anti-endomísio, 19 pacientes realizaram o teste sorológico com 11 (57,9%) resultados reagentes na amostra. Por fim, no que diz respeito ao IgA/IgG anti-gliadina, 19 pacientes também realizaram o teste sorológico, sendo detectados 11 (57,9%) resultados reagentes.

A tabela 3 resume os resultados das sorologias que foram reagentes na amostra.

Tabela 3. Resultado em porcentagem das sorologias reagentes

Dados sorológicos reagentes	Amostra n=50(%)
IgA anti-tTG reagente	12 (42,9%)*
IgA / IgG anti-endomísio reagente	11(57,9%)**
IgA / IgG anti-gliadina reagente	11(57,9%)**

*n= 28; **n=19

Fonte: Próprio autor

Dentre o espaço amostral da população em estudo, 47 pacientes realizaram o exame endoscópico. Quanto aos achados endoscópicos, na região do Bulbo, a mucosa irregular apresentou uma maior prevalência na amostra em questão com 11 casos (23,4%). Outro achado também constatado, porém, em menor frequência, foi a presença de nodularidade em 7 casos (14,9%). Ademais, também foi identificado 3 casos de erosões planas sem fibrina (6,4%). Atrelado a isso, também foi constatado a presença das seguintes alterações: Fissuras duodenais, áreas de enantema e mucosa nacarada, distribuídas em 2 casos (4,3%) na amostra. No que concerne às demais alterações, foram igualmente distribuídos na amostra: mucosa adelgada sugestiva de atrofia, mucosa atrófica, mucosa espessada e serrilhamento, edema e atrofia em 1 caso (2,15%). O exame foi detectado como normal sem alterações em 25 pacientes (53,2%).

Quanto aos achados na segunda porção duodenal, os mais encontrados foram: Serrilhamento das pregas duodenais em 19 casos (40,4%) e redução das pregas duodenais em 10 casos (21,3%). Foi observado na amostra, a presença de fissuras duodenais em 4 casos (8,5%) e mucosa irregular nacarada em 3 casos (6,4%). Ademais, os seguintes achados foram igualmente distribuídos na amostra: Nodularidade, mucosa granular opacificada e formação de mosaico foram encontrados em 2 pacientes (4,3%). Os achados menos encontrados com acometimento em apenas um paciente (2,15%) foram: distrofia leve, mucosa adelgada sugestiva de atrofia, erosões lineares com fibrina e achatamento

vilosidade e mucosa irregular. O exame foi detectado como normal sem alterações em 17 pacientes (36,2%). A tabela 4 descreve os resultados dos achados endoscópicos no Bulbo e Segunda Porção duodenal.

Tabela 4. Achados na Endoscopia Digestiva Alta em Bulbo e Segunda Porção Duodenal

Achados endoscópicos	Amostra n=47(%)
BULBO	
<i>Mucosa irregular</i>	11 (23,4%)
<i>Nodularidade</i>	7 (14,9%)
<i>Erosões plana sem fibrina</i>	3 (6,4%)
<i>Fissuras duodenais</i>	2 (4,25%)
<i>Áreas de enantema</i>	2 (4,25%)
<i>Mucosa adelgada sugestiva de atrofia</i>	1 (2,12%)
<i>Mucosa atrofica</i>	1 (2,12%)
<i>Mucosa espessada</i>	1 (2,12%)
<i>Serrilhamento, edema e atrofia</i>	1 (2,12%)
<i>Erosões esparsas</i>	1 (2,12%)
<i>Exame normal</i>	25 (53,2%)
SEGUNDA PORÇÃO DUODENAL	
<i>Serrilhamento das pregas duodenais</i>	19 (40,4%)
<i>Redução das pregas duodenais</i>	10 (21,3%)
<i>Fissuras duodenais</i>	4 (8,5%)
<i>Mucosa irregular nacarada</i>	3 (6,4%)
<i>Nodularidade</i>	2 (4,25%)
<i>Formação de mosaico</i>	2 (4,25%)
<i>Mucosa granular opacificada</i>	2 (4,25%)
<i>Erosões lineares com fibrina</i>	1 (2,12%)
<i>Achatamento vilosidade e mucosa irregular</i>	1 (2,12%)
<i>Distrofia leve</i>	1 (2,12%)
<i>Mucosa adelgada sugestiva atrofia</i>	1 (2,12%)
<i>Exame normal</i>	17 (36,2%)

Fonte: Próprio autor

No período em que fora diagnosticado com a doença celíaca, cada paciente passou por procedimentos de biópsia a nível intestinal, sendo que os achados mais relevantes detectados pelo exame, foram: Linfocitose intraepitelial presente em 41 casos da amostra estudada (82%), atrofia de vilosidades em 33 casos (66%) e hiperplasia de criptas em 3 pacientes (6%). A tabela 5 descreve os achados histopatológicos detectados pela biópsia no momento do diagnóstico do paciente.

