

RODRIGO MACEDO ROSA

**CONTRIBUIÇÃO DOS ASPECTOS ENDOSCÓPICOS E DO
ESTUDO HISTOLÓGICO DAS BIÓPSIAS DUODENAIIS,
OBTIDAS POR ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA, NO
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA**

**FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

BELO HORIZONTE

2011

RODRIGO MACEDO ROSA

**CONTRIBUIÇÃO DOS ASPECTOS ENDOSCÓPICOS E DO
ESTUDO HISTOLÓGICO DAS BIÓPSIAS DUODENAIIS,
OBTIDAS POR ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA, NO
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, área de concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Aloísio Sales da Cunha

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Abreu Ferrari

BELO HORIZONTE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Dra. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Dra. Anelise Impeliziere Nogueira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: Profa. Dra. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora: Profa. Dra. Valéria Maria Azeredo Passos

Colegiado de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Representantes Docentes:

Profa. Dra. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Dra. Valéria Maria Azeredo Passos

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Profa. Dra. Suely Meireles Rezende

Prof. Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Dr. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Representantes Discentes:

William Pedrosa de Lima (Titular)

Pollyanna Barros Batista (Suplente)

DEDICATÓRIA

Ao meu querido e saudoso pai, Rômulo, pela presença marcante em todos os momentos e à minha mãe, Mariza, pelo exemplo de perseverança e dedicação necessárias para se conquistar os objetivos planejados, além da preciosa revisão gramatical deste trabalho.

À minha querida esposa Geise, por sua serenidade, dedicação e estímulo, além da compreensão por todos os momentos em que estive ausente do convívio familiar, durante a realização deste trabalho.

Aos meus filhos Júlia e Gabriel, objetivos maiores da minha vida, que proporcionam estímulo permanente ao meu aprimoramento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Aloísio Sales da Cunha, Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Professor Emérito da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo exemplo de dedicação, competência e disponibilidade na condução deste trabalho, demonstrando, em todos os momentos, a excepcional qualidade em praticar a docência em sua plenitude.

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Abreu Ferrari, Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, por sua orientação e disponibilidade permanentes manifestadas, não só na condução deste trabalho, mas também durante minha formação médica na especialidade de Gastroenterologia.

Ao Prof. Dr. Eduardo Garcia Vilela, Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, por sua preciosa contribuição na elaboração e organização deste estudo e auxílio na seleção dos pacientes estudados.

Aos Professores Dr. Geraldo Brasileiro Filho, Professor Titular do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG, Moisés Salgado Pedrosa, Professor Auxiliar do Departamento de Morfologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e Gustavo Meirelles Ribeiro, Professor Assistente do Departamento de Ciências Médicas da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), pelo criterioso estudo histológico das biópsias duodenais utilizadas neste estudo.

Ao Dr. Célio Jefferson Salgado, médico gastroenterologista e voluntário do Ambulatório de Intestino do Hospital das Clínicas da UFMG, pela significativa participação na seleção dos pacientes incluídos no estudo.

Aos ex-residentes de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da UFMG, Emanuella Braga de Carvalho, Bernardo Hanan, Carlos Alberto Freitas Dias, Lize Maciel Pinheiro Guimarães, Augusto Motta Neiva, Bruno Schmidt e Filomena Belina Nunes Cachiolo Manuel, pelo auxílio na realização prática dos exames endoscópicos.

À Sra. Luciene Simone Prado Faria, funcionária do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, por sua valiosa disponibilidade no preparo das lâminas histológicas utilizadas neste estudo.

Aos funcionários do Setor de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da UFMG (Carmen Laura Profeta da Luz, Ilzelena Alves Araújo, Kátia da Silva Belarmino, Laércio Jorge da Cunha Maia, Márcio Cordeiro Esteves, Maria de Fátima Mendes, Roberta Fonseca Oliveira Lara, Rosane Aparecida M. Moura, Sandra Pimenta Reis, Norma Isabel Santos de Oliveira e Márcio Souza) pela eficiência e dedicação no auxílio à realização dos exames endoscópicos, apesar do tempo e trabalho adicionais a eles demandados.

Aos pacientes que se dispuseram a participar do estudo, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

EPIGRAFE

“Depois de termos conseguido subir a uma grande montanha, só descobrimos que existem ainda mais grandes montanhas para subir.”

Nelson Mandela

RESUMO

A doença celíaca (DC) caracteriza-se como uma afecção inflamatória crônica do intestino delgado, induzida pela ingestão de glúten, que se manifesta em indivíduos geneticamente predispostos. Apresenta manifestações clínicas extremamente variáveis e o diagnóstico se baseia em estudos clínico-patológicos, incluindo os testes sorológicos, a biópsia da mucosa intestinal e a resposta clínica e sorológica à dieta isenta de glúten. Este estudo teve por objetivo realizar análise descritiva dos aspectos clínicos, endoscópicos e histológicos de pacientes com suspeita clínica e/ou sorológica de DC em uma amostra não probabilística de 80 pacientes, na cidade de Belo Horizonte, Brasil. Na pesquisa, procurou-se também avaliar a concordância inter-observadores quanto ao estudo histológico das biópsias duodenais, realizado por três patologistas independentes e mascarados. Os trabalhos foram realizados nos setores de Endoscopia Digestiva e Departamento de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. A sintomatologia clínica dos pacientes foi muito variável, com destaque para a diarreia crônica, presente em 48 (60%) pacientes. Pelo menos um teste sorológico foi realizado em 51 (63,75%) pacientes. Os aspectos endoscópicos relacionados à atrofia vilositária duodenal foram observados em 32 (40%) pacientes, com destaque para a maior visualização do padrão vascular submucoso e a redução do pregueamento mucoso. Após a avaliação das biópsias intestinais, foram confirmados 46 casos de DC, com prevalência de 57,5%. A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo dos marcadores endoscópicos para o diagnóstico da DC foram de 60,86%, 88,23%, 87,5% e 62,5%, respectivamente. Os patologistas consideraram as lâminas histológicas de boa qualidade e a concordância inter-observadores mostrou-se moderada, com resultados semelhantes ao se utilizar as Classificações de Marsh-Oberhuber e de Corazza e Villanacci, com valores Kappa de 0,46 e 0,51, respectivamente. Os pacientes apresentaram excelente tolerância à realização da esofagogastroduodenoscopia com biópsias, sem quaisquer complicações imediatas ou tardias. A sintomatologia clínica e os aspectos laboratoriais associados à DC foram extremamente variáveis e os marcadores endoscópicos de atrofia vilositária, apesar de não terem validade diagnóstica como método isolado, auxiliaram na suspeita e indicação das biópsias duodenais para a investigação da DC.

Palavras-chave: Doença celíaca/diagnóstico; endoscopia do sistema digestório; biópsia; histologia; adulto.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a chronic inflammatory disorder of the small intestine after ingestion of gluten in individuals with a certain genetic background. Clinical presentation is extremely changeable and the diagnosis relies on clinicopathologic studies, including serologic tests, mucosal intestinal biopsy and clinic and serologic response to a gluten-free diet. This study was carried out with the purpose to make a descriptive analysis of the clinical, endoscopic and histological aspects of patients with clinical and/or serological suspicion of CD in a not probabilistic sample of 80 patients, in the Belo Horizonte city, Brazil. It was also looked to evaluate the interobserver agreement about the histological evaluation of the duodenal biopsies by three independent and masked pathologists. The work was carried through in the Digestive Endoscopy Unity and Pathological Anatomy and Legal Medicine Department of the Clinics Hospital and the College of Medicine of the Federal University of Minas Gerais. The symptoms of the patients were very changeable, with prominence for the chronic diarrhea, present in 48 (60%) patients. At least one serologic test was carried through in 51 (63.75%) patients. The endoscopic aspects related with the duodenal villous atrophy had been observed in 32 (40%) patients, with prominence for the visible submucosal vessels and the loss or decrease of duodenal folds. After the evaluation of the intestinal biopsies, there were confirmed 46 cases of CD, with prevalence of 57.5%. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the endoscopies markers for CD diagnosis were of 60.86%, 88.23%, 87.5% and 62.5%, respectively. The pathologists had considered the histological material of good quality and there was moderate interobserver agreement, with similar results using the Marsh-Oberhuber and the Corazza and Villanacci classification systems, with Kappa values of 0.46 and 0.51, respectively. The patients had presented excellent tolerance to the accomplishment of the esophagogastroduodenoscopy and biopsies, with no immediate or delayed complications. In conclusion, the clinical symptoms and laboratorial aspects associated with celiac disease were so changeable and the endoscopic markers of villous atrophy, although not diagnostic, had assisted in the suspicion and indication of the duodenal biopsies, for diagnosis proposal.

Keywords: Celiac disease/diagnosis; endoscopy, gastrointestinal; biopsy; histology; adult.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| DC | Doença celíaca |
| EGD | Esofagogastroduodenoscopia |
| LIE | Linfócitos intra-epiteliais |
| UFMG | Universidade Federal de Minas Gerais |
| UFOP | Universidade Federal de Ouro Preto |
| AGA | Anticorpos anti-gliadina |
| EmA | Anticorpos anti-endomísio |
| tTG | Anticorpos anti-transglutaminase tecidual |
| IgA | Imunoglobulina A |
| IgG | Imunoglobulina G |
| AGA IgA | Anticorpos anti-gliadina da classe IgA |
| AGA IgG | Anticorpos anti-gliadina da classe IgG |
| EmA IgA | Anticorpos anti-endomísio da classe IgA |
| EmA IgG | Anticorpos anti-endomísio da classe IgG |
| tTG IgA | Anticorpos anti-transglutaminase tecidual da classe IgA |
| tTG IgG | Anticorpos anti-transglutaminase tecidual da classe IgG |
| mm | milímetros |
| µm | micrômetros |
| HE | Hematoxilina e Eosina |
| FICE | <i>Fuji Intelligent Chromo Endoscopy</i> |
| NBI | <i>Narrow Band Imaging</i> |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - A: Detalhe do gastroscópio com a pinça de biópsia. B: Espécimes orientados sobre papel-filtro antes da fixação (aumento de 1,5 X).....45
- Figura 2 - A: Redução do pregueamento mucoso, fissuras mucosas; B: Aparência nodular das pregas (pregas escalonadas); C: Atrofia vilositária total após uso das técnicas de imersão e magnificação; D: Redução do pregueamento, maior evidência do padrão vascular submucoso.....53
- Figura 3 - Bulbo duodenal. Nodularidade mucosa, padrão em mosaico.....54
- Figura 4 - Segunda porção duodenal. Redução do pregueamento mucoso, maior evidência do padrão vascular submucoso, nodularidade discreta.....54
- Figura 5 - Segunda porção duodenal, técnica de imersão. Fissuras mucosas, pregas escalonadas (*scalloping of folds*).....55
- Figura 6 - Segunda porção duodenal. Áreas de atrofia vilositária total intercaladas com áreas de atrofia parcial (*patchy villous atrophy*).....56
- Figura 7 - Segunda porção duodenal. Mucosa de aspecto normal com relação vilosidade:cripta preservada e ausência de linfocitose intra-epitelial. Coloração HE, 100 X.....59
- Figura 8 - Detalhe em maior aumento do caso anterior. Vilosidades normais, sem linfocitose intra-epitelial. Coloração HE, 400 X.....60
- Figura 9 - Alcance de toda a espessura da mucosa, inclusive a *muscularis mucosae*. Redução da relação vilosidade:cripta, hipotrofia vilositária discreta, hiperplasia de criptas e aumento do número de LIE. Padrão destrutivo com atrofia parcial. Coloração HE, 100 X.....60

| | |
|---|----|
| Figura 10 - Detalhe em maior aumento do caso anterior evidenciando infiltrado Inflamatório e aumento do número de LIE. Coloração HE, 400 X..... | 61 |
| Figura 11 - Alcance de toda a espessura da mucosa, inclusive a <i>muscularis mucosae</i> . Inversão da relação vilosidade:cripta, atrofia vilositária total, hiperplasia de criptas e aumento do número de LIE. Padrão destrutivo com atrofia total (mucosa plana). Coloração HE, 100 X..... | 61 |
| Quadro 1 - Conjunto de sinais, sintomas e condições que, isoladamente ou não, indicam a realização de testes sorológicos para DC em crianças e adultos..... | 23 |
| Quadro 2 - Conjunto de condições que, isoladamente ou não, sugerem a realização de testes sorológicos para DC em crianças e adultos..... | 23 |
| Quadro 3 - Diagnóstico histológico da doença celíaca. Interface entre as Classificações de Marsh-Oberhuber e de Corazza e Villanacci..... | 39 |
| Quadro 4 - Diagnóstico histológico da enteropatia de sensibilidade ao glúten. Interface entre as Classificações de Marsh, Marsh-Oberhuber, Corazza e Villanacci e Ensari..... | 40 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Distribuição dos pacientes por intervalos de faixa etária (n=80)..... | 49 |
| Tabela 2 - Sinais e sintomas relacionados à inclusão dos pacientes no estudo (n = 80)..... | 50 |
| Tabela 3 - Descrição dos marcadores sorológicos realizados nos pacientes incluídos no estudo (n = 80)..... | 51 |
| Tabela 4 - Aspectos relacionados à sedação: meperidina, midazolam e propofol (n = 80)..... | 51 |
| Tabela 5 - Impressão diagnóstica baseada no exame endoscópico. Esofagogastroduodenoscopia isolada e associada às técnicas de imersão em água e magnificação de imagem (n = 80)..... | 52 |
| Tabela 6 - Aspectos endoscópicos sugestivos de atrofia vilositária duodenal (n = 32)..... | 55 |
| Tabela 7 - Critérios utilizados pelos patologistas para caracterizar a qualidade das amostras para interpretação histológica (n = 80)..... | 57 |
| Tabela 8 - Características histológicas das biópsias duodenais avaliadas pelos patologistas (n = 80)..... | 58 |
| Tabela 9 - Distribuição das classificações histológicas, realizadas por três patologistas, de acordo com os sistemas de Classificação de Marsh-Oberhuber e de Corazza e Villanacci (n = 80)..... | 59 |
| Tabela 10 - Concordância entre os patologistas conforme a Classificação de Marsh-Oberhuber..... | 62 |
| Tabela 11 - Concordância entre os três patologistas de acordo com as categorias da Classificação de Marsh-Oberhuber..... | 63 |

| | |
|--|----|
| Tabela 12 - Concordância entre patologistas conforme a Classificação de Corazza e Villanacci..... | 63 |
| Tabela 13 - Concordância entre os três patologistas de acordo com as categorias da Classificação de Corazza e Villanacci..... | 64 |
| Tabela 14 - Distribuição dos sinais e sintomas nos pacientes com histologia compatível com DC (n = 46)..... | 65 |
| Tabela 15 - Marcadores sorológicos nos pacientes com histologia compatível com DC (n = 46)..... | 65 |
| Tabela 16 - Interface entre os aspectos endoscópicos e a histologia da mucosa duodenal (n = 80)..... | 66 |
| Tabela 17 - Sensibilidade e especificidade da EGD no diagnóstico da DC..... | 67 |
| Tabela 18 - Valores preditivos positivo e negativo e razões de verossimilhança positiva e negativa da EGD no diagnóstico da DC..... | 67 |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 - INTRODUÇÃO | 17 |
| 2 - REVISÃO DA LITERATURA..... | 20 |
| 2.1 Aspectos gerais da Doença Celíaca | 20 |
| 2.1.1. A história da Doença Celíaca | 20 |
| 2.1.2. Classificação da Doença Celíaca..... | 21 |
| 2.1.2.1 Considerações sobre a Classificação da Doença Celíaca | 22 |
| 2.1.3. Prevalência da Doença Celíaca | 24 |
| 2.2. Biópsias duodenais: aonde e como realizar? | 25 |
| 2.3. Aspectos endoscópicos na Doença Celíaca..... | 30 |
| 2.3.1. Novas tecnologias endoscópicas na Doença Celíaca | 33 |
| 2.3.1.1. Técnica de imersão | 33 |
| 2.3.1.2. Cromoendoscopia e magnificação de imagem | 34 |
| 2.4. A Histologia na Doença Celíaca..... | 35 |
| 2.4.1. A Classificação de Marsh-Oberhuber | 35 |
| 2.4.2. Novas propostas de Classificação | 37 |
| 3 - OBJETIVOS | 41 |
| 3.1. Objetivo geral | 41 |
| 3.2. Objetivos específicos..... | 41 |
| 4 - CASUÍSTICA E MÉTODO..... | 42 |
| 4.1. Características gerais do estudo..... | 42 |
| 4.2. Sujeitos da pesquisa..... | 42 |
| 4.2.1. Critérios de inclusão dos sujeitos na pesquisa..... | 42 |
| 4.2.2. Critérios de exclusão dos sujeitos na pesquisa | 43 |
| 4.2.3. Delineamento do estudo e cálculo amostral | 43 |
| 4.3. Procedimentos | 43 |
| 4.3.1. Preparo do paciente e monitorização..... | 44 |

| | |
|---|----|
| 4.3.2. Exame endoscópico | 44 |
| 4.3.3. Coleta de biópsias | 45 |
| 4.3.4. O estudo histológico das biópsias endoscópicas | 46 |
| 4.3.5. Pós-procedimento | 46 |
| 4.4. Análise estatística | 47 |
| 4.5. Aspectos éticos | 48 |
| 5 - RESULTADOS | 49 |
| 5.1. Pacientes | 49 |
| 5.2. Aspectos endoscópicos | 52 |
| 5.3. Tolerância ao exame endoscópico | 56 |
| 5.4. Aspectos histológicos | 57 |
| 5.5. Aspecto endoscópico <i>versus</i> diagnóstico histológico..... | 64 |
| 6 - DISCUSSÃO..... | 68 |
| 7 - CONCLUSÕES..... | 75 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 76 |
| ANEXOS | 87 |

1 - INTRODUÇÃO

As afecções do intestino delgado apresentam uma série de variáveis, tanto nos sintomas, quanto nos sinais clínicos, dificultando sobremaneira o diagnóstico. Além disso, os métodos propedêuticos para investigação das doenças que acometem esse segmento são, muitas vezes, indiretos ou, até mesmo, invasivos. Dentre as doenças intestinais que se associam à má-absorção, destaca-se a doença celíaca (DC), desordem gastrointestinal crônica na qual a ingestão do glúten, fração protéica presente no trigo, na cevada e no centeio, determina lesão da mucosa do intestino delgado por mecanismos auto-ímmunes, em indivíduos geneticamente predispostos. Apesar de algumas controvérsias, a aveia também poderia ser incluída na lista de substâncias que apresentam a fração protéica associada à toxicidade intestinal. Classicamente, observa-se inflamação crônica da mucosa e consequente progressão para atrofia vilositária intestinal. A retirada do glúten da dieta proporciona melhora clínica e histológica e a reintrodução, recorrência da afecção.^{1,2} A DC caracteriza-se como uma enteropatia imune-mediada que pode afetar qualquer órgão ou sistema do corpo humano, manifestando-se por ampla variabilidade de sintomas e graus de gravidade. Representa a única doença auto-ímmune na qual o fator ambiental determinante ao seu desenvolvimento, o glúten, foi especificamente reconhecido.³

O diagnóstico da DC tem por base as manifestações clínicas, os exames laboratoriais, o emprego de marcadores sorológicos altamente sensíveis e específicos, particularmente nas populações de alto-risco, e os aspectos histológicos das biópsias do intestino delgado.^{3,4} A histologia compatível é, na verdade, essencial para confirmar o diagnóstico da DC e, portanto, nos dias atuais, ainda considerada o exame diagnóstico de referência.⁵ No entanto, importa enfatizar que, em função da descrição do amplo espectro de alterações histológicas associadas a DC e a disponibilidade de marcadores sorológicos altamente confiáveis, importantes mudanças ocorreram quanto ao diagnóstico dessa afecção. Ainda que, na atualidade, o mesmo tenha apoio em estudos clínico-patológicos, incluindo a biópsia intestinal, testes sorológicos e efeitos da dieta isenta de glúten na sintomatologia clínica, observa-se carência de protocolos consensuais derivados das principais organizações científicas relacionadas à DC.⁶ Os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos recomendaram, como primeiro passo diagnóstico, a realização de testes sorológicos, indicando a biópsia intestinal nos casos de sorologia positiva ou nos pacientes com diagnóstico histológico de dermatite herpetiforme, por meio da coleta de múltiplas biópsias da segunda porção duodenal ou distalmente.⁵ A Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição

recomendou que crianças e adolescentes que apresentem sintomas compatíveis com DC ou que pertençam às populações de risco devam ser submetidos à pesquisa dos anticorpos anti-transglutaminase tecidual (tTG) e, nos casos positivos, referenciados para realização da biópsia intestinal.⁷

Assim, o diagnóstico da DC, nos dias atuais, baseia-se nos seguintes critérios: (a) história clínica e sintomatologia; (b) testes sorológicos (tTG, anticorpos anti-endomísio (EmA) e anticorpos anti-gliadina (AGA)); (c) alterações histológicas em biópsias do intestino delgado proximal; e (d) resposta clínica e sorológica (opcionalmente histológica) à dieta isenta de glúten.⁶ Recente *guideline*, publicado em 2009 pelo Instituto Nacional de Excelência Clínica do Reino Unido, ratificou a importância do diagnóstico crescente da DC na melhoria global da saúde da população e recomendou a realização da sorologia como primeiro passo, seguida da biópsia intestinal como o exame diagnóstico de referência.⁸ Recomendou realizar inicialmente a pesquisa do tTG imunoglobulina A (IgA) e utilizar o EmA IgA quando o primeiro não for conclusivo. Nos casos de sorologia negativa, deve-se sempre pesquisar a deficiência primária de IgA e, se presente, utilizar o tTG imunoglobulina G (IgG) e o EmA IgG. Recente trabalho de revisão apontou que o tTG IgA permanece como o melhor teste não-invasivo para o *screening* e a detecção da DC e ressaltou também a importância do desenvolvimento de novos testes para avaliar a atividade da DC, com o objetivo de quantificar a eficácia de terapias emergentes não-dietéticas.⁹