Tabela 5. Achados apresentados na biópsia no momento do diagnóstico

Achados anatomopatológicos	Amostra n=50(%)
Linfocitose intraepitelial	41(82%)
Atrofia de vilosidades	33(66%)
Hiperplasia de criptas	3(6%)

Fonte: Próprio autor

No que diz respeito a distribuição dos achados anatomopatológicos na classificação histopatológica de Marsh-Oberhuber, tem-se, que apesar do estudo apresentar 50 pacientes com o diagnóstico da doença celíaca, dentre desses, o prontuário fornecia 38 laudos, com o diagnóstico associado com a sua respectiva classificação modificada de Marsh.

O tipo 3B foi o mais prevalente na amostra com 14 casos (36,8%), seguido do 3A com 13 casos (34,2%). Ademais, ainda na classificação, o tipo 0 teve apenas 2 casos (5,2%), tipo 1 com 7 casos (18,4%) e o tipo 3C com 2 casos (5,2%). Não foi visto nenhum caso tipo 2 e tipo 4 nos laudos anatomopatológicos. A tabela 6 descreve os percentuais dos tipos envolvidos na classificação de Marsh-Oberhuber.

Tabela 6. Distribuição dos achados anatomopatológicos apresentados nos laudos das biópsias na classificação de Marsh-Oberhuber

Porcentagem	Amostra n=38 laudos (%)
Marsh-Oberhuber Tipo 0	2 (5,2%)
Marsh- Oberhuber Tipo 1	7 (18,4%)
Marsh-Oberhuber Tipo 2	0 (0%)
Marsh-Oberhuber Tipo 3A	13(34,2%)
Marsh-Oberhuber Tipo 3B	14(36,8%)
Marsh-Oberhuber Tipo 3C	2 (5,2%)
Marsh-Oberhuber Tipo 4	0 (0%)

Fonte: Próprio autor

No que diz respeito a associação da classificação de Marsh-Oberhuber com os achados endoscópicos, tem-se que os tipos 3C, 3B e 3A foram os que apresentaram uma maior associação com a presença de marcadores endoscópicos, na ordem, com respectivamente, 100%, 71,4%, 69,2% dos casos. No tipo 1, dentre os 7 casos, apenas 4(57,1%) apresentaram achados na endoscopia. Em tipo 0, nos 2 casos, nenhum apresentou achados endoscópicos para doença celíaca. A tabela 7 descreve as associações das classificações com a presença de algum achado endoscópico.

Tabela 7. Associação entre os Tipos da classificação de Marsh-Oberhuber com a presença de achados endoscópicos

Classificação Marsh-Oberhuber	Classificação n (%)	Achados endoscópicos n (%)
Marsh-Oberhuber Tipo 0	2 (5,2%)	0 (0%)

Fonte: Próprio autor

Tabela 7. Associação entre os Tipos da classificação de Marsh-Oberhuber com a presença de achados endoscópicos

Classificação Marsh-Oberhuber	Classificação n (%)	(continuação)
		Achados endoscópicos n (%)
Marsh-Oberhuber Tipo 1	7 (18,4%)	4 (57,1%)
Marsh-Oberhuber Tipo 2	0 (0%)	0 (0) %
Marsh-Oberhuber Tipo 3A	13 (34,2%)	9 (69,2%)
Marsh-Oberhuber Tipo 3B	14 (36,8%)	10 (71,4%)
Marsh-Oberhuber Tipo 3C	2 (5,2%)	2 (100%)
Marsh-Oberhuber Tipo 4	0 (0%)	0 (0%)

Fonte: Próprio autor

No que tange a quantidade de biópsias realizadas nos pacientes a nível intestinal, no momento do diagnóstico, tem-se que foram obtidas um total de 29 fragmentos na região de bulbo, 31 fragmentos na segunda porção duodenal e 41 fragmentos em região de duodeno não especificada, na população estudada de 50 pacientes. A tabela 8 descreve a quantidade de biópsias realizadas.