Previamente considerada uma enfermidade rara e de acometimento restrito à faixa etária pediátrica, sabe-se hoje que mais de 60% dos novos diagnósticos da DC são realizados em adultos, ou seja, a afecção pode manifestar-se em sua fase inicial, independentemente da idade do paciente, e com apresentação clínica extremamente variável. Grande desafio ao diagnóstico se constitui o fato de a forma clássica da doença, comumente manifestada por diarreia crônica e emagrecimento, acometer apenas pequena parcela dos pacientes e a maioria apresentar sintomas gastrointestinais atípicos (constipação, dor abdominal recorrente), sintomas extra-intestinais (anemia, elevação de transaminases, osteoporose, cefaléia recorrente, outras doenças auto-imunes) ou, até mesmo, ausência completa de sintomas. Estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa demonstraram também que a DC apresenta alta prevalência, acometendo entre 0,7 e 2% da população geral.^{5,10,11,12,13,14,15}

A confirmação diagnóstica da DC mostra-se de extrema importância, fato constatado por meio de estudos recentes que evidenciaram aumento das taxas de mortalidade nesse grupo, independentemente da presença ou não de atrofia vilositária, o que inclui a doença latente, ou seja, sorologia positiva com histologia duodenal normal.¹⁶ Quanto ao tratamento, atualmente

está pautado na isenção permanente e definitiva da ingestão de glúten e proteínas correlatas da dieta. Com tal medida, objetiva-se restaurar a arquitetura mucosa do intestino, interromper as manifestações intestinais e extra-intestinais, normalizar as taxas de mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Deve-se ressaltar ainda que a dieta definitiva isenta de glúten implica em importante impacto social e, portanto, só deve ser proposta aos pacientes com diagnóstico inequívoco.^{17,18,19,20}

Mesmo com o desenvolvimento de modernos métodos de investigação, o diagnóstico de certeza da DC ainda é desafiador e, para cada novo caso confirmado da doença, três a sete pacientes permanecem subdiagnosticados.^{21,22,23,24} Além disso, a prevalência da DC está claramente subestimada, particularmente nos países em desenvolvimento, nos quais a apresentação clínica se sobrepõe facilmente a outras afecções mais frequentes, como quadros infecciosos e estados de desnutrição.³ Assim, o presente estudo tem por objetivo realizar revisão da literatura médica quanto aos aspectos endoscópicos e a realização de biópsias intestinais para o diagnóstico da DC. Avaliar-se-á a qualidade dos espécimes para estudo histológico que serão interpretados por três patologistas mascarados e independentes, aferindo-se também o nível de concordância inter-observadores, de acordo com duas classificações histológicas da DC, a de Marsh-Oberhuber²⁵ e a mais recentemente proposta por Corazza e Villanacci.²⁶

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos gerais da Doença Celíaca

2.1.1. A história da Doença Celíaca

O primeiro relato compatível com a descrição da DC é creditado ao grego Arataeus da Capadócia, no primeiro e segundo séculos da era cristã.²⁷ Foram necessários mais 17 séculos para que, no início do século XIX, Mathew Baillie publicasse suas observações sobre uma desordem diarréica associada à desnutrição e à distensão abdominal, provável descrição da DC. Suas considerações, entretanto, permaneceram praticamente desconhecidas até que, em 1888, coube a Samuel Gee, um médico inglês especialista em afecções pediátricas, os méritos pela primeira descrição clínica detalhada da “afecção celíaca”, considerada a origem da história moderna da DC e um marco para a caracterização da doença nos dias atuais. Em precisa descrição, o autor fez referência ao aspecto das fezes, à fraqueza muscular, à distensão abdominal e ao curso crônico da doença, afirmando: “... se o paciente pode ser curado, deve ser através da dieta”.²⁷

No início do século XX vários autores propuseram dietas específicas para os pacientes com DC e, no início da década de 1920, Sidney Haas obteve o sucesso no tratamento de crianças com a restrição da ingestão de pão, biscoitos, batata e todos os cereais. Em 1950, coube a William Dicke, pediatra holandês, a caracterização do trigo e outros cereais relacionados como o gatilho para o desenvolvimento da DC, descrição essa realizada por ocasião da sua tese de doutorado na Universidade de *Utrecht* (Holanda). Suas conclusões se basearam na observação da melhora clínica de crianças com DC durante a escassez de alimentos na II Grande Guerra Mundial, com recrudescência dos sintomas após a restauração dos estoques de cereais.^{27,28,29} No início da década de 1950, Paulley³⁰ demonstrou a presença de anormalidades histológicas na mucosa do intestino delgado associadas à DC e, nos anos seguintes, Royer *et al.*³¹ e Shiner³² utilizaram a técnica de biópsia jejunal peroral para a obtenção dos espécimes intestinais que permitiram a melhor caracterização da doença.

2.1.2. Classificação da Doença Celíaca

Desordem multissistêmica, a DC apresenta espectro extremamente variável quanto à apresentação clínica. A Associação Americana de Gastroenterologia dividiu, com base em critérios clínicos, as formas de apresentação da DC em cinco fenótipos, descritos a seguir:^{2,5}

- a) Forma “CLÁSSICA”: caracterizada pela presença dos sintomas digestivos associados à má-absorção intestinal, cursa com atrofia vilositária intestinal e outras alterações histológicas relacionadas à ingestão de glúten. O diagnóstico desses pacientes é motivado pela presença dos sintomas gastrointestinais;
- b) Forma “ATÍPICA”: forma mais frequente de apresentação da DC, definida pela presença de pequena ou nenhuma sintomatologia gastrointestinal. Manifestações extra-intestinais, como anemia por deficiência de ferro, osteoporose, baixa estatura e infertilidade, estão presentes e geralmente motivam a procura por assistência médica. Apesar de cursar com atrofia vilositária intestinal associada ao glúten, esses pacientes, não raro, permanecem subdiagnosticados em função de vaga sintomatologia específica;
- c) Forma “SILENCIOSA”: identificada nos pacientes assintomáticos que apresentam atrofia vilositária intestinal induzida pelo glúten. O diagnóstico, em geral, se dá por meio de testes sorológicos positivos ou EGD com biópsias intestinais, indicadas por motivos diversos. Os pacientes são assintomáticos quanto às manifestações gastrointestinais e extra-intestinais;
- d) Forma “LATENTE”: caracterizada nos pacientes com diagnóstico prévio de DC que responderam satisfatoriamente à dieta isenta de glúten e permanecem assintomáticos, com histologia normal, ou apenas com aumento do número de linfócitos intra-epiteliais (LIE), após a reintrodução de dieta com glúten. Incluem-se, também, nesse grupo os pacientes assintomáticos, com histologia normal do intestino delgado, que posteriormente desenvolverão DC;
- e) Forma “REFRATÁRIA”: representada o grupo de pacientes com diagnóstico de certeza de DC que não responderam adequadamente à dieta isenta de glúten ou que, após período inicial de boa resposta clínica, apresentam recrudescência dos sintomas a despeito da manutenção da dieta sem glúten por, pelo menos, seis a 12 meses, após exclusão de outras causas de DC não responsiva e malignidade. Nesses casos deve-se sempre pensar em complicações associadas à DC como jejunita ulcerativa e linfoma de células-T associado à enteropatia glúten-induzida.^{33,34}

2.1.2.1 Considerações sobre a Classificação da Doença Celíaca

De modo geral, poucos pacientes com DC manifestam a forma clássica, caracterizada por sintomas e sinais associados à má-absorção intestinal. Menos de um terço apresenta diarreia crônica, observando-se aumento importante da prevalência da forma atípica da doença, conforme registros de Dickey e McMillan.³⁵ Além disso, as manifestações extra-intestinais da DC, muitas vezes sem associação a sintomas gastrointestinais, mostram-se cada vez mais frequentes, destacando-se a dermatite herpetiforme, a deficiência de ferro, a osteoporose, o aborto recorrente, a infertilidade, a ataxia e a neuropatia periférica.³⁶ Sintomas dispépticos inespecíficos são também comuns e se manifestaram em mais de 20% dos homens e 40% das mulheres, em uma série de pacientes com DC.³⁷

Assim, torna-se fundamental a definição dos grupos de indivíduos nos quais o diagnóstico da DC deve ser considerado e, portanto, ativamente pesquisado. Indivíduos com sintomas gastrointestinais persistentes, incluindo diarreia crônica, má-absorção intestinal, perda de peso, distensão abdominal, vômitos e constipação, devem ser testados para DC. Deve-se ressaltar também a importância de outros sinais e sintomas como a elevação persistente das transaminases séricas, a baixa estatura, a puberdade tardia, a anemia por deficiência de ferro, os abortos recorrentes, a osteoporose, a infertilidade e a dermatite herpetiforme. O diagnóstico da DC deve ainda ser considerado nos pacientes com síndrome do intestino irritável, estomatite aftosa persistente, doenças auto-imunes, neuropatia periférica, ataxia cerebelar e hipoplasia de esmalte dental. Grupos populacionais de risco são descritos e incluem pacientes com diabetes melitus tipo I, tireoidites auto-imunes, deficiência seletiva de IgA, parentes de primeiro e segundo grau de pacientes com DC e portadores de Síndromes de Turner, Down e Williams, que deverão ser investigados na população pediátrica e, em adultos, na presença de sintomas.^{5,7}

Green e Cellier,³⁸ em recente artigo de revisão, mencionaram que as biópsias duodenais endoscópicas devem ser realizadas em todos os pacientes com testes sorológicos positivos para DC e também naqueles com diarreia crônica, deficiência de ferro ou perda de peso, independente da realização dos testes sorológicos. Recente *guideline* publicado pelo Instituto Nacional de Excelência Clínica do Reino Unido recomendou considerar os testes sorológicos para DC em presença de amplo e variável espectro de situações clínicas, descrito a seguir.⁸ (QUADROS 1 e 2)

QUADRO 1

Conjunto de sinais, sintomas e condições que, isoladamente ou não, indicam a realização de testes sorológicos para DC em crianças e adultos

| Sinais e sintomas | Condições |
|---|---|
| Diarréia crônica ou intermitente | Doença tireoidiana auto-imune |
| Atraso no desenvolvimento (crianças) | Dermatite herpetiforme |
| Sintomas gastrointestinais persistentes e inexplicados, incluindo náuseas e vômitos | Parentes de primeiro grau de pacientes com DC (pais, irmãos e filhos) |
| Cansaço persistente | Diabetes melitus tipo 1 |
| Dor abdominal persistente, distensão, cólicas | Síndrome do intestino irritável |
| Perda de peso súbita e inexplicada | |
| Anemia por deficiência de ferro inexplicada ou anemia inespecífica | |

Adaptado de: National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines - Coeliac disease: Recognition and assessment of coeliac disease, 2009.

QUADRO 2

Conjunto de condições que, isoladamente ou não, sugerem a realização de testes sorológicos para DC em crianças e adultos

| | |
|---|---|
| Doença de Addison | Colite microscópica |
| Amenorréia | Constipação persistente e inexplicada |
| Doenças do metabolismo ósseo (raquitismo ou osteomalácia) | Elevação persistente de enzimas hepáticas de causa desconhecida |
| Doenças hepáticas auto-imunes | Polineuropatia |
| Miocardite auto-imune | Aborto recorrente |
| Púrpura trombocitopênica crônica | Densidade mineral óssea reduzida |
| Defeitos de esmalte dental | Sarcoidose |
| Depressão ou distúrbio bipolar | Síndrome de Sjögren |
| Síndrome de Down | Síndrome de Turner |
| Epilepsia | Alopécia inexplicada |
| Fraturas ósseas por leve trauma | Subfertilidade inexplicada |
| Linfoma | Estomatite aftosa (úlceras bucais) |

Adaptado de: National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines - Coeliac disease: Recognition and assessment of coeliac disease, 2009.

2.1.3. Prevalência da Doença Celíaca

Reconhecida no passado como afecção de baixa prevalência, a DC tem sido diagnosticada com frequência crescente em todo o mundo, fato justificado pela maior disponibilidade de testes sorológicos altamente sensíveis e específicos.³ Porém, contrariando a justificativa do recente aumento das taxas de diagnóstico pautado apenas na evolução dos métodos de detecção e conhecimento da doença, observou-se aumento expressivo da prevalência real da DC ao longo das últimas décadas.³⁹ Apresenta distribuição universal por todo o planeta, acometendo todas as raças e caracterizando-se como uma das mais frequentes doenças genéticas conhecidas, com relato de prevalência média na população geral de até 2%.^{40,41} Os pacientes incluídos em populações de alto-risco para DC apresentam taxas de acometimento ainda maiores: 3%-6% em pacientes com diabetes melitus tipo 1; superior a 20% em parentes de primeiro grau de pacientes com DC; 10%-15% em pacientes com anemia por deficiência de ferro sintomática; 3%-6% em pacientes com anemia por deficiência de ferro assintomática; 1%-3% em pacientes com osteoporose.⁴²

Grande parte dos dados sobre a prevalência da DC na população geral foi inicialmente proveniente dos países do Oeste Europeu, onde se acreditava ser a doença mais frequente que em outras partes do mundo, fato contestado em estudos mais recentes que evidenciaram alta prevalência da DC também nos Estados Unidos e países do Leste Europeu.² Fasano *et al.*,⁴³ em grande estudo multicêntrico populacional, contrastando com as evidências até aquele momento da menor prevalência da DC nos Estados Unidos, evidenciaram índices similares aos observados nos países europeus. A prevalência da DC na população geral dos Estados Unidos é de aproximadamente 1:100 (1%), com variações entre 1:80 a 1:140 (1,25% a 0,71%), a maioria dos casos diagnosticados em fases mais avançadas da vida.⁴⁴ Em estudo realizado no Reino Unido, ao se avaliar 1000 estudantes da área da saúde na Universidade de *Wales*, foram confirmados seis casos de DC, com prevalência de 1:166. Entre os pacientes diagnosticados, dois apresentavam anemia por deficiência de ferro, cinco eram assintomáticos e um queixava-se de dor abdominal inespecífica.⁴⁵

No Brasil, o primeiro estudo sobre a prevalência da DC foi realizado por Gandolfi *et al.*¹³ por meio de teste sorológico aplicado a 2045 doadores de sangue da cidade de Brasília, sendo que, nos pacientes com resultado positivo, foi realizada a biópsia jejunal que acusou três casos de DC, ou seja, prevalência de 1:681. Outro estudo populacional, ao analisar 4405 amostras de soro e realizar posterior biópsia intestinal nos casos positivos, evidenciou prevalência da DC de 1:474 em adultos e 1:184 em crianças.⁴⁶ Em estudo realizado na cidade

de Ribeirão Preto por Melo *et al.*,⁴⁷ foram avaliados 3000 doadores de sangue e diagnosticados 11 casos de DC, com correspondente prevalência de 1:273. Outro estudo realizado na cidade de São Paulo, também com 3000 doadores de sangue, evidenciou positividade para o tTG IgA em 45 indivíduos (1,5%). Destes, 21 pacientes foram submetidos à biópsia duodenal, observando-se atrofia vilositária em 14 casos. Assim, a prevalência da DC nesse estudo foi de, no mínimo, 1:214 entre voluntários doadores de sangue.⁴⁸

2.2. Biópsias duodenais: onde e como realizar?

A descrição da técnica de biópsia jejunal peroral para o diagnóstico da DC coube a Royer *et al.*³¹ e Shiner.³² O uso de cápsulas de sucção para obtenção de biópsias do jejuno proximal, por permitir a coleta de amostras de maior tamanho, quando preparadas e orientadas cuidadosamente antes da fixação, facilitou o estudo histológico. A presença das glândulas de *Brunner* no duodeno e o aparente acometimento mais pronunciado do jejuno permitiram afirmar ser esse método, o mais indicado para o estudo histológico da DC.⁴⁹ Ao comparar a qualidade das amostras para interpretação histológica, Branski *et al.*⁵⁰ concluíram que as biópsias obtidas por cápsulas de sucção eram de melhor qualidade do que as obtidas por EGD. Enfatizaram ainda que, nos casos de opção pelas biópsias endoscópicas, dever-se-iam coletar, no mínimo, quatro espécimes com pinças de diâmetro superior a 2 milímetros (mm). Meijer *et al.*,⁵¹ ao compararem 171 biópsias pareadas de duodeno distal, obtidas por EGD, e de jejuno, obtidas por cápsula de *Crosby*, em um total de 109 pacientes, encontraram diferença significativa no estudo histológico em apenas nove casos (6%), fato que lhes permitiu concluir que as biópsias eram equivalentes, recomendando a utilização de biópsias duodenais endoscópicas para o diagnóstico e acompanhamento da DC.

Por sua vez, Dandalides *et al.*,⁵² após realizarem 352 biópsias endoscópicas jejunais em 26 pacientes com pinça *standard* e pinça *jumbo*, em topografia correspondente ao ligamento de *Treitz*, e em segunda, terceira e quarta porções do duodeno, não encontraram diferenças quanto à qualidade das amostras, independentemente do segmento biopsiado, além do que, consideraram todos os espécimes coletados com a pinça *standard*, de bons a excelentes.

Em estudo realizado por Thijs *et al.*⁴⁹ envolvendo 146 pacientes, foram coletadas quatro biópsias jejunais e quatro duodenais, por meio de EGD realizada com aparelho de colonoscopia, todas orientadas adequadamente antes da fixação em formalina. A avaliação

histológica confirmou a boa qualidade de todos os espécimes, além da boa correlação diagnóstica entre os fragmentos de duodeno e jejuno, nos casos típicos de atrofia vilositária total e parcial (padrão destrutivo). Nos casos de alterações menos típicas, como aumento do número de LIE (padrão infiltrativo) e aumento de LIE com hiperplasia de criptas (padrão hiperplásico), as biópsias duodenais não foram satisfatórias para se chegar ao diagnóstico em três casos, quando comparadas às biópsias jejunais, evidenciando a possibilidade de algumas alterações passarem despercebidas.

Abdulkarin e Murray⁴ afirmaram que a biópsia de intestino delgado obtida por EGD seria o exame indicado para diagnóstico da DC, desde que realizadas múltiplas coletas da segunda ou terceira porções do duodeno. Na mesma direção, Green e Cellier,³⁸ em recente trabalho de revisão, sugeriram a realização de, pelo menos, quatro a seis biópsias endoscópicas duodenais, lembrando a natureza difusa do acometimento da mucosa e a dificuldade de orientação dos pequenos espécimes, antes da fixação.

Contudo, é sempre importante lembrar as limitações das biópsias endoscópicas originadas da falta de orientação dos espécimes em papel-filtro, bem como da fragmentação ou inadequação do material, o que, sem dúvida, dificulta a interpretação histológica.⁴ Tanto assim que Freeman⁵³ alertou para que as biópsias duodenais fossem interpretadas com muita atenção em função do pequeno tamanho, lembrando ainda que, biópsias normais do bulbo duodenal poderiam apresentar vilosidades mais curtas, em associação às glândulas de *Brunner* (artefato das glândulas de *Brunner*). Nesses casos, a hiperplasia de criptas, importante alteração histológica associada à DC, poderia não ser detectada. Outra advertência a ser acrescentada é a possibilidade de coexistência de alterações pépticas e induzidas por drogas, como os anti-inflamatórios não-esteróides, em material de biópsias provenientes do bulbo duodenal, constituindo-se em fatores de comprometimento ao diagnóstico histológico da DC.^{4,53} Artefatos técnicos que dificultam o estudo histológico podem ainda resultar do manuseio inadequado dos espécimes, tanto na sala de endoscopia, quanto durante o processamento do material em laboratório. Traumas mecânicos nos fragmentos de biópsia são bastante frequentes com o uso de pinças endoscópicas desgastadas e com mordedura deficiente, e também ao se realizar várias biópsias com a pinça introduzida uma única vez pelo canal de trabalho do endoscópio, com objetivo de reduzir o tempo de exame. Sobre a transferência do fragmento da pinça de biópsia para o papel-filtro, é importante que seja realizada cuidadosamente, com uso de agulhas ou palitos de madeira, visando à correta orientação dos espécimes e posicionamento da superfície livre para cima e da superfície de corte para baixo, antes da imersão em fixador. Relevante, ainda, seria o uso de frascos

separados com a correta identificação do sítio de cada biópsia, ao invés do envio de múltiplas biópsias em frasco único. A má orientação dos fragmentos pode ocorrer também durante a inclusão dos espécimes nos blocos de parafina e, para minimizar essa dificuldade, sugere-se incluir cada espécime em um bloco isolado. Atenção especial deve ser direcionada aos cortes realizados nos blocos de parafina para que os mesmos não sejam tangenciais aos fragmentos, o que dificultaria o estudo histológico.⁵³

Kirberg *et al.*⁵⁴ avaliaram a qualidade das biópsias endoscópicas de duodeno distal e jejuno proximal de 47 crianças com suspeita de DC e, como resultado dessa avaliação, citaram alguns critérios necessários para se considerar fragmentos como de boa qualidade: (a) biópsias com ao menos quatro unidades de vilosidades/criptas contíguas; (b) ausência de corte tangencial; (c) alcance de toda a espessura da mucosa inclusive a *muscularis mucosae*; e (d) ausência de penetração significativa das glândulas de *Brunner* através da mucosa. Sugeriram que as biópsias endoscópicas seriam um método fácil, rápido e seguro para obtenção de amostras histológicas de excelente qualidade, destinadas ao diagnóstico das enteropatias. Kotze,⁵⁵ por sua vez, considera que os fragmentos seriam de qualidade satisfatória ao permitir a identificação de alguma porção da *muscularis mucosae*, contendo pelo menos três vilosidades contínuas com criptas perpendiculares e cujos artefatos não impedissem a identificação adequada das células e tecidos.