Tabela 8. Quantidade de fragmentos de biópsia colhidos no momento do diagnóstico

Fragmentos de biópsias	Amostra n=50
Número total de biópsias	
<i>Bulbo</i>	29
<i>Segunda porção duodenal</i>	31
<i>Duodeno não especificado</i>	41

Fonte: Próprio autor

Dentre o espaço amostral, 13 pacientes (26%) passaram por um segundo procedimento de endoscopia e biópsia, ao passo que, dentre desse grupo, 3 pacientes (23%) ainda realizaram uma terceira endoscopia e biópsia. A tabela 9 descreve a repetição dos procedimentos ao longo do acompanhamento.

Tabela 9. Repetição de procedimentos ao longo do acompanhamento

Número de pacientes que realizaram mais de uma endoscopia e biópsia	Amostra n=50(%)
Endoscopias executadas	
<i>Segunda endoscopia</i>	13 (26%)
<i>Terceira endoscopia</i>	3 (23%)
Biópsias executadas	
<i>Segunda Biópsia</i>	13 (26%)
<i>Terceira Biópsia</i>	3 (23%)

Fonte: Próprio autor

6. DISCUSSÃO

O objetivo do estudo é descrever os principais achados clínicos, endoscópicos, sorológicos e histopatológicos encontrados na amostra de uma população com diagnóstico de doença celíaca. Dessa forma, o papel da discussão é estabelecer comparações nos resultados entre o perfil da amostra e da literatura com o intuito de se obter informações adicionais sobre a afecção ao levantar hipóteses através de uma investigação entre os diferentes grupos de estudos populacionais.

6.1 Dados Gerais

Em termos epidemiológicos, no presente estudo, a doença celíaca apresentou uma maior prevalência de acometimento no sexo feminino quando comparado ao sexo masculino (74% vs 26%). Em comparação com a literatura, tem-se uma proporção mulher-homem semelhante com uma variação de 2:1 a 3:1 respectivamente⁸. Dessa forma, depreende-se que a doença celíaca demonstra ser uma afecção que é mais diagnosticada e presente em mulheres do que em homens, devido ao perfil do sexo feminino procurar precocemente por atendimento a partir do início das manifestações, bem como pela sua suscetibilidade aumentada para desenvolvimento de doenças autoimunes⁵. Ademais, é importante ressaltar que a idade média trintenária de diagnóstico observado na amostra está em consonância com a literatura, sendo que a doença pode acometer pacientes de qualquer faixa etária, com um dos picos de início registrados na segunda ou terceira décadas de vida, similares com o tempo médio de diagnóstico do presente estudo⁸.

6.2 Achados Clínicos

No que diz respeito as manifestações extraintestinais, a anemia foi o sintoma mais encontrado na amostra em cerca de 16,2%. Em um estudo de coorte feito por Harper et al³², a prevalência da anemia em pacientes com doença celíaca foi em torno de 20%, dados similares aos do presente estudo. Dessa forma, depreende-se que o perfil epidemiológico semelhante de ambos os trabalhos pode estar intimamente associado com a paridade dos resultados e a anemia pode ser um sintoma presente na doença

celíaca, em função da redução da absorção de micronutrientes, tais como ferro, ácido fólico e vitamina B12³³ devido às lesões na mucosa duodenal. No que tange as alterações de transaminases, a amostra apresentava uma baixa prevalência de hipertransaminasemia que pode ser explicada devido a um alto percentual relativo de tratamento com dieta restritiva. Caio et al⁸, menciona que os altos níveis das enzimas hepáticas, podem estar presentes em cerca de 40-50% dos pacientes que não estão em tratamento, números congruentes com a natureza da amostra.

Com relação à saúde óssea, no presente estudo, foi detectado apenas a presença de um caso de manifestação de osteopenia (2,7%), ao passo que foi registrado 2 casos de deficiência de vitamina D (5,4%). Louise Schøsler et al³⁴, no entanto, demonstra em uma coorte retrospectiva, uma maior prevalência nos quadros de osteopenia (53,8%) e osteoporose (11,5%) nos pacientes com diagnóstico de doença celíaca. Ademais, no mesmo estudo, cerca de 33,3% dos pacientes apresentavam deficiência de vitamina D. Dessa forma, é válido inferir que a literatura pode apresentar valores maiores em percentuais para as manifestações esqueléticas em virtude de uma maior prevalência de deficiência de vitamina D. Tal relação de causalidade já foi demonstrada na literatura por Sadat-Ali et al³⁵, em que os pacientes com deficiência de vitamina D apresentavam uma densidade mineral óssea associado com a osteopenia e osteoporose. No entanto, no que tange a deficiência de vitamina D ser mais prevalente no estudo de Louise Schøsler et al³⁴ quando comparado ao presente trabalho, é importante frisar que tal déficit pode não está associado apenas com a doença celíaca, propiciado pela redução de absorção pela mucosa duodenal, mas também por outras variáveis que podem interferir nos diferentes resultados dos estudos, tais como: Idade, questões étnicas de cor branca, hispânica e negra, bem como a região (latitude e altitude), comorbidades, outras doenças prévias e alimentação dos pacientes³⁶. Ademais, para se ter uma análise mais detalhada, seria importante que tanto a literatura quanto o presente estudo também pudessem fornecer os dados de cálcio e paratormônio, com o intuito de identificar a via de mecanismo causal da saúde óssea, seja por um hiperparatireoidismo secundário ao déficit de vitamina D com redução a posteriori da absorção do cálcio ou seja apenas pelo déficit absorptivo de cálcio propiciado pela doença celíaca para se obter uma melhor definição de correlação entre as variáveis.