Serra e Jani⁵⁶ afirmaram que as biópsias obtidas do jejuno por meio de cápsulas de sucção, dado ao tamanho maior, seriam mais facilmente orientadas em laboratório. Entretanto, as biópsias endoscópicas, em função da maior conveniência, tolerância e facilidade de realização, além da vantagem do direcionamento, por serem feitas sob visão direta do examinador, progressivamente têm substituído aquelas por sucção. Com o atual reconhecimento da equivalência entre as biópsias duodenais endoscópicas e as biópsias jejunais por cápsula, no diagnóstico da DC, a EGD tem-se tornado o método de eleição para a obtenção das amostras.⁵⁷ Mesmo assim, a DC persiste subdiagnosticada em alguns países, como nos Estados Unidos, onde se verifica a baixa frequência de coleta de biópsias duodenais durante os exames endoscópicos, a despeito da indicação clínica de fazê-lo. Um banco de dados, mantido pela Sociedade Americana para Endoscopia Gastrointestinal, revelou que biópsias duodenais endoscópicas foram realizadas em apenas 19% dos casos de diarreia crônica.⁵⁸

A biópsia duodenal é procedimento de baixa morbidade e múltiplos fragmentos podem ser obtidos durante um único exame de EGD, com pequeno aumento no tempo total do processo e sem riscos significativos aos pacientes. Entretanto, essa conduta implica o aumento

final de custos, em função da maior quantidade de material para processamento e tempo maior de análise histológica, o que justifica a escassez de recomendações claras e divergências quanto ao número de biópsias endoscópicas necessárias.⁵⁹ Alguns autores sugeriram a coleta de, ao menos, três amostras de duodeno distal⁶⁰ enquanto Ravelli *et al.*⁶¹ propuseram a realização de múltiplas biópsias duodenais, a fim de reduzir o risco de falha diagnóstica. Como já relatado, Branski *et al.*⁵⁰ sugeriram a coleta de, pelo menos, quatro espécimes de duodeno, com pinças de diâmetro superior a 2 mm. Em recente comunicação, publicada pela Sociedade Norte Americana para Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição, não houve referência quanto ao número de biópsias necessárias para o diagnóstico da DC.⁷ Por outro lado, a Sociedade Americana de Gastroenterologia recomendou realizar múltiplas biópsias, idealmente em número de seis, obtidas na segunda porção duodenal ou distalmente. As justificativas para o sítio mais distal de obtenção das biópsias duodenais decorreriam do possível acometimento descontínuo e saltado da mucosa, da presença das glândulas de *Brunner* e de alterações pépticas, possivelmente dificultando a avaliação histológica das biópsias obtidas no bulbo duodenal.² De modo similar, a Organização Mundial de Gastroenterologia também propôs a realização de múltiplas biópsias endoscópicas da segunda e terceira porções duodenais, para o diagnóstico histológico da DC.⁶² Previamente demonstrou-se que biópsias obtidas na segunda, terceira e quarta porções duodenais seriam equivalentes e que o uso de pinças *standard* ou *jumbo* não afetaria a qualidade dos espécimes, no que tange ao diagnóstico da DC.⁵² Acrescente-se que estudo recente sugeriu que, apesar da variabilidade histológica associada a DC, quatro biópsias duodenais randomizadas seriam suficientes para estabelecer o diagnóstico, com 100% de confiabilidade.⁵⁹

Vogelsang *et al.*,⁶³ após diagnosticarem dois casos de DC por meio de biópsias de bulbo duodenal, analisaram retrospectivamente as biópsias de duodeno descendente e bulbo duodenal de 51 pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de DC. Concluíram que a maioria dos pacientes apresentava alterações mucosas semelhantes em amostras coletadas nas duas topografias. Como o bulbo duodenal recebe o alimento parcialmente digerido diretamente do estômago, é o primeiro ponto de contato do glúten com a mucosa do intestino delgado e, possivelmente, o sítio de lesão mais precoce na DC.⁶⁴ Porém, tradicionalmente, e por razões descritas a seguir, as biópsias de bulbo duodenal não foram inicialmente recomendadas para o diagnóstico da DC. Como referido previamente, em comparação às biópsias de duodeno distal, o bulbo contém maior concentração das glândulas de *Brunner* e tecido linfóide, podendo apresentar áreas de metaplasia gástrica. Além disso, as vilosidades intestinais no bulbo duodenal podem ser mais curtas e largas e existe a possibilidade de que

duodenites de etiologias diversas interferiram na interpretação da atrofia vilositária nesse segmento.⁶⁵

Ainda assim, pela grande facilidade na obtenção de amostras do bulbo duodenal, com direcionamento das biópsias por meio da EGD, vários estudos foram realizados para se avaliar a utilidade desse procedimento no diagnóstico da DC. Estudo multicêntrico, levado a termo por Bonamico *et al.*,⁶⁶ avaliou 665 crianças com DC, submetidas a uma biópsia de bulbo e quatro de duodeno distal. Em todas havia alterações nas biópsias do bulbo duodenal e, em 16 casos (2,4%), o bulbo foi o único sítio acometido. Os pesquisadores propuseram, assim, a realização de duas biópsias de bulbo e duas de duodeno distal para o diagnóstico da DC.

A atrofia vilositária limitada ao bulbo duodenal também foi descrita em adultos com DC.⁶⁷ Em trabalho que avaliou 56 pacientes com sorologia positiva para DC, Hopper *et al.*⁶⁸ sugeriram que, em decorrência do acometimento irregular da mucosa nessa afecção, dever-se-iam realizar, ao menos, três biópsias duodenais endoscópicas, sendo uma do bulbo. Entretanto, relataram que para a determinação do grau mais intenso de atrofia vilositária, seriam necessárias cinco biópsias duodenais e todas as combinações de biópsias consideradas ótimas incluíram sempre um espécime do bulbo duodenal. Em outro estudo, com realização de quatro biópsias de bulbo duodenal e quatro de duodeno descendente, em pacientes com testes sorológicos positivos para DC, observaram-se casos de confirmação diagnóstica por meio dos achados histológicos restritos às biópsias do bulbo. Contudo, os autores sugeriram validação desses resultados em estudos com maior número de casos.⁶⁹ Em outro trabalho, conduzido por Cammarota *et al.*,⁷⁰ foram avaliados 67 pacientes com DC sendo quatro casos (8%) entre 49 com diagnóstico inicial e sete casos (39%) entre 18 com diagnóstico prévio, apresentando atrofia vilositária restrita ao bulbo duodenal. Para se avaliar a utilidade das biópsias de bulbo duodenal no diagnóstico da DC em pacientes pediátricos, Mangiavillano *et al.*⁶⁵ sugeriram a realização de quatro biópsias de bulbo e quatro de duodeno descendente, tendo observado confirmação histológica em 89,4% (42/47) dos casos ao avaliarem as biópsias de duodeno descendente e em 100% (47/47), ao avaliarem as biópsias de bulbo duodenal, com ganho diagnóstico de 10,6%, com a realização das biópsias bulbares.

Assim, reconhece-se atualmente que pacientes com DC podem apresentar acometimento irregular e muitas vezes salteado da mucosa, com áreas de atrofia vilositária intercaladas com áreas de mucosa preservada (*patchy villous atrophy*) e algumas vezes com as alterações histológicas restritas ao bulbo duodenal. Em função das considerações anteriores e com o objetivo de reduzir a falha diagnóstica e melhorar a acurácia, propõe-se, atualmente, para o diagnóstico histológico da DC, a realização de múltiplas biópsias duodenais,

preferencialmente entre quatro e seis, sempre incluindo, pelo menos, um fragmento do bulbo duodenal. As biópsias obtidas nessas duas topografias teriam o potencial de confirmar, na prática clínica, o diagnóstico histológico em todos os casos de DC.^{70,71}

A repetição da biópsia duodenal após início do tratamento, com instituição da dieta isenta de glúten, procedimento de rotina no passado, não é consenso. Ainda assim, alguns pacientes podem se beneficiar de um segundo procedimento de biópsia, principalmente aqueles com diagnóstico duvidoso, que evidenciam melhora histológica. Os potenciais benefícios dessa conduta incluem a confirmação diagnóstica, a avaliação da fidelidade do paciente à dieta isenta de glúten e o estudo dos pacientes com sintomas persistentes, a despeito da sorologia inicial negativa ou duvidosa.⁷²

2.3. Aspectos endoscópicos na Doença Celíaca

A endoscopia digestiva proporciona a oportunidade de estudar direta e detalhadamente a mucosa intestinal e obter biópsias, como mencionado anteriormente. Alguns aspectos endoscópicos são descritos como associados à atrofia vilositária intestinal, característica fenotípica mais significativa da DC. A presença desses aspectos, conhecidos como marcadores endoscópicos da DC, sejam isolados ou em associação, indicam a realização das biópsias duodenais e auxiliam no direcionamento dos sítios específicos a serem biopsiados, aspecto de fundamental importância, uma vez que o acometimento intestinal pode ser esparso, com áreas de mucosa normal intercaladas com áreas acometidas (*patchy villous atrophy*). Nos indivíduos assintomáticos, a oportunidade diagnóstica pode depender dos aspectos endoscópicos, indicando-se a realização de biópsias duodenais na presença dos marcadores endoscópicos de atrofia vilositária.^{73,74,75,76}

Observa-se, na literatura médica, ampla descrição sobre os aspectos endoscópicos potencialmente relacionados à atrofia vilositária intestinal, destacando-se: (a) redução ou ausência de pregas duodenais; (b) pregas escalonadas, ou seja, aparência nodular das pregas duodenais (*scalloping of folds*); (c) maior evidência do padrão vascular da submucosa; (d) padrão em mosaico, ou seja, aparência micronodular ou de “*cobblestone*” da superfície mucosa; e (e) fissuras, sulcos ou ranhuras mucosas.^{75,76}

O primeiro estudo sobre o assunto data de 1976, com descrição de áreas de palidez mucosa e enantema, associados à maior evidência da vascularização submucosa do duodeno, em pacientes com DC sem tratamento. Essas alterações foram acentuadas com a utilização da

cromoscopia com índigo-carmin, revelando aspecto de micronodularidade da mucosa, conhecido como padrão em mosaico.⁷⁷ Vários outros estudos abordaram o assunto, principalmente no final da década de 1980, e alertaram para os aspectos endoscópicos reconhecidos como marcadores da DC. Jabari *et al.*⁷⁸ descreveram a presença de pregas duodenais escalonadas em 22 de 28 pacientes com biópsias compatíveis com DC. Brochi *et al.*⁷⁹ realizaram estudo avaliando 65 pacientes quanto à ausência ou redução das pregas duodenais, em relação ao diagnóstico de DC. Encontraram sensibilidade de 88% e especificidade de 83% quanto à confirmação histológica da doença e recomendaram a realização de biópsias duodenais em todos os pacientes com esses achados endoscópicos. A correlação desse mesmo aspecto endoscópico com a DC foi sucessivamente validada por outros grupos.^{73,80}

Em outro estudo, realizado por Mauriño *et al.*,⁷³ aspectos endoscópicos do duodeno, como a redução ou ausência das pregas de *Kerkring*, o padrão em mosaico da mucosa, as pregas escalonadas e a visualização do padrão vascular submucoso, apresentaram sensibilidade de 94%, especificidade de 92% e valor preditivo positivo de 84%, para o diagnóstico da DC. Brocchi *et al.*⁷⁴ descreveram micronodularidade da mucosa, padrão em mosaico, pregas escalonadas e redução ou ausência de pregas duodenais em 73 de 78 pacientes adultos diagnosticados como portadores de DC com sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia diagnóstica de 93,6%, 99,3%, 97,3%, 98,3% e 98,1%, respectivamente. Enfatizaram que o reconhecimento dos marcadores endoscópicos seria muito útil para o diagnóstico da DC, com a ressalva de que não estariam sempre presentes em todos os casos da doença. Fissuras, sulcos ou entalhes mucosos também seriam elementos indicativos de atrofia vilositária duodenal, principalmente quando associados a outras alterações, como as pregas escalonadas.⁸¹ Atenção especial deve ser dispensada às alterações mucosas que caracterizam o padrão em mosaico e a maior visualização do plexo vascular submucoso, também indicativas de atrofia vilositária.⁸² Outro aspecto endoscópico que merece referência é a nodularidade mucosa no bulbo duodenal, também relacionada à atrofia vilositária intestinal.⁸³

Estudo interessante conduzido por Lecleire *et al.*⁸⁴ concluiu que os marcadores endoscópicos para DC realmente foram importantes para o diagnóstico de pacientes sintomáticos porém, sem valor quanto à seleção de pacientes dispépticos que deveriam ser submetidos a biópsias duodenais, inicialmente realizada por meio de outros testes diagnósticos, como os marcadores sorológicos. Oxentenko *et al.*⁸⁵ analisaram a correlação dos marcadores endoscópicos como preditores do diagnóstico histológico da DC em pacientes

com anemia ferropriva e concluíram pela sua baixa sensibilidade, que variou entre 47%, para a ausência de pregas duodenais, e 6% para o aspecto de nodularidade da mucosa. Os autores sugeriram que os marcadores endoscópicos isoladamente, pela baixa sensibilidade, não seriam de grande utilidade na identificação de pacientes com DC subclínica ou atípica, ressaltando a necessidade de sempre se realizarem biópsias nos pacientes com suspeita clínica, independentemente da presença dos aspectos endoscópicos relacionados à atrofia vilositária.

As taxas de sensibilidade e especificidade dos marcadores endoscópicos para DC foram relatadas em recente revisão sobre o tema e variaram entre 6% e 94% e 83% e 100%, respectivamente.⁷⁵ Os autores pontuaram algumas possíveis explicações para a inexistência dos marcadores endoscópicos de atrofia vilositária em pacientes com DC: (a) casos não relacionados à atrofia vilositária, caracterizando os padrões histológicos infiltrativo e hiperplásico (Marsh-Oberhuber Tipos 1 e 2); (b) casos de atrofia vilositária parcial; e (c) possibilidade do acometimento saltado da mucosa, com áreas de vilosidades preservadas (*patchy villous atrophy*). Além disso, recomenda-se atenção quanto à possibilidade de os aspectos endoscópicos compatíveis com atrofia vilositária, se associarem a outras afecções, como a enteropatia auto-imune, o espru tropical, a giardíase, a enteropatia associada ao vírus da imunodeficiência adquirida, o supercrescimento bacteriano intestinal, a doença de Crohn, a gastroenterite eosinofílica, a enteropatia associada ao leite de vaca ou à proteína da soja, as imunodeficiências primárias, a doença do enxerto *versus* hospedeiro, a enteropatia actínica e por quimioterapia, a desnutrição proteico-calórica e a amiloidose.^{57,72,76} A atenção quanto a essas outras condições, particularmente nos casos de atrofia vilositária parcial com testes sorológicos negativos, deve ser redobrada.⁷⁶

Do ponto de vista prático, o reconhecimento de qualquer alteração mucosa, potencialmente relacionada à atrofia vilositária, deve ser considerada, pelo endoscopista, como indicação inquestionável à realização de biópsias duodenais. Por outro lado, a baixa sensibilidade dos marcadores endoscópicos significa que sua ausência não exclui o diagnóstico de DC, devendo-se sempre realizar as biópsias nos casos suspeitos.^{75,76} Não foi sem razão que Freeman⁸⁶, referindo-se a essa questão, citou as estimativas de endoscopistas experientes de que cerca de 10% dos casos de DC são diagnosticados por meio de biópsias duodenais endoscópicas de rotina, em casos com ausência absoluta de marcadores endoscópicos.

2.3.1. Novas tecnologias endoscópicas na Doença Celíaca

2.3.1.1. Técnica de imersão

Como já descrito, os marcadores endoscópicos de atrofia vilositária duodenal têm importância significativa na indicação de realização de biópsias duodenais, possibilitando o diagnóstico em pacientes oligo e assintomáticos. No entanto, esses aspectos apresentam sensibilidade muito variável quanto à avaliação do grau da enteropatia, como observado na atrofia vilositária parcial, na linfocitose intra-epitelial sem atrofia vilositária e nos casos com alterações salteadas, não contínuas da mucosa. Assim, Gasbarrini *et al.*⁸⁷ propuseram uma técnica para o estudo endoscópico da mucosa duodenal após instilação de água na luz do órgão, chamada de técnica de imersão. Para tal objetivo, os pacientes são previamente medicados com hioscina endovenosa, na dose de 20 miligramas (mg). Os resultados desse primeiro estudo evidenciaram elevados valores preditivos positivo e negativo para atrofia vilositária duodenal. Trata-se de técnica simples, segura e reprodutível, com potencial de melhorar a acurácia diagnóstica para a DC, facilitando a identificação das vilosidades intestinais e auxiliando o endoscopista a direcionar as biópsias para áreas potencialmente alteradas. O mesmo grupo de estudo propôs ainda uma modificação da técnica para possibilitar seu uso rotineiro na prática diária dos endoscopistas.⁸⁸ A técnica consiste na retirada do ar da luz duodenal por sucção, seguida de rápida injeção de água pelo canal de trabalho do endoscópico, usualmente entre 90 e 150 ml, permitindo melhor definição do padrão vilositário duodenal, com aumento de apenas 25 a 30 segundos no tempo total de duração de uma EGD habitual.^{75,88} Cammarota *et al.*⁸⁹ argumentaram, inclusive, que a técnica de imersão poderia ser importante na redução do número de biópsias duodenais para o diagnóstico da DC, em função do direcionamento das mesmas para áreas atróficas, com redução de custos. Hipotetizaram ainda que, nos pacientes de alto risco para DC e com aspecto endoscópico de atrofia vilositária total, identificada por meio da técnica de imersão, não haveria necessidade de se realizarem biópsias para confirmação histológica, proposta essa ainda sem validação na literatura médica atual.⁹⁰

3.3.1.2. Cromoendoscopia e magnificação de imagem

O primeiro relato da utilização da cromoendoscopia, com uso de índigo-carmin, na avaliação endoscópica do duodeno em pacientes com DC, coube a Stevens e McCarthy.⁷⁷ Niveloni *et al.*⁸² relataram que a cromoendoscopia com azul de metileno a 1% possibilitou melhor detalhamento de alguns marcadores endoscópicos de atrofia mucosa, como as pregas escalonadas e padrão em mosaico sem, contudo, promover maiores informações a endoscopistas experientes.

Os novos aparelhos de endoscopia digestiva que fornecem imagens de alta resolução e dispõem de recurso de magnificação superior a 100 vezes, tem possibilitado melhor detalhamento da mucosa, quando comparados aos endoscópios *standard*. Em estudo envolvendo 34 pacientes com suspeita de síndrome de má-absorção intestinal, analisou-se o papel da magnificação de imagem associado à cromoendoscopia com índigo-carmin, na avaliação da mucosa duodenal. Os resultados demonstraram que a combinação desses recursos mostrou-se muito útil quanto à detecção da atrofia vilositária, com especificidade de 94% e sensibilidade de 88%, principalmente nos casos de atrofia vilositária parcial, em que o acometimento da mucosa pode estar salteado e o duodeno, muitas vezes, de aspecto normal, durante uma EGD *standard*.⁹¹ Cammarota *et al.*,⁹² ao estudar 191 pacientes submetidos à EGD, com indicação de biópsias de duodeno, demonstraram concordância de 100% entre a endoscopia com magnificação de alta resolução associada à técnica de imersão e a histologia, quanto à presença ou ausência de vilosidades intestinais. Outros trabalhos reforçaram o papel positivo da EGD com recurso de magnificação de imagem na detecção da atrofia vilositária duodenal na DC, principalmente nos casos de atrofia parcial e com acometimento intercalado (*patchy villous atrophy*), possibilitando-se o direcionamento das biópsias para as áreas alteradas.^{93,94}

A cromoendoscopia digital é uma nova tecnologia com potencial de ganho de detalhes de imagem, de modo similar à cromoendoscopia tradicional, com a vantagem de dispensar o uso de agentes corantes e exigir, para sua realização, um simples toque em um botão de comando. Está disponível, para uso na prática médica, por meio de dois sistemas: (a) *Fuji Intelligent Chromo Endoscopy* (FICE), tecnologia baseada na seleção de certos comprimentos de onda de um sinal luminoso refletido, resultando na geração de imagens digitais com ganho de detalhes; e (b) *Narrow Band Imaging* (NBI), tecnologia baseada na utilização de filtros para estreitar as bandas de luz transmitidas, antes de atingir a superfície a ser examinada. A luz de banda estreita é absorvida e dispersada na mucosa de modo diferente à luz branca,

possibilitando maior evidência do contraste entre pequenos vasos e estruturas minúsculas e o tecido normal. A favor da cromoendoscopia digital, deve-se acrescentar sua utilização com sucesso na identificação de áreas neoplásicas em esôfago de *Barrett*, na avaliação de neoplasia gástrica precoce e na detecção de pequenas lesões colorretais, além dos excelentes resultados verificados na descrição dos padrões das vilosidades intestinais na DC, fatores esses que levaram à especulação do uso dessa tecnologia para a detecção de atrofia vilositária intestinal, questão ainda sob investigação.⁷⁵

2.4. A Histologia na Doença Celíaca

2.4.1. A Classificação de Marsh-Oberhuber

Apesar dos avanços no conhecimento dos aspectos clínicos e patogênicos da DC nos últimos anos, o diagnóstico de certeza, como há décadas, tem como pedra fundamental a identificação das lesões mucosas duodeno-jejunais, que se recompõe após a instituição da dieta isenta de glúten. Em função dos padrões dinâmicos das lesões mucosas na DC e da frequente identificação de indivíduos com lesões discretas, Marsh⁹⁵ sugeriu, em 1992, um espectro de sensibilidade ao glúten com as respectivas alterações mucosas, composto de quatro estágios e considerado um dos maiores avanços históricos no diagnóstico dessa afecção, descrito a seguir: (1) Tipo 1 - lesão infiltrativa; caracterizada por arquitetura mucosa normal e aumento do número de LIE; (2) Tipo 2 - lesão hiperplásica; caracterizada por aumento da profundidade das criptas, sem atrofia vilositária e com aumento do número de LIE; (3) Tipo 3 - lesão destrutiva, caracterizada por atrofia vilositária e hiperplasia de criptas e; (4) Tipo 4 - lesão hipoplásica; caracterizada por atrofia vilositária com criptas de tamanho normal e número normal de LIE.

Posteriormente, Oberhuber *et al.*,²⁵ propuseram uma modificação na classificação original de Marsh⁹⁵ na qual o Tipo 3 foi subdividido em 3a, 3b e 3c, em função da presença de atrofia vilositária leve/moderada, acentuada e total, respectivamente. Além disso, Marsh⁹⁵ não definiu o que seria considerado aumento dos LIE, cabendo a Oberhuber *et al.*²⁵ especificá-lo como número superior a 40 por 100 células epiteliais. Essa classificação modificada, conhecida como Classificação de Marsh-Oberhuber, descrita a seguir, ainda hoje é utilizada pela maioria dos patologistas, em todo o mundo, na avaliação das alterações mucosas

intestinais na DC, tanto para fins diagnósticos quanto, em alguns casos, para reavaliação histológica após instituição da dieta isenta de glúten:^{25,96}

- a) Tipo 0: Mucosa normal com menos de 40 LIE por 100 células epiteliais;
- b) Tipo 1: Tipo infiltrativo, caracterizado por arquitetura vilositária preservada com criptas de tamanho normal e aumento do número de LIE superior a 40 por 100 células epiteliais. Esse padrão pode ser observado em pacientes com ingestão acidental de pequenas quantidades de glúten ou naqueles em que a doença não se encontra em remissão total. Pode ainda estar presente em familiares de pacientes com DC e em pacientes com dermatite herpetiforme. Esse estágio não é diagnóstico e os pacientes devem ser acompanhados sistematicamente. A contagem de LIE pode reduzir com a isenção de glúten da dieta e aumentar com a re-introdução;
- c) Tipo 2: Tipo hiperplásico, caracterizado por arquitetura vilositária normal com aumento do número LIE superior a 40 por 100 células epiteliais e hiperplasia de criptas. Esse padrão é raramente encontrado, geralmente sob condições experimentais ou em pacientes com dermatite herpetiforme;
- d) Tipo 3: Tipo destrutivo, que se divide em três diferentes subgrupos, dependendo do grau de atrofia vilositária. A classificação histológica do Tipo 3 é diagnóstica de DC nos pacientes considerados de alto risco, seja pela presença de sintomatologia clínica, seja pela presença de sorologia positiva.
 - Tipo 3a: Caracterizado por atrofia vilositária leve/moderada, hiperplasia de criptas e aumento do número de LIE superior a 40 por 100 células epiteliais.
 - Tipo 3b: Caracterizado por atrofia vilositária acentuada, hiperplasia de criptas e aumento do número de LIE superior a 40 por 100 células epiteliais.
 - Tipo 3c: Caracterizado por atrofia vilositária total (mucosa plana), hiperplasia de criptas e aumento do número de LIE superior a 40 por 100 células epiteliais.
- e) Tipo 4: Tipo hipoplásico, considerado lesão muito rara e caracterizado por mucosa plana com atrofia vilositária total, criptas de tamanho normal e contagem normal de LIE. Poderia representar o espectro final extremo da sensibilidade ao glúten. Não é padrão universalmente aceito e poderia também representar um estágio grave de desnutrição proteico-calórica, observado na faixa etária pediátrica e, segundo alguns autores, considerado lesão irreversível de causa desconhecida.

Como vantagens da Classificação de Marsh-Oberhuber, os autores apontaram rápida e precisa classificação das lesões intestinais, tanto no momento do primeiro diagnóstico, quanto

no acompanhamento do tratamento. As lesões encontradas em biópsias obtidas em tempos diversos poderiam ser rapidamente comparadas e úteis aos pacientes com resposta lenta à dieta isenta de glúten, assim como a comparação de dados científicos poderia ser realizada por diferentes grupos de estudo.²⁵

Em recente editorial, Hassall⁹⁷ pontuou que, apesar do diagnóstico definitivo da DC ter suporte nas alterações histológicas das biópsias do intestino delgado, é fundamental analisar esses achados dentro de um contexto específico, em função da grande variabilidade de alterações histológicas possíveis e da falta de especificidade dos padrões infiltrativo e hiperplásico (Tipos 1 e 2). Esse contexto incluiria a sintomatologia clínica, os testes sorológicos e a exclusão de outras doenças, principalmente nos casos duvidosos. O autor citou ainda que, nos casos com histologia *borderline*, haveria o risco de se realizarem diagnósticos falso-positivos, com a possibilidade de que, inversamente ao fato de a DC sempre ter sido subdiagnosticada, atualmente, estejamos sob risco de caminhar na direção oposta.

2.4.2. Novas propostas de Classificação

A Classificação de Marsh-Oberhuber mostrou-se, ao longo dos anos, um eficaz sistema de graduação, considerando o espectro extremamente variável de alterações morfológicas da mucosa intestinal na DC. Ainda assim, observam-se algumas dificuldades quanto à sua utilidade prática, principalmente em decorrência do número elevado de categorias diagnósticas, o que reduz a concordância inter e intra-observadores, com consequente diminuição da reprodutibilidade do método. Nesse sentido, Corazza e Villanacci²⁶ propuseram um novo sistema de classificação que, pela maior simplicidade e menor número de categorias, teria o potencial de promover maior concordância diagnóstica entre patologistas. Na nova classificação, os autores reforçaram a valorização do tipo infiltrativo (Tipo 1 de Marsh-Oberhuber), em função da importância do aumento do número de LIE como possível alteração isolada da enteropatia de sensibilidade ao glúten na dermatite herpetiforme ou como marcador sensível, embora não específico, da DC latente.

Consideração importante refere-se ao número necessário de LIE para se caracterizar o seu aumento. Enquanto que, na Classificação de Marsh-Oberhuber, o ponto de corte definido foi de 40 LIE por 100 células epiteliais, a nova classificação propôs a redução desse número para 25, a partir do qual se poderia caracterizar o tipo infiltrativo. Essa mudança ocorreu por evidências de que 25 LIE/100 células epiteliais seria o limite superior da normalidade em

amostras duodenais, atualmente o sítio mais frequente das biópsias para o diagnóstico da DC.⁹⁸ Ensari⁶ reforçou o fato de que o patologista, na prática clínica, apesar de não ser obrigado a contar numericamente os LIE, deve sempre se esforçar para definir se realmente estão aumentados, lembrando que a imuno-histoquímica é importante método auxiliar na definição do padrão de distribuição dos LIE.

Veress *et al.*⁹⁹ encontraram como limite superior da normalidade, em biópsias duodenais, a contagem de 20 LIE por 100 células epiteliais, na coloração por HE, sugerindo que a imuno-histoquímica CD3 seja empregada na suspeita de linfocitose intra-epitelial. Nesses casos consideraram como limite superior da normalidade 25 LIE por 100 células epiteliais, como *borderlines* valores entre 25 e 29 e como patogênicos, valores iguais ou superiores a 30, esses compatíveis com diagnóstico da enteropatia de sensibilidade ao glúten.

Quanto ao tipo hiperplásico (Tipo 2 de Marsh-Oberhuber), Corazza e Villanacci²⁶ questionaram sua utilidade, uma vez que o diagnóstico de DC já seria aventado pelo aumento do número dos LIE, encontrado em associação à hiperplasia de criptas. Em relação ao tipo destrutivo, sugeriram que os casos de atrofia leve/moderada (Tipo 3a de Marsh-Oberhuber) e acentuada (Tipo 3b de Marsh-Oberhuber) poderiam ser agrupados em uma única categoria, enquanto que a atrofia vilositária total ou mucosa plana (Tipo 3c de Marsh-Oberhuber), seria incluída em categoria adicional. Os autores relataram ainda que o tipo hipoplásico (Tipo 4 da Classificação de Marsh-Oberhuber) tem se tornado obsoleto e propuseram a exclusão dessa categoria na nova classificação. Concluindo, a nova classificação, proposta por Corazza e Villanacci²⁶ para a avaliação histológica da mucosa duodenal na DC, dividiu as lesões em não-atróficas (Grau A) e atróficas (Grau B), conforme descrição abaixo:

- a) Grau A: lesões infiltrativas não-atróficas, com presença de mais de 25 LIE por 100 células epiteliais;
- b) Grau B1: lesões atróficas com vilosidades presentes, embora reduzidas, com relação vilosidade/cripta < 3:1;
- c) Grau B2: lesões atróficas com vilosidades indetectáveis.

Estudo recente concluiu que essa nova classificação para a histologia duodenal na DC possibilitou maior concordância inter-observadores, comparada à classificação de Marsh-Oberhuber. Contudo os autores admitiram que um método, por ser mais factível, não necessariamente apresenta maior acurácia diagnóstica. Por fim, reforçaram que o uso de uma classificação mais simples poderia contribuir para uniformizar o diagnóstico e facilitar a interação entre patologistas e clínicos.¹⁰⁰

Por sua vez, Ensari,⁶ ao discutir sobre a patologia da mucosa do intestino delgado na enteropatia de sensibilidade ao glúten, se opôs ao uso do termo “Grau” proposto por Corazza e Villanacci. Justificou sua objeção ao argumentar que a gravidade da lesão mucosa não guardaria correlação direta com a gravidade clínica dos pacientes. Comentou também que o termo “Tipo” apresenta boa aceitação entre gastroenterologistas e patologistas, sendo o uso desse vocábulo um tributo a Marsh.⁹⁵ A necessidade de uma classificação mais reprodutível, permitindo melhor interação entre patologistas e clínicos, ainda foi defendida por Ensari⁶, que propôs outra nova classificação muito semelhante à de Corazza e Villanacci²⁶, considerada por ele “mais simples e amigável”, descrita a seguir:

- a) Tipo 1: Vilosidades normais com aumento dos LIE, correspondente ao Tipo 1 das Classificações de Marsh e Marsh-Oberhuber e ao Grau A da Classificação de Corazza e Villanacci;
- b) Tipo 2: Vilosidades reduzidas (<3:1 ou 2:1 no bulbo duodenal) com aumento dos LIE e hiperplasia de criptas. Corresponde aos tipos 3a e 3b da Classificação de Marsh-Oberhuber e ao Grau B1 da Classificação de Corazza e Villanacci.
- c) Tipo 3: Mucosa plana com aumento dos LIE e hiperplasia de criptas, correspondente ao Tipo 3 da Classificação de Marsh, ao Tipo 3c da Classificação de Marsh-Oberhuber e ao Grau B2 da Classificação de Corazza e Villanacci.

A interface entre os quatro sistemas de classificação histológica da enteropatia de sensibilidade ao glúten, a saber, as Classificações de Marsh,⁹⁵ Marsh-Oberhuber,²⁵ Corazza e Villanacci²⁶ e Ensari⁶ está demonstrada a seguir (QUADROS 3 e 4).

QUADRO 3

Diagnóstico histológico da doença celíaca. Interface entre as Classificações de Marsh-Oberhuber e de Corazza e Villanacci

| Marsh-Oberhuber | | Corazza e Villanacci |
|-----------------|-----|----------------------|
| Tipo 1 | } → | Grau A |
| Tipo 2 | | |
| Tipo 3a | } → | Grau B1 |
| Tipo 3b | | |
| Tipo 3c | → | Grau B2 |
| Tipo 4 | → | Excluído |

Adaptado de: Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. J Clin Pathol 2005;58(6):573-4.

QUADRO 4

Diagnóstico histológico da enteropatia de sensibilidade ao glúten. Interface entre as Classificações de Marsh, Marsh-Oberhuber, Corazza e Villanacci e Ensari

| Marsh, 1992 | Oberhuber et al, 1999 | Corazza e Villanacci, 2005 | Ensari, 2010 |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Tipo 1 | Tipo 1 | Grau A | Tipo 1 |
| Tipo 2 | Tipo 2 | Grau A | Tipo 1 |
| Tipo 3 | Tipo 3a | Grau B1 | Tipo 2 |
| | Tipo 3b | Grau B1 | Tipo 2 |
| | Tipo 3c | Grau B2 | Tipo 3 |
| Tipo 4 | Tipo 4 | Obsoleto | Obsoleto |

Adaptado de: Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. Arch Pathol Lab Med 2010;134(6):826-36.

3 - OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Analisar a contribuição dos aspectos endoscópicos do intestino delgado proximal e do estudo histológico das biópsias duodenais, obtidas por EGD, no diagnóstico da DC.

3.2. Objetivos específicos

- a) Realizar análise descritiva da população envolvida na pesquisa, assim como dos sinais e sintomas mais prevalentes e da sorologia disponível, utilizada para o diagnóstico da DC;
- b) Caracterizar os aspectos endoscópicos da mucosa duodenal dos pacientes envolvidos na pesquisa, sem e com o uso dos recursos de ganho de detalhes, como a magnificação de imagem e técnica de imersão em água, correlacionando-os com os aspectos histológicos das biópsias duodenais endoscópicas;
- c) Avaliar se as biópsias duodenais endoscópicas, apesar do pequeno tamanho, permitem aos patologistas especializados, avaliação histológica satisfatória;
- d) Avaliar se a orientação das biópsias endoscópicas em papel-filtro permite adequada avaliação histológica;
- e) Analisar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos marcadores endoscópicos de atrofia mucosa, quanto ao diagnóstico histológico da DC;
- f) Analisar o índice de concordância inter-observadores de três patologistas, quanto aos achados histológicos das biópsias duodenais baseados em dois sistemas de classificação histológica da DC, a Classificação de Marsh-Oberhuber²⁵ e a de Corazza e Villanacci;²⁶
- g) Avaliar o grau de satisfação e tolerância dos pacientes à técnica do exame endoscópico com biópsias duodenais.

4 - CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1. Características gerais do estudo

O estudo foi realizado no Setor de Endoscopia Digestiva e Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG e no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG, entre março de 2009 e dezembro de 2010.

4.2. Sujeitos da pesquisa

Os sujeitos da pesquisa foram selecionados entre os que são assistidos no Ambulatório de Intestino do Hospital das Clínicas da UFMG e em consultórios particulares de médicos gastroenterologistas da cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, provenientes de regime ambulatorial ou internação hospitalar, com suspeita de DC. Todos os sujeitos incluídos na amostra foram atendidos e avaliados pelo pesquisador, cujo projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG), conforme parecer número ETIC 193/09 (ANEXO A).

4.2.1. Critérios de inclusão dos sujeitos na pesquisa

- Pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 75 anos;
- Pacientes com testes sorológicos positivos para DC (AGA, EmA, tTG);
- Pacientes com diarreia crônica (mais de 30 dias de duração), anemia por deficiência de ferro, perda de peso ($> 5\%$ do peso corporal) ou dermatite herpetiforme, independentemente de testes sorológicos positivos para DC.
- Pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), documento em que se declaram estar dispostos a se submeterem aos procedimentos da pesquisa, após devidamente informados (ANEXO B).

4.2.2. Critérios de exclusão dos sujeitos na pesquisa

- Pacientes menores de 18 anos e maiores de 75 anos;
- Pacientes gestantes e nutrizes em fase de amamentação;
- Pacientes com fatores de morbidade importantes como cardiopatias graves, insuficiência renal crônica, doenças pulmonares agudas e crônicas graves, doenças infecciosas graves, doenças do sistema nervoso central e das meninges, hepatopatias graves, em especial a insuficiência hepática, doenças hematológicas graves, como leucemias ou doenças hemorrágicas.

4.2.3. Delineamento do estudo e cálculo amostral

O estudo estatístico foi realizada por meio da análise descritiva de amostra não-probabilística de 80 casos. Foram avaliados os aspectos endoscópicos comparativamente aos achados histológicos analisados por três patologistas mascarados, no intuito de verificar se os mesmos, independentemente de possibilitar definição diagnóstica, foram suficientes para possibilitar estudo histológico de qualidade. Os patologistas categorizaram os achados histológicos de acordo com dois sistemas de classificação da DC, a Classificação de Marsh-Oberhuber²⁵ e a de Corazza e Villanacci,²⁶ avaliando, ainda, a concordância inter-observadores quanto a cada sistema isoladamente e a concordância e reprodutibilidade entre os dois sistemas.

4.3. Procedimentos

Os pacientes foram submetidos a uma entrevista inicial para obtenção da história clínica indicativa da suspeita de DC (ANEXO C), durante a qual lhes foram fornecidas explicações detalhadas sobre os objetivos do estudo e os riscos associados ao procedimento diagnóstico proposto, com posterior assinatura voluntária do TCLE (ANEXO B). Todos os exames endoscópicos, com coleta das biópsias duodenais, foram efetuados no Setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo pesquisador responsável pelo projeto.

4.3.1. Preparo do paciente e monitorização

Os pacientes compareceram ao Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da UFMG em jejum absoluto orientado, de oito horas. Todos fizeram uso de 20 gotas de dimeticona (75 mg) diluída em 30 ml de água filtrada, cinco minutos antes do procedimento. A anestesia tópica da orofaringe foi realizada com uso de lidocaína spray, na dose máxima de 90 mg. Utilizaram-se, para sedação endovenosa, medicamentos padronizados no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da UFMG, descritos a seguir: (a) meperidina (dose de 25 a 33 mg); (b) midazolam (dose de 0,01 a 0,075 mg/kg); e (c) propofol, em doses variáveis de acordo com a necessidade e grau de sedação individual. Todos os pacientes receberam oxigênio suplementar contínuo por cateter nasal a 2 litros/minuto, durante e após o procedimento, período durante o qual também estiveram monitorizados continuamente por meio de oximetria de pulso.

4.3.2. Exame endoscópico

Para os exames endoscópicos foi utilizado um gastroscópio com recurso de magnificação de imagem (Fujinon EG-450 ZW) e canal de trabalho único de 2,8 mm, procedendo-se, inicialmente, ao estudo detalhado do esôfago e estômago. Posteriormente, os pacientes foram medicados com injeção endovenosa de 10 mg de butilbrometo de escopolamina, com objetivo de reduzir o peristaltismo intestinal.

Realizou-se, então, a transposição do piloro, com estudo detalhado do duodeno, observando-se e quantificando-se possíveis aspectos endoscópicos significativos. Após esse estudo inicial, aplicou-se a técnica de imersão em água, para estudo do padrão vilositário duodenal, verificando-se e quantificando-se novamente os aspectos encontrados, de acordo com Cammarota *et al.*⁹² Procedeu-se, então, ao uso do recurso de magnificação de imagem para estudo do padrão vilositário, comparativamente aos achados prévios. Recorreu-se, também, ao recurso de cromoendoscopia digital FICE, associado à magnificação de imagem, no sentido de se avaliar quaisquer outras alterações ou aspectos relevantes, comparativamente àqueles observados com a técnica de magnificação isolada.

A impressão endoscópica inicial e após a aplicação da técnica de imersão em água e magnificação de imagem foram classificadas em três categorias: (a) mucosa normal, na ausência dos marcadores endoscópicos de atrofia e vilosidades preservadas; (b) atrofia

vilositária parcial, na presença de algum marcador endoscópico de atrofia e vilosidades presentes, porém aparentemente mais curtas e largas; e (c) atrofia vilositária total, na presença dos marcadores endoscópicos de atrofia mucosa e vilosidades não identificadas.

4.3.3. Coleta de biópsias

A coleta das biópsias se fez com o uso de pinça com diâmetro de abertura de 7,3 mm (FB 55K1, Olympus), adaptada ao canal de trabalho padrão do endoscópio, com diâmetro de 2,8 mm. Foram obtidos quatro espécimes do duodeno distal (segunda e terceira porções duodenais) e um do duodeno proximal (bulbo duodenal). Os espécimes foram orientados imediatamente sobre papel-filtro, com a superfície de corte para baixo e a superfície livre para cima, utilizando-se para tal, palitos comuns de madeira (FIG. 1). Imediatamente após a orientação dos espécimes, realizou-se estudo a fresco com lupa (estereoscopia) para que o pesquisador se certificasse da correta orientação dos fragmentos e avaliasse possíveis aspectos macroscópicos relevantes. Posteriormente, o material foi fixado em formaldeído a 4 % e encaminhado ao Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG.

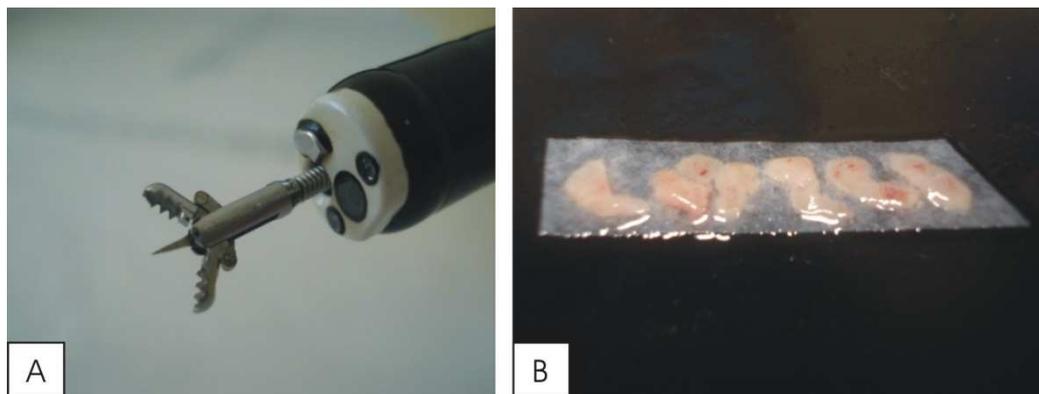


FIGURA 1 - A: Detalhe do gastroscópio com a pinça de biópsia. B: Espécimes orientados sobre papel-filtro antes da fixação (aumento de 1,5 X).

4.3.4. O estudo histológico das biópsias endoscópicas

O processamento das amostras no Laboratório de Anatomia Patológica foi realizado de acordo com o procedimento de rotina do Serviço, por meio da desidratação por sucessivos banhos em álcool etílico, em concentrações crescentes, diafanização em xilol e posterior inclusão em blocos de parafina. Utilizou-se micrótomo rotativo para obtenção de microcortes de três a cinco micrômetros (μm) de espessura, realizando-se o processamento rotineiro de coloração pela HE e a montagem final das lâminas.

Os patologistas participantes da pesquisa inicialmente avaliaram a qualidade das amostras para interpretação histológica por meio de três critérios: (a) qualidade da inclusão do material no bloco de parafina; (b) presença de pelo menos quatro vilosidades contínuas; e (c) alcance de toda a espessura da mucosa, inclusive a *muscularis mucosae*. As lâminas foram analisadas uma a uma pelos três patologistas mascarados que categorizaram os achados histológicos de acordo com dois sistemas de classificação: (a) Classificação de Marsh-Oberhuber;²⁵ e (b) Classificação de Corazza e Villanacci.²⁶ Cada patologista avaliou as amostras de acordo com características histológicas específicas (ANEXO D), visando à posterior comparação dos resultados, inclusive quanto à concordância inter-observadores para cada um dos dois sistemas de classificação.

Com objetivo de uniformização, considerou-se como alterado o número de LIE superior a 20 por 100 enterócitos, dado que contradiz a Classificação de Marsh-Oberhuber, na qual se considera alterado número superior a 40 LIE por 100 enterócitos. Essa divergência será comentada oportunamente em outro tópico deste trabalho.

Os três patologistas, por fim, realizaram a análise conjunta das lâminas com base nos sinais e sintomas e nos achados endoscópicos de cada paciente, com objetivo de alcançar consenso quanto às divergências iniciais. Essa última análise serviu de referência para o diagnóstico da DC e permitiu o estudo, em separado, desse subgrupo de pacientes.