A diarreia foi o sintoma gastrointestinal mais relatado na amostra do presente estudo com 17 casos (45,9%). Em comparação com a literatura, tem-se que no estudo de Joseph A. Murray et al, a prevalência da diarreia na amostra foi de 54%³⁷. No estudo de S. Devi Rampertab et al, foi demonstrado uma queda gradual com o passar dos anos da diarreia como manifestação da doença celíaca no momento do diagnóstico em virtude do uso crescente dos testes sorológicos, sendo estimado em cerca de 46,7% dos casos²⁰, dados muitos similares com o nosso trabalho. Ademais, é importante mencionar que estudos demonstram que não há uma correlação direta estatisticamente significativa entre o grau de atrofia das vilosidades e a diarreia, presumindo-se portanto, que devem existir outras hipóteses de mecanismos multifatoriais que não estão completamente elucidadas, mas que possam explicar a presença e a ausência do sintoma nos pacientes em diferentes populações de estudo³⁸. Além da diarreia, outros sintomas gastrointestinais que foram bem relatados pelo presente estudo foram dor abdominal em 13 casos (35%) e distensão abdominal em 8 casos (21,6%). Em Joseph A. Murray et al³⁷, a prevalência da dor abdominal foi de 30% e a distensão abdominal foi relatada em 26% dos casos, dados que também foram muitos similares com os do nosso estudo. Por sua vez, a perda ponderal no presente estudo foi observada em 5 casos (13,5%), sendo que a literatura demonstra uma variação da sintomatologia entre as diferentes populações de estudo desde 5,7% até 44%^{37,39}, não sendo constatado nenhuma correlação com outras variáveis para a inferência de uma maior ou menor prevalência do sintoma entre as amostras envolvidas dos estudos.

6.3 Achados Sorológicos

Com relação aos dados sorológicos, no presente estudo, IgA/IgG anti-endomísio (EMA) e anti-gliadina (AGA) foram os mais reagentes na amostra, com 57,9% em ambos os testes, ao passo que a IgA anti-transglutaminase (IgA-tTG) apresentou 42,9% dos pacientes reagentes. Em comparação com a literatura, tem-se que em Satu Sulkanen, a confirmação da doença celíaca foi mais prevalente em todas as sorologias realizadas, com 95% dos pacientes reagentes para IgA-tTG, 93% para IgA-EMA e 85% em IgA-AGA²². No entanto, é importante ressaltar que tais diferenças se devem ao fato de que todos os pacientes do estudo de Satu Sulkanen não estavam submetidos a nenhum tratamento, ao passo que em nosso estudo, cerca de 84,8% da

amostra estava com uma dieta restritiva ao glúten, interferindo em uma menor prevalência nos resultados dos dados sorológicos. Ademais, um importante fator que pode estar ligado com a positividade nos testes sorológicos é a idade, haja visto que o acompanhamento dos testes são limitados para os adultos e melhor aplicado para as crianças, uma vez que são menos aderentes a uma dieta sem glúten⁴⁰. Dessa forma, comparando a idade entre as amostras, percebe-se que a média de 10,87 anos de Satu Sulkanen et al, é inferior ao do presente estudo, com 34,86 anos, se configurando também como um fator que pode estar correlacionado com a maior positividade dos dados sorológicos.