4.3.5. Pós-procedimento

Todos os pacientes foram monitorizados por tempo variável no pós-procedimento para se avaliar qualquer alteração ou complicação associada. A liberação dos pacientes para o domicílio ou leito de internação foi realizada pessoalmente pelo pesquisador, momento em que foi solicitado aos pacientes o preenchimento espontâneo de uma ficha para se quantificar

o grau de satisfação e tolerância ao exame realizado. Para tal, utilizou-se uma escala numérica de intensidade da dor, variando de 1 a 10, sendo o número 1 correspondente a péssima e o número 10, a excelente tolerância e satisfação. Os demais números representaram tolerância e satisfação intermediárias e progressivas (ANEXO E).

4.4. Análise estatística

As informações deste estudo foram armazenadas em bancos de dados desenvolvidos no programa *Microsoft Office Excel 2007* e analisadas com a utilização dos *softwares R*, versão 2.7.1, e *Epi Info*, versão 6.04, ambos de domínio público.

Foi inicialmente realizada análise descritiva das características avaliadas. Os resultados foram obtidos utilizando-se frequências e porcentagens, para cada questão objetiva, e medidas de tendência central (média, mediana) e de dispersão (desvio-padrão), para as questões quantitativas.

Os índices de concordância das interpretações dos três patologistas, para cada um dos dois sistemas de classificação histológica da DC utilizados neste estudo, foram avaliados com base no coeficiente Kappa múltiplo, que pode ser interpretado como o valor médio dos coeficientes de concordância entre os examinadores, dois a dois. O Kappa é uma medida de concordância inter-observadores que mede o grau de concordância além do que seria esperado tão somente pelo acaso. Tem como valor máximo o 1,00, que representa concordância total, e os valores próximos e até abaixo de zero, que indicam nenhuma concordância ou concordância igual à esperada pelo acaso. A força de concordância baseada nos valores Kappa são categorizadas como: (a) pobre, < 0,20; (b) razoável, 0,21-0,40; (c) moderada, 0,41-0,60; (d) boa, 0,61-0,80; e (e) muito boa, 0,81-1,00.

Ao se analisar as biópsias duodenais, foram calculados os coeficientes Kappa e os respectivos intervalos de confiança para as classificações de Marsh-Oberhuber e de Corazza e Villanacci, avaliadas pelos três patologistas. Observou-se concordância significativa (valor-p $\leq 0,05$) entre os patologistas para as duas classificações.

Para os aspectos endoscópicos da mucosa duodenal, correlacionando-os com os resultados do estudo histológico das biópsias endoscópicas, foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo. Foram calculadas também as razões de verossimilhança para um teste positivo e para um teste negativo.

4.5. Aspectos éticos

A realização deste estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG), conforme parecer número ETIC 193/09 (ANEXO A).

5 - RESULTADOS

5.1. Pacientes

A população total do estudo foi de 86 pacientes, seis dos quais excluídos da amostra final em concordância com os critérios de exclusão: (a) dois pacientes com idade inferior a 18 anos (casos 6 e 40); (b) um paciente em período recente pós-transplante de medula óssea e diagnóstico de doença do enxerto *versus* hospedeiro (caso 8); (c) um paciente com diagnóstico prévio de doença de Crohn com acometimento de intestino delgado proximal (caso 10); (d) um paciente com diagnóstico de linfoma gástrico em fase avançada (caso 46); e (e) um paciente com diagnóstico prévio de doença imunoproliferativa do intestino delgado (caso 50).

Após a exclusão dos pacientes listados anteriormente, utilizou-se para análise a amostra final de 80 pacientes, 23 (28,75%) do gênero masculino e 57 (71,25%) do gênero feminino. A média de idade foi de 38,39 anos, com mediana de 34,5 anos, idade mínima de 18 e máxima de 73 anos e desvio-padrão de 14,14. A distribuição dos pacientes incluídos na pesquisa, de acordo com intervalos de faixa etária, está demonstrada na TAB. 1.

TABELA 1

Distribuição dos pacientes por intervalos de faixa etária (n=80)

| Intervalos de faixa etária (anos) | n | % |
|--|----------|----------|
| 18 – 20 | 4 | 5,00 |
| 21 – 30 | 26 | 32,50 |
| 31 – 40 | 22 | 27,50 |
| 41 – 50 | 11 | 13,75 |
| 51 – 60 | 9 | 11,25 |
| 61 – 70 | 6 | 7,50 |
| 71 – 75 | 2 | 2,50 |

Os principais sinais e sintomas relacionados à inclusão dos pacientes no estudo foram: (a) diarreia crônica em 48 (60%) pacientes; (b) queixas dispépticas em 39 (48,75%); (c) anemia por deficiência de ferro em 26 (32,5%); (d) emagrecimento superior a 5% do peso corporal em 14 (17,5%); (e) dermatite herpetiforme em sete (8,75%); (f) história familiar de

1º grau de DC em 11 (13,75%); (g) doenças auto-imunes em 17 (21,25%); e (h) um teste sorológico positivo, no mínimo, para DC em 37 (46,25%) (TAB. 2). Dentre as doenças auto-imunes verificadas em 17 pacientes incluídos no estudo, observou-se a seguinte ocorrência: (a) hipotireoidismo em oito; (b) diabetes melitus insulino-dependente em três; (c) glomerulopatia auto-imune em dois; (d) gastrite atófica auto-imune do tipo A em dois; (e) lúpus eritematoso sistêmico em um; e (f) artrite reumatóide em um.

TABELA 2

Sinais e sintomas relacionados à inclusão dos pacientes no estudo (n = 80)

| Sinais/sintomas | N | % |
|--|----------|----------|
| Diarréia crônica (> 30 dias) | 48 | 60,00 |
| Queixas dispépticas | 39 | 48,75 |
| Anemia por deficiência de ferro | 26 | 32,50 |
| Emagrecimento (> 5% do peso corporal) | 14 | 17,50 |
| Dermatite herpetiforme | 7 | 8,75 |
| História familiar de doença celíaca (1º grau) | 11 | 13,75 |
| Doenças auto-imunes | 17 | 21,25 |
| Um teste sorológico positivo, no mínimo, para DC | 37 | 46,25 |

A pesquisa dos marcadores sorológicos para DC não foi realizada na totalidade dos pacientes. A sorologia por meio do AGA IgA e AGA IgG foi realizada, respectivamente, em 41 (51,25%) e 39 (48,75%) casos. Quanto ao EmA IgA, observou-se a sua disponibilidade em 34 (42,50%) pacientes, enquanto a pesquisa do tTG IgA foi realizada em apenas 22 (27,50%). Assim, torna-se importante ressaltar que, do universo total de 80 pacientes, a pesquisa sorológica para DC por meio de, no mínimo, um teste, foi realizada em 51 (63,75%) casos. A descrição detalhada dos marcadores sorológicos pesquisados nos pacientes incluídos neste estudo está demonstrada na TAB. 3.

TABELA 3

Descrição dos marcadores sorológicos realizados nos pacientes incluídos no estudo (n = 80)

| Marcadores sorológicos | n | % Válida | % Total |
|---|----------|-----------------|----------------|
| Anticorpo anti-gliadina IgA | | | |
| Positivo | 15 | 36,58 | 18,75 |
| Negativo | 21 | 51,22 | 26,25 |
| Indeterminado | 5 | 12,20 | 6,25 |
| Não realizado | 39 | - | 48,75 |
| Anticorpo anti-gliadina IgG | | | |
| Positivo | 20 | 51,28 | 25,00 |
| Negativo | 15 | 38,46 | 18,75 |
| Indeterminado | 4 | 10,26 | 5,00 |
| Não realizado | 41 | - | 51,25 |
| Anticorpo anti-endomísio IgA | | | |
| Positivo | 17 | 50,00 | 21,25 |
| Negativo | 17 | 50,00 | 21,25 |
| Indeterminado | 0 | 0,00 | 0,00 |
| Não realizado | 46 | - | 57,50 |
| Anticorpo anti-tranglutaminase tecidual IgA | | | |
| Positivo | 16 | 72,72 | 20,00 |
| Negativo | 5 | 22,73 | 6,25 |
| Indeterminado | 1 | 4,55 | 1,25 |
| Não realizado | 58 | - | 72,50 |

Todos os pacientes foram submetidos à sedação endovenosa conforme descrito no tópico “Casuística e Método”. Para tal fim, utilizou-se a meperidina na dose média de 0,561 mg/kg (0,311-1,000 mg/kg) e o midazolam na dose média de 0,042 mg/kg (0,023-0,075 mg/kg). O propofol foi aplicado em 70 pacientes, em função de particularidades individuais, na dose média de 1,135 mg/kg (0,188-3,404 mg/kg) - (TAB. 4). Não houve qualquer complicação ou efeito colateral associado ao uso dos analgésicos e sedativos, durante ou após os exames endoscópicos.

TABELA 4

Aspectos relacionados à sedação: meperidina, midazolam e propofol (n = 80)

| Características | N | n* | Média | Mediana | Mínimo | Máximo | DP |
|------------------------|----------|-----------|--------------|----------------|---------------|---------------|-----------|
| Meperidina (mg/kg) | 79 | 1 | 0,561 | 0,550 | 0,311 | 1,000 | 0,111 |
| Midazolam (mg/kg) | 79 | 1 | 0,042 | 0,041 | 0,023 | 0,075 | 0,009 |
| Propofol (mg/kg) | 70 | 10 | 1,135 | 0,984 | 0,188 | 3,404 | 0,625 |

N: número de observações; n*: sem informação; DP: desvio-padrão

5.2. Aspectos endoscópicos

Durante a EGD inicial, analisou-se, em um primeiro momento, apenas a imagem endoscópica padrão, sem os recursos de ganho de detalhes descritos previamente, como a técnica de imersão em água e a magnificação de imagem. Observou-se aspecto de normalidade da mucosa duodenal em 52 (65%) casos; aparente achatamento das vilosidades, sugerindo atrofia vilositária parcial, em 13 (16,25%); e aspecto compatível com atrofia vilositária total em 15 (18,75%).

Após a utilização da técnica de imersão em água e a magnificação de imagem, quatro pacientes, inicialmente categorizados como portadores de mucosa duodenal de aspecto normal, foram reconsiderados como portadores de atrofia vilositária parcial. Assim, a distribuição final dos pacientes, de acordo com o aspecto endoscópico da mucosa duodenal foi: (a) mucosa de aspecto normal em 48 (60%) casos; (b) aspecto sugestivo de atrofia vilositária parcial em 17 (21,25%); e (c) aspecto compatível com atrofia vilositária total em 15 (18,75%) (TAB. 5). Portanto, o número total de pacientes com aspecto endoscópico compatível com atrofia vilositária, seja parcial ou total, correspondeu a 32 (40%). A análise mais detalhada dos quatro casos inicialmente considerados como normais à EGD e reclassificados como com atrofia parcial, após associação das técnicas de imersão e magnificação de imagem, evidenciou três casos com histologia normal (casos 43, 58 e 64) e apenas um com hipotrofia discreta (caso 53), o que não demonstrou impacto significativo na avaliação endoscópica, comparativamente à EGD *standard*. Por sua vez, o uso da tecnologia FICE associada à técnica de magnificação, apesar de possibilitar imagens interessantes e detalhadas, quanto ao aspecto do padrão vilositário da mucosa duodenal, não proporcionou nenhuma mudança na impressão endoscópica inicialmente obtida por meio das técnicas de imersão e magnificação de imagem.

TABELA 5

Impressão diagnóstica baseada no exame endoscópico. Esofagogastroduodenoscopia isolada e associada às técnicas de imersão em água e magnificação de imagem (n = 80)

| Características | Frequência | | | | | |
|------------------------|------------|-------|-----------------|-------|---------------|-------|
| | Normal | | Atrofia parcial | | Atrofia total | |
| | n | % | N | % | N | % |
| EGD isolada | 52 | 65,00 | 13 | 16,25 | 15 | 18,75 |
| Imersão + magnificação | 48 | 60,00 | 17 | 21,25 | 15 | 18,75 |

A análise isolada do subgrupo de 32 pacientes com sinais de atrofia vilositária à EGD demonstrou a presença dos seguintes achados endoscópicos duodenais, descritos em ordem decrescente de frequência: (a) maior evidência do padrão vascular submucoso em 24 (75%) casos; (b) redução do pregueamento mucoso em 24 (75%); (c) pregas duodenais escalonadas (*scalloping of folds*) em 18 (56,25%); (d) nodularidade difusa da mucosa ou padrão em mosaico em 13 (40,62%); e (e) fissuras mucosas em 12 (37,5%) (FIG. 2, 3, 4 e 5) - (TAB. 6).

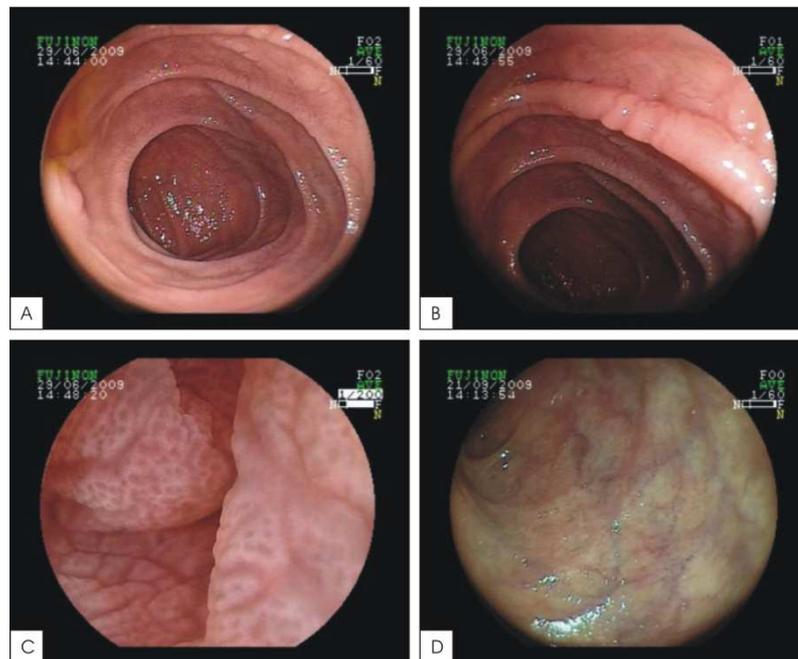


FIGURA 2 - A: Redução do pregueamento mucoso, fissuras mucosas; B: Aparência nodular das pregas (pregas escalonadas); C: Atrofia vilositária total após uso das técnicas de imersão e magnificação; D: Redução do pregueamento, maior evidência do padrão vascular submucoso.

(A, B e C - Caso 21; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 3c e Corazza e Villanacci Grau B2)

(D - Caso 37; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 3b e Corazza e Villanacci Grau B1)

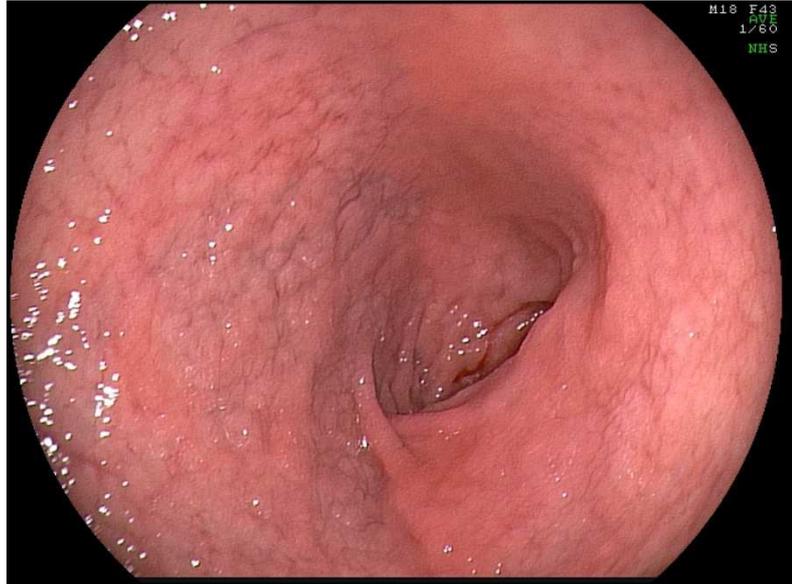


FIGURA 3 - Bulbo duodenal. Nodularidade mucosa, padrão em mosaico.
(Caso 76; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 3b e Corazza e Villanacci Grau B1)

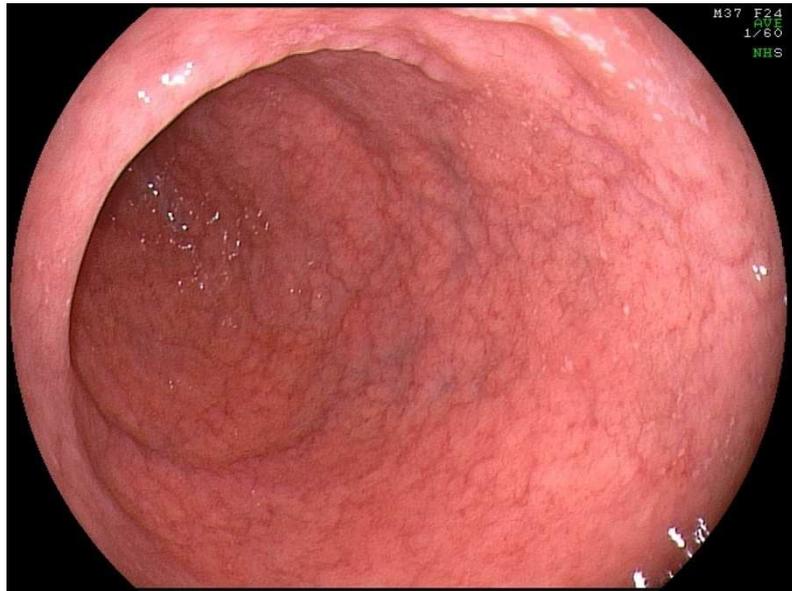


FIGURA 4 - Segunda porção duodenal. Redução do pregueamento mucoso, maior evidência do padrão vascular submucoso, nodularidade discreta.

(Caso 82; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 3c e Corazza e Villanacci Grau B2)



FIGURA 5 - Segunda porção duodenal, técnica de imersão. Fissuras mucosas, pregas escalonadas (*scalloping of folds*).

(Caso 84; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 3c e Corazza e Villanacci Grau B2)

TABELA 6

Aspectos endoscópicos sugestivos de atrofia vilositária duodenal (n = 32)

| Aspecto endoscópico | n | % |
|---|----|-------|
| Maior evidência do padrão vascular submucoso | 24 | 75,00 |
| Redução do pregueamento mucoso | 24 | 75,00 |
| Pregas escalonadas (<i>scalloping of folds</i>) | 18 | 56,25 |
| Nodularidade mucosa (padrão em mosaico) | 13 | 40,62 |
| Fissuras mucosas | 12 | 37,50 |

A análise em separado dos casos sugestivos de atrofia vilositária parcial detectados pelo exame endoscópico (n = 17) revelou os seguintes aspectos: (a) maior evidência do padrão vascular submucoso em 10 (58,82%) casos; (b) redução do pregueamento mucoso em nove (52,94%); (c) pregas duodenais escalonadas em quatro (23,53%); (d) nodularidade difusa da mucosa ou padrão em mosaico em 13 (76,47%); e (e) fissuras mucosas em nenhum (0%). Os exames compatíveis com atrofia vilositária total (n = 15) evidenciaram a seguinte distribuição quanto aos aspectos endoscópicos: (a) maior evidência do padrão vascular submucoso em 14 (93,33%) casos; (b) redução do pregueamento mucoso em 15 (100%); (c) pregas duodenais escalonadas em 14 (93,33%); (d) nodularidade difusa da mucosa ou padrão em mosaico em 11 (73,33%); e (e) fissuras mucosas em 12 (80%). Em um caso observaram-

se nitidamente áreas de atrofia parcial intercaladas com áreas de atrofia total, caracterizando o padrão de acometimento irregular e salteado da mucosa, denominado *patchy villous atrophy* (FIG. 6).



FIGURA 6 - Segunda porção duodenal. Áreas de atrofia vilositária total intercaladas com áreas de atrofia parcial (*patchy villous atrophy*).

(Caso 71; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 3b e Corazza e Villanacci Grau B1)

5.3. Tolerância ao exame endoscópico

A avaliação do grau de tolerância e satisfação ao exame endoscópico foi realizada com a utilização de uma escala numérica representativa da intensidade da dor, variando de 1 a 10, sendo o número 1 associado a péssima e o número 10 a excelente tolerância e satisfação. Do total de 80 pacientes incluídos no estudo, dois não realizaram a avaliação dessa variável: (a) um paciente foi sedado por anestesiológista em função de procedimento em conjunto de colonoscopia (caso 43); e (b) um paciente, por apresentar importante déficit cognitivo, era incapaz de fazer tal julgamento (caso 63). Dentre os 78 pacientes avaliados, os valores ficaram entre 8 e 10, com média de 9,808, o que demonstrou a excelente tolerância ao exame endoscópico com biópsias, observada neste estudo.

5.4. Aspectos histológicos

Ao se analisar os critérios levados em conta na avaliação da qualidade das amostras para interpretação histológica, as únicas ressalvas foram o relato de inclusão inadequada do material nos blocos de parafina em um e três casos pelos patologistas 1 e 2, respectivamente, e a não identificação da camada *muscularis mucosae* em dois, um e dois casos pelos patologistas 1, 2 e 3, respectivamente. No entanto, todos confirmaram a adequação das lâminas para interpretação histológica de qualidade, na totalidade dos casos (TAB. 7).

TABELA 7

Critérios utilizados pelos patologistas para caracterizar a qualidade das amostras para interpretação histológica (n = 80)

| Características | Frequência | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|
| | Patologista 1 | | Patologista 2 | | Patologista 3 | |
| | n | % | n | % | N | % |
| Inclusão adequada | | | | | | |
| Sim | 79 | 98,8 | 76 | 96,2 | 80 | 100,0 |
| Não | 1 | 1,2 | 3 | 3,8 | 0 | 0,0 |
| Sem informação | 0 | - | 1 | - | 0 | - |
| Presença de pelo menos 4 vilosidades | | | | | | |
| Sim | 80 | 100,0 | 79 | 100,0 | 80 | 100,0 |
| Não | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Sem informação | 0 | - | 1 | - | 0 | - |
| Presença de muscular mucosa | | | | | | |
| Sim | 78 | 97,5 | 78 | 98,7 | 78 | 97,5 |
| Não | 2 | 2,5 | 1 | 1,3 | 2 | 2,5 |
| Sem informação | 0 | - | 1 | - | 0 | - |

A análise morfológica das biópsias duodenais foi realizada, de modo independente, pelos três patologistas participantes da pesquisa, de acordo com algumas características histológicas específicas, definidas durante reuniões de consenso, como fundamentais para o diagnóstico e classificação da DC, tais como: (a) relação vilosidade/cripta; (b) trofismo das vilosidades; (c) quantificação dos LIE; (d) aumento da celularidade da lâmina própria; (e) tipos celulares predominantes; e (f) padrão morfológico dos enterócitos (TAB. 8).

TABELA 8

Características histológicas das biópsias duodenais avaliadas pelos patologistas (n = 80)

| Aspectos histológicos | Frequência | | | | | |
|------------------------------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | Patologista 1 | | Patologista 2 | | Patologista 3 | |
| | n | % | n | % | N | % |
| Relação vilosidade: cripta | | | | | | |
| 3:1 | 5 | 6,2 | 0 | 0,0 | 4 | 5,0 |
| 2:1 | 25 | 31,2 | 38 | 52,8 | 37 | 46,2 |
| 1:1 | 35 | 43,8 | 12 | 16,7 | 21 | 26,3 |
| <1 | 15 | 18,8 | 22 | 30,5 | 18 | 22,5 |
| Sem informação | 0 | - | 8 | - | 0 | - |
| Trofismo de vilosidades | | | | | | |
| Normal | 27 | 33,8 | 42 | 52,5 | 33 | 41,3 |
| Hipotrofia discreta | 28 | 35,0 | 14 | 17,5 | 17 | 21,3 |
| Hipotrofia acentuada | 12 | 15,0 | 4 | 5,0 | 14 | 17,4 |
| Atrofia total | 13 | 16,2 | 20 | 25,0 | 16 | 20,0 |
| Linfócitos intra-epiteliais | | | | | | |
| < 20% | 20 | 25,0 | 36 | 45,0 | 33 | 41,3 |
| Entre 20 e 30% | 41 | 51,3 | 13 | 16,3 | 22 | 27,5 |
| > 30% | 19 | 23,7 | 31 | 38,7 | 25 | 31,2 |
| Aumento celularidade da lâmina | | | | | | |
| Ausente | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 9 | 11,3 |
| Leve | 33 | 41,2 | 25 | 32,1 | 33 | 41,3 |
| Moderado | 36 | 45,0 | 17 | 21,8 | 22 | 27,4 |
| Acentuado | 11 | 13,8 | 36 | 46,1 | 16 | 20,0 |
| Tipo celular predominante | | | | | | |
| Linfócitos | 16 | 20,0 | 79 | 100 | 28 | 39,4 |
| Plasmócitos | 63 | 78,7 | 0 | 0,0 | 43 | 60,6 |
| Eosinófilos | 1 | 1,3 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Neutrófilos | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Não se aplica | 0 | - | 0 | - | 9 | 0,0 |
| Sem informação | 0 | - | 1 | - | 0 | - |
| Segundo tipo celular predominante | | | | | | |
| Linfócitos | 62 | 77,5 | 1 | 1,3 | 40 | 50,0 |
| Plasmócitos | 17 | 21,3 | 78 | 98,7 | 25 | 31,3 |
| Eosinófilos | 1 | 1,2 | 0 | 0,0 | 3 | 3,7 |
| Neutrófilos | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 1,2 |
| Não se aplica | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 11 | 13,8 |
| Sem informação | 0 | - | 1 | - | 0 | - |
| Padrão morfológico dos enterócitos | | | | | | |
| Colunar | 58 | 72,5 | 53 | 66,3 | 63 | 78,7 |
| Cuboidal | 22 | 27,5 | 27 | 33,7 | 17 | 21,3 |

Os patologistas, a partir de então, individualmente, categorizaram os achados histológicos de acordo com os sistemas de classificação de Marsh-Oberhuber²⁵ e de Corazza e Villanacci²⁶ (TAB. 9) - (FIG. 7, 8, 9, 10, 11 e 12).

TABELA 9

Distribuição das classificações histológicas, realizadas por três patologistas, de acordo com os sistemas de Classificação de Marsh-Oberhuber e de Corazza e Villanacci (n = 80)

| Características | Frequência | | | | | |
|---------------------------------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | Patologista 1 | | Patologista 2 | | Patologista 3 | |
| | n | % | n | % | N | % |
| Classificação de Marsh-Oberhuber | | | | | | |
| 0 | 20 | 25,0 | 34 | 42,5 | 33 | 41,3 |
| 1 | 12 | 15,0 | 13 | 16,3 | 7 | 8,7 |
| 2 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| 3a | 21 | 26,3 | 6 | 7,5 | 11 | 13,7 |
| 3b | 13 | 16,3 | 10 | 12,5 | 13 | 16,3 |
| 3c | 14 | 17,4 | 17 | 21,2 | 16 | 20,0 |
| 4 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Classificação de Corazza e Villanacci | | | | | | |
| Normal | 20 | 25,0 | 34 | 42,5 | 33 | 41,2 |
| A | 12 | 15,0 | 13 | 16,3 | 7 | 8,8 |
| B1 | 34 | 42,5 | 16 | 20,0 | 24 | 30,0 |
| B2 | 14 | 17,5 | 17 | 21,2 | 16 | 20,0 |

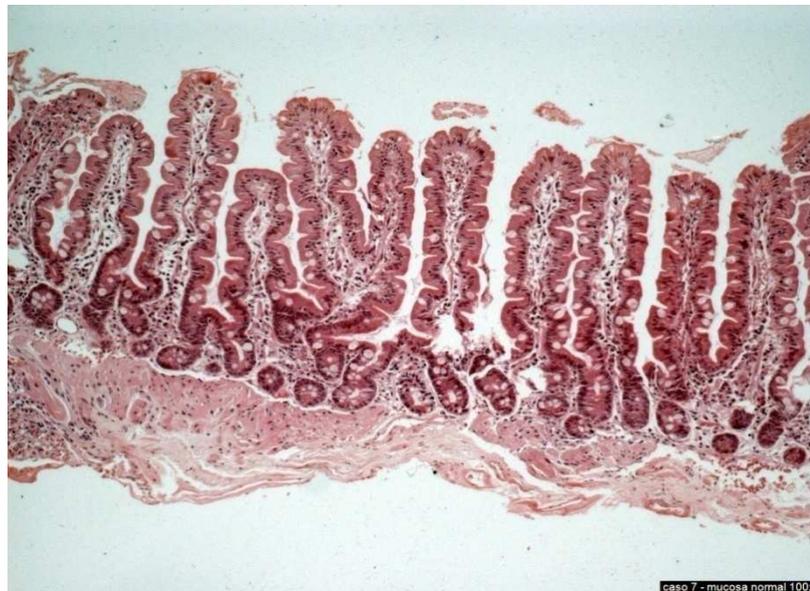


FIGURA 7 - Segunda porção duodenal. Mucosa de aspecto normal com relação vilosidade:cripta preservada e ausência de linfocitose intra-epitelial. Coloração HE, 100 X.

(Caso 7; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 0 e Corazza e Villanacci normal)



FIGURA 8 - Detalhe em maior aumento do caso anterior. Vilosidades normais, sem linfocitose intra-epitelial. Coloração HE, 400 X.

(Caso 7; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 0 e Corazza e Villanacci normal)

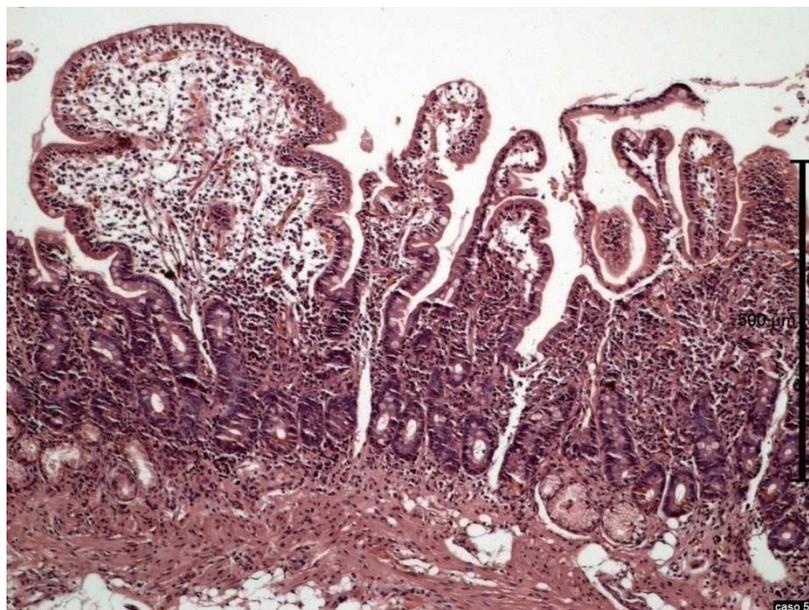


FIGURA 9 - Alcance de toda a espessura da mucosa, inclusive a *muscularis mucosae*. Redução da relação vilosidade:cripta, hipotrofia vilositária discreta, hiperplasia de criptas e aumento do número de LIE. Padrão destrutivo com atrofia parcial. Coloração HE, 100 X.

(Caso 55; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 3a e Corazza e Villanacci B1)

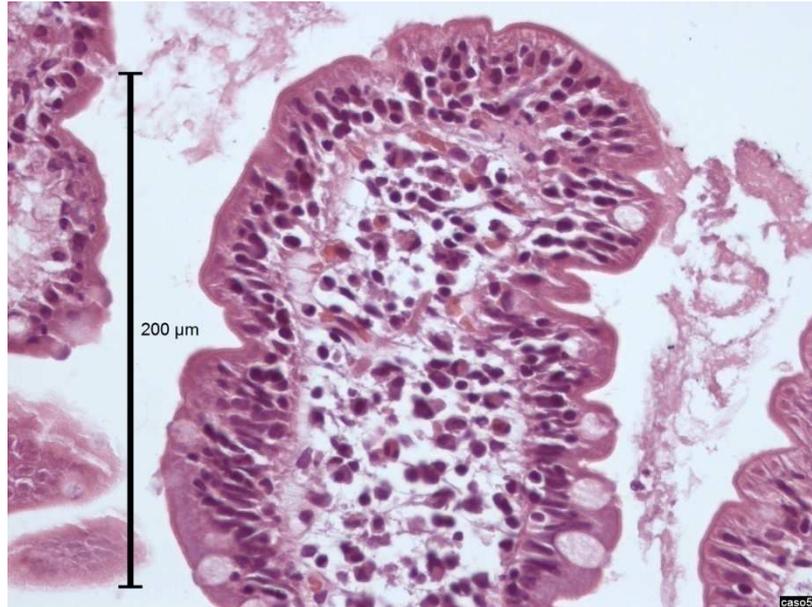


FIGURA 10 - Detalhe em maior aumento do caso anterior evidenciando infiltrado inflamatório e aumento do número de LIE. Coloração HE, 400 X.
(Caso 55; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 3a e Corazza e Villanacci B1)

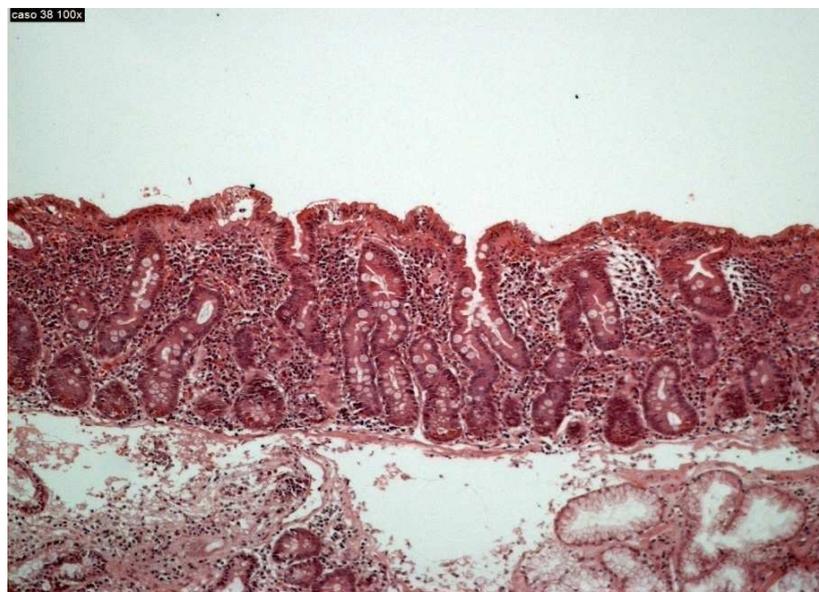


FIGURA 11 - Alcance de toda a espessura da mucosa, inclusive a *muscularis mucosae*. Inversão da relação vilosidade:cripta, atrofia vilositária total, hiperplasia de criptas e aumento do número de LIE. Padrão destrutivo com atrofia total (mucosa plana). Coloração HE, 100 X.
(Caso 38; Classificação de Marsh-Oberhuber Tipo 3c e Corazza e Villanacci B2)

Ao se analisar as biópsias duodenais, foram calculados os coeficientes Kappa e os respectivos intervalos de confiança para as classificações de Marsh-Oberhuber e de Corazza e Villanacci, avaliadas pelos três patologistas. Observou-se concordância significativa (valor-p $\leq 0,05$) entre os patologistas para as duas classificações.

Para a classificação de Marsh-Oberhuber, o coeficiente Kappa calculado foi 0,46, indicando concordância moderada entre os três patologistas, e com 95% de confiança, resultado entre 0,39 e 0,53. Calculou-se também o coeficiente Kappa entre os patologistas dois a dois (TAB. 10).

TABELA 10

Concordância entre os patologistas conforme a Classificação de Marsh-Oberhuber

| Características | Patologista 1 | | | | | Valor-p | Kappa | IC95%* | |
|----------------------|---------------|----|----|----|----|---------|--------|--------|-------------|
| | 0 | 1 | 3a | 3b | 3c | | | | |
| Patologista 2 | 0 | 20 | 2 | 11 | 1 | 0 | <0,001 | 0,62 | 0,52 a 0,73 |
| | 1 | 0 | 9 | 3 | 1 | 0 | | | |
| | 3a | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | | | |
| | 3b | 0 | 0 | 2 | 8 | 0 | | | |
| | 3c | 0 | 0 | 0 | 3 | 14 | | | |
| Patologista 3 | 0 | 17 | 3 | 11 | 2 | 0 | <0,001 | 0,27 | 0,16 a 0,38 |
| | 1 | 0 | 4 | 3 | 0 | 0 | | | |
| | 3a | 3 | 4 | 1 | 3 | 0 | | | |
| | 3b | 0 | 1 | 4 | 3 | 5 | | | |
| | 3c | 0 | 0 | 2 | 5 | 9 | | | |
| | Patologista 2 | | | | | Valor-p | Kappa | IC95%* | |
| | 0 | 1 | 3a | 3b | 3c | | | | |
| Patologista 3 | 0 | 28 | 4 | 1 | 0 | 0 | <0,001 | 0,51 | 0,39 a 0,63 |
| | 1 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | 3a | 3 | 3 | 2 | 3 | 0 | | | |
| | 3b | 1 | 1 | 2 | 4 | 5 | | | |
| | 3c | 0 | 0 | 1 | 3 | 12 | | | |

*IC: Intervalo de confiança

A concordância inter-observadores, incluindo os três patologistas, em relação a cada uma das categorias desse sistema de classificação, se mostrou razoável para o Tipo 3b (Kappa de 0,314), moderada para o Tipo 1 (Kappa de 0,495), e boa para os Tipos normal e 3c (Kappa de 0,603 e 0,683, respectivamente). Para o Tipo 3a, não se observou significância estatística (valor-p = 0,337) (TAB. 11).

TABELA 11

Concordância entre os três patologistas de acordo com as categorias da Classificação de Marsh-Oberhuber

| Tipo | Kappa | IC*95% | Valor-p |
|-------------|--------------|---------------|----------------|
| Normal | 0,603 | 0,48 a 0,73 | <0,001 |
| 1 | 0,495 | 0,37 a 0,62 | <0,001 |
| 2 | --- | --- | --- |
| 3a | 0,062 | 0,00 a 0,19 | 0,337 |
| 3b | 0,314 | 0,19 a 0,44 | <0,001 |
| 3c | 0,683 | 0,56 a 0,81 | <0,001 |
| 4 | --- | --- | --- |

*IC: Intervalo de confiança

Para a classificação de Corazza e Villanacci, o coeficiente Kappa foi 0,51, indicando concordância moderada entre os três patologistas, podendo variar entre 0,42 e 0,59, com 95% de confiança. Esse índice foi levemente superior ao encontrado para a Classificação de Marsh-Oberhuber, que evidenciou valor de 0,46. O cálculo dos coeficientes Kappa para esse sistema de classificação, entre os patologistas dois a dois, foi também realizado (TAB. 12).

TABELA 12

Concordância entre patologistas conforme a Classificação de Corazza e Villanacci

| Características | Patologista 1 | | | | Valor-p | Kappa | IC95%* | |
|------------------------|----------------------|----------|-----------|-----------|----------------|--------------|---------------|-------------|
| | Normal | A | B1 | B2 | | | | |
| Patologista 2 | Normal | 20 | 2 | 12 | 0 | <0,001 | 0,63 | 0,51 a 0,75 |
| | A | 0 | 9 | 4 | 0 | | | |
| | B1 | 0 | 1 | 15 | 0 | | | |
| | B2 | 0 | 0 | 3 | 14 | | | |
| Patologista 3 | Normal | 17 | 3 | 13 | 0 | <0,001 | 0,32 | 0,19 a 0,45 |
| | A | 0 | 4 | 3 | 0 | | | |
| | B1 | 3 | 5 | 11 | 5 | | | |
| | B2 | 0 | 0 | 7 | 9 | | | |
| | Patologista 2 | | | | Valor-p | Kappa | IC95%* | |
| | Normal | A | B1 | B2 | | | | |
| Patologista 3 | Normal | 28 | 4 | 1 | 0 | <0,001 | 0,58 | 0,45 a 0,71 |
| | A | 2 | 5 | 0 | 0 | | | |
| | B1 | 4 | 4 | 11 | 5 | | | |
| | B2 | 0 | 0 | 4 | 12 | | | |

*IC: Intervalo de confiança

A estratificação dos níveis de concordância, entre os três patologistas, de acordo com as categorias da Classificação de Corazza e Villanacci, também evidenciou melhores resultados no subgrupo de pacientes com atrofia vilositária total (Grau B2) e exame normal, com coeficientes Kappa de 0,683 e 0,603, respectivamente. A concordância foi razoável em relação ao Grau B1 (Kappa de 0,277) e moderada para o Grau A (Kappa de 0,495) (TAB. 13).

TABELA 13

Concordância entre os três patologistas de acordo com as categorias da Classificação de Corazza e Villanacci

| Grau | Kappa | IC*95% | Valor-p |
|-------------|--------------|---------------|----------------|
| Normal | 0,603 | 0,48 a 0,73 | <0,001 |
| A | 0,495 | 0,37 a 0,62 | <0,001 |
| B1 | 0,277 | 0,15 a 0,40 | <0,001 |
| B2 | 0,683 | 0,56 a 0,81 | <0,001 |

*IC: Intervalo de confiança

5.5. Aspecto endoscópico *versus* diagnóstico histológico

Após a análise histológica do material obtido por meio das biópsias endoscópicas, avaliadas separadamente pelos três patologistas participantes do estudo, esses especialistas realizaram várias reuniões a fim de discutir as eventuais divergências e estabelecer um consenso diagnóstico para cada um dos exames analisados. Ao final desse processo, foram considerados, após análise dos dados clínicos e laboratoriais, em concordância com a histologia, 46 casos de DC, ou seja, prevalência de 57,5% na amostra estudada. Nesse subgrupo de pacientes, 12 (26,09%) eram do gênero masculino e 34 (73,91%) do gênero feminino. A média de idade foi de 37,45 anos, com mediana de 34,5 anos, idade mínima de 19 e máxima de 66 anos e desvio-padrão de 12,88. A seguir, pôde-se observar a distribuição dos sinais e sintomas apresentados por esse mesmo subgrupo de pacientes, com diagnóstico histológico compatível com DC (TAB. 14).

TABELA 14

Distribuição dos sinais e sintomas nos pacientes com histologia compatível com DC (n = 46)

| Sinais/sintomas | n | % |
|---|----------|----------|
| Diarréia crônica (> 30 dias) | 27 | 58,69 |
| Queixas dispépticas | 25 | 54,34 |
| Anemia por deficiência de ferro | 16 | 34,78 |
| Emagrecimento (> 5% do peso corporal) | 6 | 13,04 |
| Dermatite herpetiforme | 5 | 10,86 |
| Doenças auto-imunes | 9 | 19,56 |
| História familiar de doença celíaca (1º grau) | 7 | 15,21 |

Os testes sorológicos para o diagnóstico da DC não foram solicitados sistematicamente em todos os pacientes envolvidos na pesquisa. Para avaliar a correlação desses testes com o diagnóstico da DC, realizou-se a análise dos dados no subgrupo com histologia compatível com DC (TAB. 15).

TABELA 15

Marcadores sorológicos nos pacientes com histologia compatível com DC (n = 46)

| Marcadores | n | % |
|---|----------|----------|
| Marcador sorológico positivo (um no mínimo) | 31 | 67,39 |
| Sorologia negativa | 5 | 10,86 |
| Sorologia não realizada | 10 | 21,73 |

A especificação dos testes realizados nos cinco pacientes com diagnóstico histológico compatível com DC e sorologia negativa está descrita a seguir e será comentada oportunamente no tópico “Discussão”: (a) caso 33 - AGA IgA e IgG e EmA IgA negativos; (b) caso 35 - EmA IgA e tTG IgA negativos; (c) caso 43 - AGA IgA e IgG e Ema IgA negativos; (d) caso 51 - AGA IgA e IgG negativos; e (e) caso 53 - AGA IgA e IgG negativos. Os demais testes não foram realizados. Por outro lado, seis pacientes sem diagnóstico de DC com base na histologia apresentavam, pelo menos, um teste sorológico positivo, no momento da avaliação inicial: (a) caso 14 - AGA IgG positivo; (b) caso 16 - AGA IgA positivo; (c) caso 58 - AGA IgG positivo; (d) caso 68 - AGA IgG positivo; (e) caso 79 - AGA IgA e IgG positivos; e (f) caso 80 - AGA IgG positivo.