6.4 Achados Endoscópicos

Com relação aos marcadores endoscópicos para o diagnóstico da doença celíaca, é importante destacar, dentre os resultados do presente estudo, a presença de mucosa irregular em 23,4% dos casos e o padrão nodular em quase 15% dos casos em região de Bulbo. Ademais, na Segunda Porção duodenal, tem-se o destaque para serrilhamento de pregas duodenais em 40,4%, e a redução das pregas duodenais em 21,3% dos casos. Em comparação com a literatura, tem-se que, em Nurten Savas et al, relatou redução das pregas em 24% e aparência nodular em 11% dos casos, números similares com os nossos resultados⁴¹. No entanto, o mesmo autor fez inferência para uma maior presença de mosaicismos como principal achado endoscópico do estudo, descrito em 28% dos casos, sendo que nosso trabalho apresentou apenas 2 casos (4,25%). No estudo de Yasin Hamad et al⁴², a prevalência de fissuras duodenais na amostra foi de 3,7%, números abaixo dos 8,5% dos casos registrados pelo nosso estudo. Além disso, o percentual do marcador endoscópico de serrilhamento de pregas varia bastante entre os estudos, sendo registrado desde 20% até 53,7%, dos casos, demonstrando que nosso estudo com 40,4% apresenta dados dentro do intervalo exposto pela literatura^{41,42}. Com relação as não paridades entre as amostras envolvidas, um fator importante é que há uma falta de homogeneidade na descrição dos achados endoscópicos em toda a literatura, reverberando em uma dificuldade para categorizar e comparar os resultados dos estudos com os dados extraídos pela nossa amostra. É importante mencionar que os estudos não fazem uma divisão dos marcadores endoscópicos encontrados a nível intestinal, seja em Segunda porção duodenal, seja em região do Bulbo, como abordado pelo nosso

trabalho. Ademais, outro fator importante, é que a sensibilidade e a especificidade dos achados endoscópicos para doença celíaca apresentam uma grande variação nos resultados entre os diferentes estudos da literatura, sendo que, podem ser observados casos com ausência de marcadores endoscópicos mesmo com a presença de atrofia parcial de vilosidades, demonstrando o quanto o perfil é dinâmico e diversificado dos achados na literatura ⁴³.

6.5 Achados Histopatológicos

No que tange aos achados histopatológicos, no presente estudo, tem-se que a linfocitose intraepitelial presente em 82% dos casos e a atrofia de vilosidades em 66% dos pacientes foram os marcadores mais descritos para a doença celíaca. No estudo de Pragma Sharma et al, foi observado uma similaridade com alta prevalência dos achados, sendo registrado linfocitose intraepitelial em até 100% dos casos e graus diferenciados de atrofia de vilosidades em até 87,8% dos casos ⁴².

Com relação a classificação histopatológica de Marsh-Oberhuber, os subtipos relativos de atrofia parcial (3A), atrofia subtotal (3B) e atrofia total (3C), foram as que apresentaram as maiores associações com a presença dos marcadores endoscópicos, no presente estudo, com 69,2%, 71,4% e 100%, respectivamente. Comparando com a literatura, tem-se que em Ilmars Lidums et al, dentre os 14 pacientes com atrofia variada de vilosidades, haviam 13 casos (92,8%) com marcadores endoscópicos ⁴⁴. Ademais, no estudo de Rodrigo Rosa et al, dos 32 pacientes com alterações endoscópicas, 25 (78,1%) apresentaram uma histologia variada de Marsh-Oberhuber tipo 3, apresentando resultados similares com o do presente estudo ⁴⁵. No entanto, no trabalho de Murray et al, dentre os 37 pacientes com graus histopatológicos variados de atrofia de Marsh-Oberhuber (3A,3B e 3C), apenas 21 apresentavam marcadores endoscópicos, totalizando cerca de 56,7% dos casos, números abaixo ao do nosso estudo ⁴⁶. Dessa forma, depreende-se que há uma tendência para uma maior associação dos marcadores endoscópicos com graus avançados nas classificações histopatológicas, mesmo com uma variação do percentual e número de casos de estudo para estudo. No entanto, no mesmo trabalho de Murray et al, o autor fez uma inferência de que 3 pacientes apresentavam endoscopia normal e histologia em grau avançado de Marsh-Oberhuber tipo 3C,

demonstrando que ter um grau histopatológico avançado não é uma certeza para se determinar a presença ou ausência de algum achado endoscópico, mesmo com probabilidades significativas.