Como relatado previamente, após o exame endoscópico inicial, aspecto de normalidade da mucosa duodenal foi observado em 48 casos, aspectos endoscópicos sugestivos de atrofia vilositária parcial, em 17, e de atrofia total, em 15. A análise isolada de cada um desses subgrupos permitiu observar que: (a) entre os 48 exames considerados normais, por meio da avaliação endoscópica, 30 apresentaram histologia normal, 10 caracterizaram o tipo infiltrativo (sem sinais de atrofia vilositária) e oito apresentaram quadro histológico de atrofia vilositária parcial, não identificada previamente por meio de exame endoscópico; (b) entre os 17 exames que revelaram atrofia vilositária parcial após avaliação endoscópica, quatro apresentaram histologia normal e dois, o tipo infiltrativo, sem atrofia vilositária, enquanto cinco casos foram classificados como atrofia vilositária parcial e seis como atrofia total; e (c) entre os 15 pacientes com aspecto endoscópico de atrofia vilositária total, a histologia demonstrou atrofia parcial em quatro e atrofia total em 11 (TAB. 16).

TABELA 16

Interface entre os aspectos endoscópicos e a histologia da mucosa duodenal (n = 80)

| | | H I S T O L O G I A | | | | |
|----------|------------------------|----------------------------|---------------------|----------------|----------------|--------------|
| E | | Normal | Padrão | Atrofia | Atrofia | TOTAL |
| N | | | infiltrativo | parcial | total | |
| D | Normal | 30 | 10 | 08 | --- | 48 |
| O | | | | | | |
| S | Atrofia parcial | 04 | 02 | 05 | 06 | 17 |
| C | | | | | | |
| O | Atrofia total | --- | --- | 04 | 11 | 15 |
| P | | | | | | |
| I | | | | | | |
| A | TOTAL | 34 | 12 | 17 | 17 | 80 |

Importa ressaltar que, na amostra estudada, nenhum caso com aspecto endoscópico de normalidade da mucosa duodenal foi classificado, após estudo histológico, como atrofia vilositária total. De modo similar, nenhum dos exames inicialmente classificados pela endoscopia como compatíveis com atrofia vilositária total apresentou vilosidades preservadas à histologia, que demonstrou atrofia parcial em quatro casos e total em 11. Houve certa limitação referente aos 17 pacientes classificados inicialmente, com base nos dados da EGD,

como portadores de atrofia vilositária parcial, seis dos quais apresentavam vilosidades preservadas ao estudo histológico (quatro normais e dois com padrão infiltrativo). Entre os 11 restantes, cinco realmente apresentavam atrofia vilositária parcial e seis, histologia compatível com atrofia total.

A análise dos marcadores endoscópicos da DC, quanto à presença de atrofia vilositária duodenal, apresentou sensibilidade de 76,47%, especificidade de 86,95%, valor preditivo positivo de 81,25% e valor preditivo negativo de 83,33%. A análise desses marcadores quanto ao diagnóstico histológico compatível com DC, evidenciou sensibilidade de 60,86%, especificidade de 88,23%, valor preditivo positivo de 87,5%, valor preditivo negativo de 62,5%, razão de verossimilhança positiva de 5,16 e razão de verossimilhança negativa de 0,44 (TAB. 17 e 18).

TABELA 17

Sensibilidade e especificidade da EGD no diagnóstico da DC

| | | Histologia | | Total | Sensibilidade | Especificidade |
|------------|----------|------------|----------|-------|---------------|----------------|
| | | Positivo | Negativo | | | |
| Endoscopia | Positivo | 28 | 4 | 32 | 60,86% | 88,23% |
| | Negativo | 18 | 30 | 48 | | |

TABELA 18

Valores preditivos positivo e negativo e razões de verossimilhança positiva e negativa da EGD no diagnóstico da DC

| | | Histologia | | Total | VPP | VPN | RV+ | RV- |
|------------|----------|------------|----------|-------|------|------|------|------|
| | | Positivo | Negativo | | | | | |
| Endoscopia | Positivo | 28 | 4 | 32 | 87,5 | 62,5 | 5,16 | 0,44 |
| | Negativo | 18 | 30 | 48 | | | | |

VPP: Valor preditivo positivo; VPV: valor preditivo negativo; RV: Razão de verossimilhança

6 - DISCUSSÃO

A DC atualmente é reconhecida como afecção auto-imune de prevalência expressiva na população geral, que pode se manifestar em qualquer idade e com apresentação clínica extremamente variável. Nesse sentido, o diagnóstico torna-se desafiador em virtude do grande número de pacientes com DC que apresentam sintomas gastrointestinais inespecíficos, extra-intestinais ou, até mesmo, mostram-se completamente assintomáticos.¹⁵

Os pacientes incluídos no estudo e submetidos ao exame de EGD com biópsias duodenais, com suspeita clínica e/ou laboratorial de DC, apresentaram sinais e sintomas muito variáveis. Esse resultado mostrou-se em concordância com a literatura médica, uma vez que, atualmente, poucos pacientes manifestam a forma clássica da doença, caracterizada por diarreia e emagrecimento, associados à má-absorção intestinal. Menos de um terço dos pacientes apresenta diarreia crônica e observa-se evidente aumento da prevalência da doença na sua forma atípica.³⁵

Manifestações extra-intestinais da DC, muitas vezes de apresentação isolada, mostram-se cada vez mais frequentes, destacando-se a dermatite herpetiforme, a deficiência de ferro, a osteoporose, os abortos recorrentes, a infertilidade, a ataxia e a neuropatia periférica.³⁶ Sintomas dispépticos inespecíficos também são comuns e foram observados em mais de 20% dos homens e 40% das mulheres com DC.³⁷

Ao se analisar isoladamente o grupo de 46 pacientes, com diagnóstico histológico compatível com DC, os sinais e sintomas mais prevalentes foram a diarreia crônica, as manifestações dispépticas e a anemia ferropriva. Nesse mesmo subgrupo, houve cinco pacientes com testes sorológicos negativos. Possíveis explicações para esse fato poderiam ser: (a) a baixa sensibilidade da AGA como marcador sorológico para a DC, principalmente na população adulta; (b) a falta de padronização e possível falha operador-dependente nos três casos com EmA IGA negativos, uma vez que a técnica de realização desse teste é a imunofluorescência indireta; e (c) a não pesquisa rotineira de deficiência primária de IgA, fato notadamente importante, principalmente no caso isolado de tTG IgA negativo. A deficiência de IgA se caracteriza como a mais frequente entre todas as imunodeficiências primárias, com prevalência variável, de acordo com o perfil étnico de cada população, estando associada a várias afecções auto-imunes, inclusive a DC.¹⁰¹ Em um dos pacientes (caso 51), a deficiência primária de IgA foi pesquisada e efetivamente diagnosticada. Por outro lado, seis pacientes apresentaram sorologia positiva, sem confirmação histológica de DC. Em todos esses casos, o teste sorológico que se mostrou positivo foi o AGA nas suas frações IgA e IgG. Como já

referido, esse é um marcador sorológico de baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DC em adultos, sendo que resultados falso-positivos podem ocorrer. Além disso, três desses pacientes (casos 14, 58 e 80) foram pesquisados para EmA IGA e tTG IgA, obtendo-se resultados negativos. Assim, na amostra estudada, não se observou nenhum paciente EmA IgA ou tTG IgA positivos, com histologia normal.

Em função da grande variabilidade quanto às manifestações clínicas e alterações laboratoriais associadas à DC, torna-se fundamental a procura ativa pelo diagnóstico, como proposto por Green e Cellier.³⁸ Esses autores sugeriram realizar-se biópsias duodenais endoscópicas em todos os pacientes com testes sorológicos positivos para DC, e também naqueles com diarreia crônica, deficiência de ferro ou perda de peso, independentemente da aplicação dos testes sorológicos. Como mencionado anteriormente, recente *guideline* publicado pelo Instituto Nacional de Excelência Clínica do Reino Unido recomendou oferecer ou considerar os testes sorológicos para DC em amplo e variável espectro de situações clínicas.⁸ (QUADROS 1 e 2; página 24)

Atualmente, muitos trabalhos científicos insistem na importância do aspecto endoscópico da mucosa duodenal na pesquisa da DC, como pilar fundamental para o diagnóstico, em associação à clínica, aos exames laboratoriais e ao estudo histológico das biópsias duodenais. As principais alterações mucosas reconhecidas como marcadores endoscópicos da DC, compreendem: (a) redução ou ausência de pregas duodenais; (b) pregas escalonadas, ou seja, aparência nodular das pregas duodenais; (c) evidência do padrão vascular da submucosa; (d) padrão em mosaico, ou seja, aparência micronodular ou de *cobblestone* da superfície mucosa e; (e) fissuras, sulcos ou ranhuras mucosas.^{75,76} Em recente trabalho de revisão, as taxas descritas de sensibilidade e especificidade dos marcadores endoscópicos para o diagnóstico da DC variaram, respectivamente, entre 6% e 94% e 83% e 100%.⁷⁵

No presente estudo, todos esses achados endoscópicos foram observados, com destaque para a maior evidência do padrão vascular submucoso e a redução ou ausência do pregueamento mucoso. As taxas encontradas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos marcadores endoscópicos para o diagnóstico da DC foram, respectivamente, de 60,86%, 88,23%, 87,5% e 62,5%. A sensibilidade, apenas moderada, evidenciou que número expressivo dos indivíduos acometidos não apresentou alterações mucosas evidenciadas ao exame endoscópico. Por outro lado, a maior especificidade do teste demonstrou a proporção dos indivíduos sem DC, que não apresentaram alterações endoscópicas. O valor preditivo positivo mais alto demonstrou a

probabilidade de um paciente ter DC na presença dos marcadores endoscópicos e o valor preditivo negativo, mais baixo, demonstrou menor probabilidade de não se ter DC, na ausência de alterações endoscópicas da mucosa duodenal. As razões de verossimilhança positiva e negativa da EGD para o diagnóstico da DC também foram calculadas, encontrando-se os valores de 5,16 e 0,44, respectivamente. De certo modo arbitrário, os valores de razão de verossimilhança positiva ≥ 10 e negativa $\leq 0,10$, podem ser considerados como indicação de um teste de elevado valor diagnóstico. No presente estudo, os valores encontrados não preencheram esses requisitos e, portanto, indicaram baixo valor diagnóstico da EGD isolada na DC.

Algumas considerações merecem destaque para explicar a ausência dos marcadores endoscópicos em pacientes com DC: (a) casos de DC sem atrofia vilositária, ou seja, os tipos histológicos infiltrativo e hiperplásico (Marsh-Oberhuber Tipos 1 e 2 ou Corazza-Villanacci Grau A); (b) casos de DC com atrofia vilositária parcial, de difícil caracterização por meio do exame endoscópico; e (c) casos de DC com acometimento salteado da mucosa, que apresentam áreas de atrofia intercaladas com áreas de vilosidades preservadas.

Em trabalho de revisão, Oxentenko *et al.*⁸⁵ sugeriram que os marcadores endoscópicos isoladamente, pela baixa sensibilidade, não seriam de grande utilidade na identificação dos pacientes com DC subclínica ou atípica, razão pela qual reforçaram a indicação das biópsias duodenais nos pacientes com suspeita clínica dessa afecção, independentemente da presença de alterações endoscópicas. Do ponto de vista prático, o reconhecimento de qualquer alteração mucosa potencialmente relacionada à atrofia vilositária configura indicação absoluta à realização de biópsias duodenais. Além disso, a ausência dos marcadores endoscópicos não exclui o diagnóstico, sendo que as biópsias também estão indicadas nos casos de suspeita clínica e/ou laboratorial de DC.^{75,76}

Por outro lado, observa-se alta acurácia da endoscopia digestiva na detecção dos padrões de atrofia vilositária acentuada e total. Assim, Cammarota *et al.*^{75,90} propuseram nova estratégia endoscópica para o diagnóstico da DC, segundo a qual, nos pacientes de alto risco, com sorologia positiva (EmA IgA e/ou tTG IgA) e aspecto endoscópico compatível com atrofia vilositária acentuada ou total, poder-se-ia evitar ou reduzir a realização das biópsias duodenais. Esses autores afirmaram que essa estratégia poderia economizar tempo e diminuir custos, em função do menor número de biópsias. O estudo histológico ainda estaria indicado nos pacientes com atrofia vilositária duodenal, detectada por meio da EGD, sem melhora clínica ou com sinais endoscópicos persistentes de atrofia mucosa, mesmo após instituição da dieta isenta de glúten. No entanto, é importante ressaltar que, apesar de se tratar de proposta

interessante, ainda não encontra validação na literatura médica. Além disso, a atrofia vilositária pode estar presente em várias outras doenças intestinais, que não a DC, e o encontro de marcadores endoscópicos de atrofia não é, por si só, suficiente na formulação final do diagnóstico, para o qual a biópsia permanece mandatória.^{57,72,76}

No presente trabalho, observou-se que quatro pacientes, com diagnóstico inicial de normalidade quanto ao aspecto endoscópico da mucosa duodenal, por meio da EGD *standard*, foram reclassificados como prováveis casos de atrofia vilositária parcial, ao se utilizarem a técnica de imersão em água e o recurso de magnificação de imagem. A análise detalhada desses quatro casos evidenciou que, em três, a histologia era normal e, em apenas um, havia alterações histológicas compatíveis com atrofia vilositária parcial. Assim, os recursos de ganho de detalhes de imagem, nesse trabalho, não determinaram impacto na impressão diagnóstica inicial com a EGD *standard*, ao se analisar o estudo histológico final. Além disso, o uso da tecnologia de cromoendoscopia digital FICE, apesar das recentes indicações para estudo endoscópico da mucosa do trato digestório, inclusive na DC, não promoveu nenhuma mudança na impressão diagnóstica formulada com o uso das técnicas de imersão e magnificação de imagem. Importa lembrar que a cromoendoscopia digital é uma tecnologia nova, cujas indicações precisas ainda estão por serem definidas, e que, sua aplicação, nesse trabalho, não seguiu critérios rígidos de padronização, impossibilitando, portanto, conclusões mais específicas quanto a essa variável.

Em relação às biópsias intestinais para o diagnóstico da DC, algumas considerações merecem destaque, principalmente quanto ao número de fragmentos, aos sítios de realização, aos cuidados com o preparo do material para a análise e à interpretação histológica. Quanto ao primeiro item, propõe-se, atualmente, a realização de múltiplas biópsias, preferencialmente entre quatro e seis, sendo que ao menos uma delas deve ser proveniente do bulbo duodenal. A realização da biópsia bulbar se justifica pela possibilidade de acometimento irregular e salteado da mucosa, algumas vezes com alterações histológicas restritas a essa topografia. As biópsias obtidas em conjunto com a segunda e/ou terceira porções do duodeno teriam o potencial de confirmar o diagnóstico histológico em todos os casos de DC, na prática clínica.^{70,71} Cuidados técnicos são imprescindíveis na obtenção de amostras adequadas à avaliação histológica. O uso de pinças endoscópicas de boa qualidade, para evitar trauma mecânico nos fragmentos, e a cuidadosa transferência dos fragmentos da pinça de biópsia para o papel-filtro, orientando-os corretamente, com a superfície livre para cima e a superfície de corte para baixo, certamente possibilitam interpretação histológica mais acertada.⁵³

De acordo com os três patologistas participantes do estudo, todas as lâminas mostraram-se adequadas à interpretação histológica e possibilitaram a análise satisfatória dos elementos necessários ao estudo da DC. Essa informação é concordante com a indicação atual de se obter as biópsias intestinais em topografia de duodeno e por meio da EGD, para a pesquisa da DC.

A Classificação de Marsh, modificada por Oberhuber *et al.*,²⁵ é o sistema de classificação histológica da DC mais difundido na atualidade. Conhecida como Classificação de Marsh-Oberhuber, é utilizada pela maioria dos patologistas em todo o mundo, tanto para fins diagnósticos, quanto para reavaliação histológica após instituição da dieta isenta de glúten.^{25,96} Apresenta como vantagem, a rápida e precisa classificação das lesões intestinais, tanto no momento do diagnóstico inicial, quanto no acompanhamento subsequente. A gravidade das lesões encontradas em diferentes biópsias, obtidas em tempos diversos, pode ser rapidamente comparada, fato especialmente útil em pacientes com resposta lenta à dieta isenta de glúten. Essa classificação permite, além disso, a comparação de dados científicos obtidos por diferentes grupos de pesquisa.

A quantificação dos LIE nas biópsias intestinais, visando ao diagnóstico da DC, é assunto controverso. Na década de 1970, antes do advento da imuno-histoquímica, o limite superior considerado normal em biópsias duodenais/jejunais era de 40 por 100 células epiteliais.¹⁰² A classificação original de Marsh-Oberhuber²⁵ mostrou-se em concordância com esse dado e definiu, como aumentado, o número de LIE superior a 40 por 100 enterócitos, caracterizando o Tipo 1 ou infiltrativo. Esse número, apesar de derivado de trabalhos científicos realizados há quase 40 anos, não havia sido criticamente reavaliado, até recentemente. Hayat *et al.*,⁹⁸ ao analisarem as biópsias duodenais coradas por HE de 20 pacientes, sem evidências de má-absorção intestinal e com testes de permeabilidade intestinal sem alterações, consideraram como normal, o limite superior de 25 LIE por 100 células epiteliais. A classificação de Corazza e Villanacci adotou essa proposta e considerou esse número como o limite superior da normalidade, a partir do qual se poderia caracterizar o tipo infiltrativo. Em pacientes celíacos não tratados, Kotze¹⁰³ encontrou média de 45 LIE (45%) para cada 100 células epiteliais e, nos controles, 24 (24%). Veress *et al.*,⁹⁹ ao estudar material de biópsias duodenais, consideraram como normal o encontro de até 20 LIE por 100 células epiteliais, na coloração por HE, e sugeriram, na suspeita de linfocitose intra-epitelial, a realização da imuno-histoquímica (Dakopatts, Denmark; CD3 A 0452, lote no. 128, 1:200). Esses autores propuseram uma rotina para análise das biópsias duodenais por meio de dois passos: (a) nos casos com arquitetura vilositária intestinal normal (coloração HE) e poucos

LIE isolados, a mucosa deveria ser considerada normal e a imuno-histoquímica, não realizada. De modo similar, o procedimento não estaria indicado na evidência de atrofia vilositária subtotal e aumento inequívoco dos LIE; (b) nos casos com arquitetura vilositária intestinal normal ou atrofia vilositária parcial e suspeita de linfocitose intra-epitelial (coloração HE), a imuno-histoquímica, por meio da coloração por CD3 com contagem específica dos LIE, tornar-se-ia mandatória. Nesses casos, os autores sugeriram que o limite superior da normalidade seria 25 LIE CD3+ por 100 células epiteliais. Valores entre 25 e 29 deveriam ser considerados como linfocitose intra-epitelial *borderline*, e 30 ou mais LIE CD3+, como linfocitose intra-epitelial definitiva e compatível com diagnóstico de enteropatia de sensibilidade ao glúten. Ensari⁶ (2010) ratificou a importância de se definir o percentual para se caracterizar o aumento dos LIE, assim como do uso da imuno-histoquímica CD3 como método auxiliar para definição do padrão de distribuição dos LIE, por permitir melhor contraste entre as células imunorreativas e a população celular epitelial. No presente estudo, levando-se em consideração as controvérsias na literatura quanto à definição do número normal dos LIE e a não utilização da imuno-histoquímica no material examinado, considerou-se como limite superior da normalidade até 20 LIE por 100 células epiteliais. Esse fato implica em limitação ao estudo, dada a grande importância da imuno-histoquímica para a quantificação mais precisa do número de LIE, aspecto fundamental para o diagnóstico histológico da enteropatia de sensibilidade ao glúten. Nesse sentido, importa ressaltar que a análise das lâminas histológicas com a utilização da imuno-histoquímica já foi viabilizada e encontra-se em andamento.

No que diz respeito à interpretação histológica, houve grande variabilidade diagnóstica entre os três patologistas participantes do estudo. Em relação à classificação de Marsh-Oberhuber, os valores de Kappa obtidos separadamente para cada par de patologistas foram 0,62, 0,51 e 0,27, com Kappa médio de 0,46, indicando concordância moderada. As melhores taxas de concordância inter-observadores foram encontradas nas condições histológicas mais extremas, como a mucosa de aspecto normal e a atrofia vilositária total (Tipo 3c), com valores de Kappa 0,603 e 0,683 (concordância boa), respectivamente. As situações intermediárias, sem atrofia vilositária (Tipo 1) ou com atrofia vilositária acentuada (Tipo 3b), evidenciaram índices de concordância inferiores e mais variáveis. Quanto à categoria de classificação correspondente a atrofia vilositária leve/moderada (Tipo 3a), não se observou significância estatística (valor-p = 0,337).

A avaliação desse material pelos mesmos patologistas, utilizando-se a classificação proposta por Corazza e Villanacci,²⁶ foi realizada tendo como objetivo comparar a

concordância inter-observadores então evidenciada, com aquela baseada na Classificação de Marsh-Oberhuber. Utilizando-se a segunda classificação, que apresenta menor número de categorias, observou-se que os valores de Kappa obtidos separadamente para cada par de patologistas foram 0,63, 0,58 e 0,32, com Kappa médio de 0,51 (concordância moderada), evidenciando-se índices de concordância semelhantes, embora levemente superiores.

Em estudo comparativo, avaliando-se a concordância inter-observadores incluindo seis patologistas, em relação às Classificações de Marsh-Oberhuber e Corazza e Villanacci, os maiores índices de concordância estiveram relacionados à última. Discutiu-se se a redução do número de categorias diagnósticas observada na nova classificação poderia aumentar diretamente sua reprodutibilidade. Tal fato se justificaria desde que as categorias Marsh-Oberhuber Tipo 2 e a distinção entre os Tipos 3a e 3b não seriam necessárias para o diagnóstico e o acompanhamento da DC. Porém se admitiu que um método, por ser mais factível, não necessariamente apresentaria maior acurácia diagnóstica. Por fim, argumentou-se que a utilização de uma classificação mais simples poderia contribuir para uniformizar o diagnóstico e facilitar a interação entre patologistas e clínicos.¹⁰⁰

Alguns fatores podem justificar a semelhança dos resultados nesse trabalho, quanto à concordância entre os patologistas, ao utilizar os dois sistemas de classificação: (a) a ausência de lâminas histológicas caracterizando o Tipo 2 de Marsh-Oberhuber (ou tipo hiperplásico); (b) a correspondência direta entre o Tipo 1 de Marsh-Oberhuber e o Grau A de Corazza e Villanacci; (c) a correspondência direta entre o Tipo 3c de Marsh e o Grau B2 de Corazza e Villanacci; e (d) a correspondência direta entre os exames normais nas duas classificações. Apenas a correspondência entre os padrões de atrofia parcial de Marsh-Oberhuber (Tipos 3a e 3b) e o Grau B1 de Corazza e Villanacci é que permitiu ligeira concordância superior ao se usar o último sistema de classificação, uma vez que todos os casos foram incluídos em categoria única.