6.6 Limitações do Estudo

No que diz respeito às limitações do presente estudo, tem-se que a principal foi a não revisão das lâminas histopatológicas de todos os pacientes pelos dois patologistas da equipe de pesquisa. Foram utilizados os dados das classificações de Marsh-Oberhuber dos laudos dos prontuários provenientes de médicos diferentes do Hospital São Rafael no momento do diagnóstico, e devido à ampla subjetividade de se analisar uma lâmina histológica, seria importante que estivessem sido revisadas. No que tange ao aspecto dos dados sorológicos, a grande limitação foi a ausência dos valores de titulação (U/ml), haja visto que no registro do prontuário só havia menção de que o teste havia sido reagente ou não, sem expressar os valores. Ademais, outro fator limitante foi de que alguns dos resultados dos testes sorológicos foram realizados em laboratórios independentes ao setor do hospital sendo registrados no prontuário com essa observação. Somado a isso, a ausência de alguns dados clínicos, gerais e endoscópicos também surgem como fatores limitantes.

7. CONCLUSÃO

No presente estudo, os principais achados clínicos foram diarreia em 45,9%, dor abdominal em 35% e distensão abdominal em 21,6% dos casos. Quanto aos achados endoscópicos, o serrilhamento de pregas foi observado em 40,4% dos casos e a redução de pregas duodenais em 21,3% dos pacientes. Com relação aos achados histopatológicos, a linfocitose intraepitelial esteve presente em 82% dos casos e a atrofia de vilosidades foi observada em 66% dos pacientes. Na sorologia, IgA/IgG anti-endomísio (EMA) e anti-gliadina (AGA) foram reagentes em 57,9% dos casos, e a IgA anti-transglutaminase (IgA-tTG) apresentou 42,9% dos pacientes reagentes.

REFERÊNCIAS

1. Adelman DC, Murray J, Wu TT, Mäki M, Green PH, Kelly CP. Measuring change in small intestinal histology in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113(3):339–47. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.480>
2. Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL, Murray JA. Celiac disease: a clinical review. *Abdom Radiol*. 2017;42(2):351–60.
3. 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(5):656–76.
4. 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(6):823-836.e2.
5. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(12):2556–71. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.019>
6. Green PHR, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;135(5):1099–106. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.044>
7. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2019;48(1):19–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.09.001>
8. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):1–20.
9. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology*. 1992;102(1):330–54.
10. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. Vol. 11, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1999. p. 1185–94.
11. Sprue SC, Disease C, Enteropathy G, Green PHR. Celiac Disease Summary

- Genetic counseling Suggestive Findings. 2019;1–20.
12. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(3):315–9.
 13. Pedro.N, Lopes.S, Szantho.A, Costa.A, Moura.JJ. Coeliac disease- a review of concepts and new developments.
 14. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1317–21.
 15. Vaquero L, Jorquera F, Vivas S. *Gastroenterología y Hepatología*. 2018;41(3).
 16. Hörnell A, Murray JA, Clearman B. Effects of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease [3] (multiple letters). *Am J Clin Nutr*. 2005;81(6):1452–3.
 17. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebowitz B, Green PHR, et al. Anemia – a Systematic Review with Meta-analysis. 2020;155(2):374–82.
 18. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology*. 2007;46(5):1650–8.
 19. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: An analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):691–6.
 20. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PHR. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*. 2006;119(4):9–14.
 21. e Silva TS da G, Furlanetto TW. Diagnosis of celiac disease in adults. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(1):122–6.
 22. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1322–8.
 23. Kagnoff MF. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and

- Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977–80.
24. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981–2002.
 25. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–60.
 26. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: An Italian multicentre study. *Gut*. 1998;42(3):362–5.
 27. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1991;66(8):941–7.
 28. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(1):150–1.
 29. Agardh D. Antibodies Against Synthetic Deamidated Gliadin Peptides and Tissue Transglutaminase for the Identification of Childhood Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1276–81.
 30. Molder A, Balaban DV, Jinga M, Molder CC. Current evidence on computer-aided diagnosis of celiac disease: Systematic review. *Front Pharmacol*. 2020;11(April):1–11.
 31. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;11(3):253–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.027>
 32. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol*. 2007;82(11):996–1000.
 33. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac

- disease. *Blood*. 2007;109(2):412–21.
34. Schøsler L, Christensen LA, Hvas CL. Symptoms and findings in adult-onset celiac disease in a historical Danish patient cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(3):288–94.
 35. Sadat-Ali M, Al Elq A, Al-Turki H, Al-Mulhim F, Al-Ali A. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Ann Saudi Med*. 2011;31(6):602–8.
 36. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2010;85(8):752–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0138>
 37. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(1):19–27.
 38. Brar P, Kwon GY, Egbuna II, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis*. 2007;39(1):26–9.
 39. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PHR. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2003;48(2):395–8.
 40. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology [Internet]*. 2019;156(4):885–9. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.010>
 41. Savas N, Akbulut S, Saritas U, Koseoglu T. Correlation of clinical and histopathological with endoscopic findings of celiac disease in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2007;52(5):1299–303.
 42. Majeed YH, Ghazzay HI, Jassim MA. Correlation of ida severity with endoscopic, histopathological and serological findings in cd patients at al-anbar district, [west of iraq]: A comparative cross-sectional study. *Rev Latinoam Hipertens*. 2020;15(4):259–64.
 43. Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and

- evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8562–70.
44. Lidums I, Cummins AG, Teo E. The role of capsule endoscopy in suspected celiac disease patients with positive celiac serology. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):499–505.
 45. Rosa RM, Ferrari M de LA, Pedrosa MS, Ribeiro GM, Brasileiro-Filho G, da Cunha AS. Correlation of endoscopic and histological features in adults with suspected celiac disease in a referral center of minas gerais, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(4):290–6.
 46. Murray JA, Rubio-tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. Mucosal Atrophy in Celiac Disease: Extent of Involvement, Correlation With Clinical Presentation, and Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(2):186–93.

8. APÊNDICES

A - ORÇAMENTO

Orçamento Detalhado do Estudo		
	Valor unitário	Total
Taxa de levantamento de blocos e lâminas de arquivo	R\$ 2,00	R\$ 200,00
Impressão de ficha de dados	R\$ 0,50	R\$ 50,00
Papel sulfite resma com 500 folhas	R\$ 15,00	R\$ 15,00
Toner de tinta para impressora HP 60 preto	R\$ 90,00	R\$ 180,00
Pastas a/z	R\$20,00	R\$ 100,00
Saco plástico para pasta a/z quatro furos, 400un	R\$90,00	R\$90,00
Total		R\$ 635,00

B - PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS, ENDOSCÓPICOS E SOROLÓGICOS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

Pesquisador: Igor Campos da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45979221.4.0000.0048

Instituição Proponente: HOSPITAL SAO RAFAEL S.A

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.730.646

Apresentação do Projeto:

Os itens de Apresentação do projeto; Objetivo da pesquisa: Avaliação dos riscos e benefícios foram copiados diretamente da Plataforma Brasil, informações básicas do projeto:

Introdução: A doença celíaca tem caráter hiper-reativo ao glúten, com mecanismos de autoimunidade, acometendo indivíduos geneticamente predispostos. Possui apresentação clínica de amplo espectro, dificultando a precisão no seu diagnóstico. A biópsia intestinal é considerada padrão ouro no diagnóstico da doença celíaca em adultos, sendo fator essencial ao diagnóstico diferencial e tratamento adequado de indivíduos acometidos. Diferentes formas de classificar os achados histológicos já foram propostas, porém não há um consenso na literatura sobre a melhor classificação a ser utilizada. Objetivo: Investigar a associação entre os achados clínicos e sorológicos da doença com diferentes classificações histológicas propostas para o diagnóstico da doença celíaca. Método: Será realizado um estudo quantitativo transversal mediante coleta de dados secundários obtidos a partir de laudos anatomopatológicos, laudos endoscópicos e prontuários de pacientes do Hospital São Rafael - Rede Dor, Salvador - BA. Serão comparadas as classificações histológicas de Oberhuber (1999); Corazza e Villanacci (2005) e Ensari (2010) Perspectivas: Contribuir para um melhor conhecimento acerca das classificações histológicas utilizadas no diagnóstico da doença celíaca e qual delas melhor se correlaciona com os achados endoscópicos e sorológicos na amostra estudada.

Endereço: Av. São Rafael, nº 2152 - 6º andar
Bairro: São Marcos **CEP:** 41.253-190
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3281-6484 **Fax:** (71)3281-6855 **E-mail:** cep@hsr.com.br



HOSPITAL SÃO RAFAEL



Continuação do Parecer: 4.730.646

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Como hipótese do projeto, tem-se que a classificação proposta por Oberhuber (1999) apresenta melhor associação com dados sorológicos e endoscópicos em comparação às classificações de Corazza e Villanacci (2005) e Ensari (2010). Como justificativa, é importante ressaltar que há uma clara necessidade de padronização universal da classificação histológica dotada para doença celíaca, porém há escassez de estudos comparativos entre as novas classificações propostas e a classificação de Oberhuber et al (1999).

Objetivo Primário:

Investigar a associação entre os achados clínicos, sorológicos e histopatológicos no diagnóstico da doença celíaca.

Objetivo Secundário:

1) Investigar a distribuição dos achados histológicos conforme as classificações histopatológicas de Oberhuber (1999); Corazza e Villanacci (2005) e Ensari (2010) e sua associação de cada uma dessas classificações com os achados clínicos, endoscópicos e sorológicos. 2) Comparar as classificações de Marsh -Oberhuber, Corazza Villanacci e Ensari com relação à eficácia da associação com os dados clínicos, endoscópicos e sorológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O acesso aos prontuários e laudos se dará apenas pelo tempo necessário à coleta dos dados registrados de outubro de 2013 a setembro de 2020 e será dado acesso exclusivamente aos documentos referentes aos critérios de inclusão desta pesquisa. Será garantida a não violação e a integridade dos documentos, sendo o acesso aos mesmos sempre realizado na presença de um funcionário do hospital. Na composição do banco de dados da pesquisa, os nomes dos pacientes serão substituídos por iniciais, bem como respectiva codificação numérica em planilhas do Microsoft Office Excel ® e serão utilizados exclusivamente para análises de dados. Os pacientes jamais serão individualmente identificados, nem mesmo por iniciais, em publicações científicas ou apresentações científicas. Todos os pesquisadores envolvidos assinarão termo de confidencialidade. O estudo propõe a dispensa pelo TCLE, em virtude de não abordar, nem recrutar e não intervir com nenhum procedimento em qualquer paciente, sendo que o objetivo será apenas utilizar os laudos anatomopatológicos, endoscópicos e prontuários dos pacientes

Benefícios:

Endereço: Av. São Rafael, nº 2152 - 6º andar
Bairro: São Marcos **CEP:** 41.253-190
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3281-6484 **Fax:** (71)3281-6855 **E-mail:** oep@hsr.com.br



HOSPITAL SÃO RAFAEL



Continuação do Parecer: 4.730.646

Espera-se uma contribuição para um melhor diagnóstico e acompanhamento da doença celíaca, através da correlação entre os achados anatomopatológicos, endoscópicos e sorológicos com o perfil clínico do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante diante da temática proposta e as dificuldades para diagnóstico da doença celíaca.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termo devidamente apresentados.

Recomendações:

Recomendações em parecer nº 4.673.188 foram ATENDIDAS:

*Inserir no cronograma os itens:

Submissão ao CEP

Envio de relatório parcial ao CEP

Envio de relatório final ao CEP

Inserir na metodologia que a coleta de dados se dará em vigência da pandemia pelo SARS-COV-2, deste modo será necessário seguir o protocolo de isolamento estabelecido pelo hospital e uso de EPI. Esta informação é importante porque o acesso aos prontuários podem sofrer restrições e fica declarado que os pesquisadores estarão cumprindo as normas estabelecidas pela instituição."

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Colegiado acata parecer do relator

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1693920.pdf	23/05/2021 13:28:07		Aceito
Outros	respostas_pendencias_cep.pdf	19/05/2021 17:41:24	ANDRE LUIZ CANARIO DE SANTANA	Aceito

Endereço: Av. São Rafael, nº 2152 - 6º andar

Bairro: São Marcos

CEP: 41.253-190

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3281-6484

Fax: (71)3281-6855

E-mail: cep@hsr.com.br



HOSPITAL SÃO RAFAEL



Continuação do Parecer: 4.730.646

Cronograma	cronograma_ajustes.pdf	19/05/2021 17:36:04	ANDRE LUIZ CANARIO DE SANTANA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proposta_projeto_modelo_rede_dor.doc x	13/05/2021 09:54:50	ANDRE LUIZ CANARIO DE SANTANA	Aceito
Outros	Curriculo_lattes_participantes.pdf	13/05/2021 09:49:47	ANDRE LUIZ CANARIO DE SANTANA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	09/04/2021 12:30:59	Livia Pugliese	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Pesquisadores.pdf	09/04/2021 12:28:57	Livia Pugliese	Aceito
Declaração de concordância	Carta_ciencia_diretor_hospital.pdf	26/01/2021 11:23:44	ANDRE LUIZ CANARIO DE SANTANA	Aceito
Orçamento	Carta_financiamento proprio_compromi sso.pdf	26/01/2021 10:56:16	ANDRE LUIZ CANARIO DE SANTANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_justificativa_nao_aplicacao.pdf	26/01/2021 10:53:30	ANDRE LUIZ CANARIO DE SANTANA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 24 de Maio de 2021

Assinado por:
Lucas de Oliveira Vieira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. São Rafael, nº 2152 - 6º andar
Bairro: São Marcos CEP: 41.253-190
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3281-6484 Fax: (71)3281-6855 E-mail: cep@hsr.com.br