Assim, deve-se ressaltar que, apesar da importância ímpar da biópsia intestinal como componente essencial no diagnóstico da DC, a interpretação da mesma deve sempre estar pautada em estreita comunicação entre o clínico e o patologista. Dickson *et al.*¹⁰⁴ reforçaram que o relatório histológico deve oferecer descrição completa, embora sucinta, dos achados histológicos importantes, de modo que possa ser assimilado pelo clínico. Se indicado, o patologista pode recomendar testes sorológicos e novas biópsias de acompanhamento ou, ainda, solicitar uma segunda opinião de outro profissional com interesse especial em patologia gastrointestinal. Essas recomendações teriam o objetivo de buscar melhor padronização e possibilitar maior concordância entre patologistas, clínicos e pesquisadores.

7 - CONCLUSÕES

- 1) A sintomatologia clínica e os sinais associados à DC mostraram-se extremamente variáveis, em concordância com a apresentação, cada vez mais frequente, da doença em sua forma atípica.
- 2) A EGD *standard* possibilitou a identificação dos aspectos relacionados à atrofia vilositária duodenal. O uso de recursos endoscópicos de ganho de detalhes, como a técnica de imersão em água e a magnificação de imagem possibilitaram melhor definição dos aspectos observados à primeira, porém sem impacto significativo na avaliação endoscópica inicial, sem o uso dessas novas tecnologias.
- 3) A especificidade e o valor preditivo positivo mais altos da EGD para o diagnóstico da DC demonstraram a maior probabilidade dessa afecção, na presença dos marcadores endoscópicos de atrofia vilositária, ao passo que, a ausência desses marcadores não foi decisiva para excluir o diagnóstico, principalmente nos casos de DC sem atrofia vilositária (tipo histológico infiltrativo). As razões de verossimilhança positiva e negativa indicaram baixo valor diagnóstico da EGD isolada na DC.
- 4) A realização de cinco biópsias endoscópicas, uma do bulbo e quatro da segunda e terceira porções duodenais, devidamente orientadas em papel-filtro antes da fixação em formaldeído a 4 %, proporcionou a confecção de lâminas adequadas ao estudo histológico de qualidade, para a pesquisa da DC.
- 5) A tolerância ao exame de EGD com biópsias, realizado de acordo com os critérios de qualidade em endoscopia digestiva, utilizando-se a anestesia tópica de orofaringe e a sedação endovenosa, revelou-se excelente.
- 6) A concordância inter-observadores dos três patologistas, referente às classificações histológicas para DC, de acordo com as Classificações de Marsh-Oberhuber e de Corazza e Villanacci, foi moderada e levemente superior na última. Os melhores índices de concordância foram observados nas situações mais extremas, de atrofia vilositária total e exame normal, concordâncias essas consideradas boas. O tipo infiltrativo, sem atrofia vilositária, apresentou índice de concordância um pouco inferior e considerado moderado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

1. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362(9381):383-91.
2. 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.
3. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(2):214-9.
4. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: The diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(8):987-95.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S1-9.
6. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):826-36.
7. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):1-19.
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines - Coeliac disease: Recognition and assessment of coeliac disease. Disponível em: <www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87FullGuideline.pdf>.

* Referências bibliográficas em conformidade com as normas internacionais: ICMJE (International Committee of Medical Journals Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Vancouver: ICMJE, 2010. Disponível em: <http://www.icmje.org>.

9. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2520-4.
10. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. 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.
11. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48(2):395-8.
12. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1454-60.
13. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):689-92.
14. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease beyond the gut. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(7):722-3.
15. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(2):96-102.
16. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009;302(11):1171-8.
17. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W, Inchingolo CD, Monardo E, et al. Endoscopic and histological findings in the duodenum of adults with celiac disease before and after changing to a gluten-free diet: a 2-year prospective study. *Endoscopy* 2006;38(7):702-7.
18. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S19-24.

19. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358(9279):356-61.
20. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009;41(1):15-25.
21. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S47-51.
22. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):126-31.
23. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006;119(4):355.e9-14.
24. Green PH. Where are all those patients with Celiac disease? *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1461-3.
25. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94.
26. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005;58(6):573-4.
27. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis* 2008;26(2):112-20.
28. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119(1):234-42.
29. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346(3):180-8.

30. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954;2(4900):1318-21.
31. Royer M, Croxatto O, Biempica L, Morrison AJB. Biopsia duodenal por aspiracion bajocontrol radioscopico. (Duodenal biopsy by aspiration under radioscopic control) *Prensa Med Argent* 1955;42(33):2515-9.
32. Shiner M. Jejunal-biopsy tube. *Lancet* 1956;270(6907):85.
33. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59(4):547-57.
34. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(2):116-22.
35. Dickey W, McMillan SA. Increasing numbers at a specialist coeliac clinic: contribution of serological testing in primary care. *Dig Liver Dis* 2005;37(12):928-33.
36. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120(3):636-51.
37. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(11):1077-81.
38. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731-43.
39. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137(1):88-93.
40. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(41):6585-93.
41. Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology* 2010;139(1):112-9.

42. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S57-67.
43. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286-92.
44. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1977-80.
45. El-Hadi S, Tuthill D, Lewis E, Adishes A, Moody M, Fifield R, et al. Unrecognised coeliac disease is common in healthcare students. *Arch Dis Child* 2004;89(9):842.
46. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(7):747-50.
47. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci* 2006;51(5):1020-5.
48. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJ, Carvalho FO, Bordin JO, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(1):43-9.
49. Thijs WJ, van Baarlen J, Kleibeuker JH, Kolkman JJ. Duodenal versus jejunal biopsies in suspected celiac disease. *Endoscopy* 2004;36(11):993-6.
50. Branski D, Faber J, Freier S, Gottschalk-Sabag S, Shiner M. Histologic evaluation of endoscopic versus suction biopsies of small intestinal mucosae in children with or without celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(1):6-11.

51. Meijer JWR, Wahab PJ, Mulder CJJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch* 2003;442(2):124-8.
52. Dandalides SM, Carey WD, Petras R, Achkar E. Endoscopic small bowel mucosal biopsy: a controlled trial evaluating forceps size and biopsy location in the diagnosis of normal and abnormal mucosal architecture. *Gastrointest Endosc* 1989;35(3):197-200.
53. Freeman HJ. Pearls and pitfalls in the diagnosis of adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008;22(3):273-80.
54. Kirberg A, Latorre JJ, Hartard ME. Endoscopic small intestinal biopsy in infants and children: its usefulness in the diagnosis of celiac disease and other enteropathies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9(2):178-81.
55. Kotze LMS. Biópsia peroral do intestino delgado. In: Castro, LP; Coelho, LGV. *Gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Editora MEDSI; 2004. Cap.56, p.981-1000.
56. Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol* 2006;59(11):1133-50.
57. Lee SK, Green PHR. Endoscopy in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:589-94.
58. Harewood GC, Holub JL, Lieberman DA. Variation in small bowel biopsy performance among diverse endoscopy settings: results from a national endoscopic database. *Am J Gastroenterol* 2004;99(9):1790-4.
59. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein, CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008;67(7):1082-7.
60. Shidrawi RG, Przemioslo R, Davies DR, Tighe MR, Ciclitira PJ. Pitfalls in diagnosing coeliac disease. *J Clin Pathol* 1994;47(8):693-4.

61. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):177-85.
62. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Celiac Disease 2007. Disponível em: <www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/04_celiac_disease.pdf>.
63. Vogelsang H, Hänel S, Steiner B, Oberhuber G. Diagnostic duodenal bulb biopsy in celiac disease. *Endoscopy* 2001;33(4):336-40.
64. Walker MM, Murray JA. An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology*. 2010 Nov 3. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03680.x. [Epub ahead of print]
65. Mangiavillano B, Masci E, Parma B, Barera G, Viaggi P, Albarello L, et al. Bulb biopsies for the diagnosis of celiac disease in pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2010;72(3):564-8.
66. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, Nenna R, Luparia RP, Barbera C, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(5):618-22.
67. Brocchi E, Tomassetti P, Volta U, Piscitelli L, Bonora M, Campana D, et al. Adult coeliac disease diagnosed by endoscopic biopsies in the duodenal bulb. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(12):1413-5.
68. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy* 2008;40(3):219-24.
69. Mangiavillano B, Parma B, Brambillasca MF, Albarello L, Barera G, Mariani A, et al. Diagnostic bulb biopsies in celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2009;69(2):388-9.

70. Cammarota G, Cesaro P, La Mura R, Martino A, Cazzato A, Miele L, et al. Role of the "immersion technique" in diagnosing celiac disease with villous atrophy limited to the duodenal bulb. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(6):571-5.
71. Rashid M, MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol* 2009;9:78.
72. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009;373(9673):1480-93.
73. Mauriño E, Capizzano H, Niveloni S, Kogan Z, Valero J, Boerr L, et al. Value of endoscopic markers in celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38(11):2028-33.
74. Brocchi E, Tomassetti P, Misitano B, Epifanio G, Corinaldesi R, Bonvicini F, et al. Endoscopic markers in adult coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002;34(3):177-82.
75. Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A. Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6(1):47-56.
76. Dickey W. Endoscopic markers for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(10):546-51.
77. Stevens FM, McCarthy CF. The endoscopic demonstration of coeliac disease. *Endoscopy* 1976;8(4):177-80.
78. Jabbari M, Wild G, Goresky CA, Daly DS, Lough JO, Cleland DP, et al. Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology* 1988;95(6):1518-22.
79. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988;319(12):741-4.

80. McIntyre AS, Ng DPK, Smith JA, Amoah J, Long RG. The endoscopic appearance of duodenal folds is predictive of untreated adult celiac disease. *Gastrointest Endosc* 1992;38(2):148-51.
81. Smith AD, Graham I, Rose JD. A prospective endoscopic study of scalloped folds and grooves in the mucosa of the duodenum as signs of villous atrophy. *Gastrointest Endosc* 1998;47(6):461-5.
82. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998;47(3):223-9.
83. Brocchi E, Corazza GR, Brusco G, Mangia L, Gasbarrini G. Unsuspected celiac disease diagnosed by endoscopic visualization of duodenal bulb micronodules. *Gastrointest Endosc* 1996;44(5):610-1.
84. Leclaire S, Di Fiore F, Antonietti M, Savoye G, Lemoine F, Le Pessot F, et al. Endoscopic markers of villous atrophy are not useful for the detection of celiac disease in patients with dyspeptic symptoms. *Endoscopy* 2006;38(7):696-701.
85. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):933-8.
86. Freeman HJ. Survey of gastroenterologists on the diagnosis and treatment of adult patients with celiac disease in British Columbia. *Can J Gastroenterol* 1998;12(2):149-52.
87. Gasbarrini A, Ojetto V, Cuoco L, Cammarota G, Migneco A, Armuzzi A, et al. Lack of endoscopic visualization of intestinal villi with the "immersion technique" in overt atrophic celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2003;57(3):348-51.
88. Cammarota G, Pirozzi GA, Martino A, Zuccalà G, Cianci R, Cuoco L, et al. Reliability of the "immersion technique" during routine upper endoscopy for detection of abnormalities of duodenal villi in patients with dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2004;60(2):223-8.

89. Cammarota G, Cazzato A, Genovese O, Pantanella A, Ianiro G, Giorgio V, et al. Water-immersion technique during standard upper endoscopy may be useful to drive the biopsy sampling of duodenal mucosa in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(4):411-6.
90. Cammarota G, Cesaro P, Martino A, Zuccalà G, Cianci R, Nista E, et al. High accuracy and cost-effectiveness of a biopsy-avoiding endoscopic approach in diagnosing coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(1):61-9.
91. Siegel LM, Stevens PD, Lightdale CJ, Green PH, Goodman S, Garcia-Carrasquillo RJ, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointest Endosc* 1997;46(3):226-30.
92. Cammarota G, Martino A, Pirozzi GA, Cianci R, Cremonini F, Zuccalà G, et al. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. *Gastrointest Endosc* 2004;60(5):732-8.
93. Cammarota G, Martino A, Di Caro S, Cianci R, Lecca PG, Vecchio FM, et al. High-resolution magnifying upper endoscopy in a patient with patchy celiac disease. *Dig Dis Sci* 2005;50(3):601-4.
94. Banerjee R, Shekharan A, Ramji C, Puli SR, Kalapala R, Ramachandani M, et al. Role of magnification endoscopy in the diagnosis and evaluation of suspected celiac disease: correlation with histology. *Indian J Gastroenterol* 2007;26(2):67-9.
95. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102(1):330-54.
96. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54(7):368-72.
97. Hassall E. Not everything is celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2010;72(3):569-71.

98. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, O'Mahony S. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol* 2002;55(5):393-4.
99. Veress B, Franzén L, Bodin L, Borch K. Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(2):138-44.
100. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(7):838-43.
101. Mantovani AP, Monclaro MP, Skare TL. Prevalence of IgA deficiency in adult systemic lupus erythematosus and the study of the association with its clinical and autoantibody profiles. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(3):273-82.
102. Ferguson A, Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971;12(12):988-94.
103. Kotze LMS. Doença celíaca. In: Moraes-Filho, JPP. *Tratado das Enfermidades Gastrintestinais e Pancreáticas*. São Paulo: Editora ROCA; 2008. Cap.53, p.766-88.
104. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006;59(10):1008-16.

Anexo A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 193/09

Interessado(a): Prof. Aloísio Sales Cunha
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de maio de 2009, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Contribuição dos aspectos endoscópicos e do estudo histológico das biópsias duodenais obtidas por esofagogastroduodenoscopia, no diagnóstico de pacientes com diarreia crônica"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Título do estudo: Contribuição dos aspectos endoscópicos e do estudo histológico das biópsias duodenais obtidas por esofagogastroduodenoscopia no diagnóstico da doença celíaca.

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo sobre biópsias duodenais por endoscopia digestiva. Pacientes com suspeita de má-absorção intestinal são rotineiramente submetidos a vários exames, destacando-se o estudo microscópico do intestino delgado, através de biópsias de duodeno, obtidas por endoscopia digestiva. Como muitas dúvidas persistem, estamos propondo um estudo para avaliar a contribuição desse exame, no diagnóstico dos pacientes com suspeita de doença celíaca.

A endoscopia digestiva, indicada pelo seu médico, é exame onde um tubo é passado pela sua boca através do esôfago e estômago, até o início do intestino. Apesar de não ser doloroso, pode causar algum desconforto e, muito raramente, complicações como hemorragia, aspiração e perfuração. Durante o exame vamos retirar pequenos fragmentos do seu duodeno para estudo microscópico.

Em caso de dúvidas, você poderá entrar em contato com o Dr. Rodrigo Macedo Rosa no Setor de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da UFMG (Av Prof. Alfredo Balena, 110, 2º andar, Santa Efigênia, Belo Horizonte, CEP 30.130-100) ou através do telefone 3409-9248. Também poderá falar com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP/UFMG) através do telefone 3409-4592, e-mail coep@prpq.ufmg.br ou endereço Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte-MG, CEP 31270-901.

Você tem toda a liberdade de decidir se aceita ou não participar desse estudo. Caso concorde, poderá abandoná-lo a qualquer momento, sem necessidade de justificativa. Qualquer que seja a sua decisão, você continuará a ter direito ao tratamento, sem restrições.

Ao assinar esse formulário, você autoriza o COEP/UFMG e autoridades regulatórias a consultar seus registros médicos a fim de checar os dados coletados nesse estudo. Este estudo seguirá as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos – Resolução número 196/96 e 215/97 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os registros identificando você serão mantidos de modo confidencial e sua identidade será conhecida apenas pelo seu médico.

Eu li e entendi o texto acima e da forma como me foi descrito pelo meu médico. Com minha assinatura, concordo em participar do estudo descrito acima.

Assinatura do paciente ou representante legal

Data

Eu, por meio deste, confirmo que o indivíduo deu seu livre consentimento em participar do estudo.

Assinatura do investigador

Data

Anexo C - Banco de dados: Aspectos clínicos e endoscópicos

| | | | |
|---|-------------------|-----------------|-----------------|
| IDENTIFICAÇÃO | | | IDEN |
| REGISTRO | | | REG |
| IDADE | | | IDAD |
| SEXO | | | SEX |
| 1 masculino | | 2 feminino | |
| PESO | | | PES |
| DIARRÉIA CRÔNICA | | | DIARCR |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| ANEMIA FERROPRIVA | | | ANEFER |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| EMAGRECIMENTO | | | EMAG |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| DERMATITE HERPETIFORME | | | DERHER |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| DISPEPSIA | | | DISP |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| HF DE 1º GRAU DE DOENÇA CELÍACA | | | HFDC |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| DOENÇAS AUTO-IMUNES | | | AUTO |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| ANTICORPO ANTI-GLIADINA IGA | | | AAGA |
| 1 positivo | 2 negativo | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| ANTICORPO ANTI-GLIADINA IGG | | | AAGG |
| 1 positivo | 2 negativo | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| ANTICORPO ANTI-ENDOMÍLIO IGA | | | AAEA |
| 1 positivo | 2 negativo | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| ANTICORPO ANTI-TRANGLUTAMINASE TECIDUAL | | | AATtA |
| 1 positivo | 2 negativo | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| IDENTIFICAÇÃO EDA | | | EDA |
| DOLANTINA | | | DOLA |
| MIDAZOLAM | | | MIDAZ |
| PROPOFOL | | | PROP |
| REDUÇÃO DAS PREGAS DUODENAIAS | | | PRDUOD |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| EVIDÊNCIA DO PADRÃO VASCULAR SUBMUCOSO | | | VASCSUB |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| SCALLOPING | | | SCALL |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| PADRÃO EM MOSAICO | | | MOSAI |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| FISSURAS MUCOSAS | | | FISMUC |
| 1 sim | 2 não | 8 indeterminado | 9 não se aplica |
| ASPECTO INICIAL | | | ASPINI |
| 1 normal | 2 atrofia parcial | 3 atrofia total | |
| IMERSÃO | | | IMER |
| 1 sim | 2 não | | |
| MAGNIFICAÇÃO | | | MAGN |
| 1 sim | 2 não | | |
| FICE | | | FICE |
| 1 sim | 2 não | | |
| ASPECTO FINAL | | | ASPFIN |
| 1 normal | 2 atrofia parcial | 3 atrofia total | |
| LUPA | | | LUP |
| 1 normal | 2 atrofia parcial | 3 atrofia total | |
| AVLIAÇÃO DO EXAME | | | AVAL |

| IDEN | IDAD | SEXO | PESO | DIARCR | ANEFER | EMAG | DERHER | DISP | HFDC | AUTO | AAGA | AAGG | AAEA | AATIA | DOLA | MIDAZ | PROP | PRDUOD | VASCSub | SCALL | MOSAIC | FISMUC | ASPINI | IMER | MAGN | FICE | ASPFIN | LUP | AVAL | |
|------|------|------|------|--------|--------|------|--------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|--------|---------|-------|--------|--------|--------|------|------|------|--------|-----|------|--|
| 1 | 24 | 2 | 60 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 0,55 | 0,041 | 0,666 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 10 | |
| 2 | 30 | 1 | 70 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 9 | 0,471 | 0,035 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 10 | |
| 3 | 29 | 2 | 72 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,458 | 0,034 | 1,25 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 10 | |
| 4 | 27 | 1 | 79 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,417 | 0,031 | 0,253 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 9 | |
| 5 | 65 | 2 | 54 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,611 | 0,046 | 0,74 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 10 | |
| 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 42 | 1 | 65 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,507 | 0,038 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 58 | 2 | 68 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,485 | 0,036 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 57 | 2 | 94 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,351 | 0,026 | 0,425 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 | |
| 12 | 52 | 1 | 106 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,311 | 0,023 | 0,188 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 13 | 33 | 2 | 55 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 8 | 8 | 9 | 9 | 0,6 | 0,045 | 1,454 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 14 | 20 | 2 | 52 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 1 | 2 | 8 | 0,634 | 0,048 | 0,384 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8 | |
| 15 | 29 | 2 | 80 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,412 | 0,031 | 0,75 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 16 | 18 | 1 | 60 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 0,55 | 0,041 | 0,666 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 17 | 72 | 2 | 62 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,532 | 0,04 | 0,967 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 18 | 29 | 2 | 60 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,55 | 0,041 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 9 | |
| 19 | 55 | 1 | 75 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,44 | 0,033 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 20 | 38 | 2 | 44 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,75 | 0,056 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 | |
| 21 | 37 | 2 | 63 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 9 | 9 | 1 | 9 | 0,523 | 0,039 | 1,269 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 10 | |
| 22 | 53 | 1 | 59 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,559 | 0,042 | 0,677 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 8 | |
| 23 | 20 | 2 | 44 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 9 | 0,75 | 0,056 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 | |
| 24 | 27 | 2 | 50 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 8 | 1 | 1 | 1 | 0,66 | 0,05 | 2,8 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 | |
| 25 | 60 | 1 | 60 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,55 | 0,041 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 26 | 24 | 2 | 60 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 0,55 | 0,041 | 1,666 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 | |
| 27 | 32 | 2 | 63 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 9 | 0,523 | 0,039 | 1,428 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 10 | |
| 28 | 39 | 1 | 65 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,507 | 0,038 | 1,384 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 | |
| 29 | 41 | 2 | 47 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,702 | 0,053 | 3,404 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |
| 30 | 65 | 2 | 64 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,515 | 0,039 | | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 | |

| IDEN | IDAD | SEXO | PESO | DIARCR | ANEFER | EMAG | DERHER | DISP | HFDC | AUTO | AAGA | AAGG | AAEA | AATIA | DOLA | MIDAZ | PROP | PRDUOD | VASCSub | SCALL | MOSAIC | FISMUC | ASPINI | IMER | MAGN | FICE | ASPFN | LUP | AVAL |
|------|------|------|------|--------|--------|------|--------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|--------|---------|-------|--------|--------|--------|------|------|------|-------|-----|-------|
| 31 | 35 | 2 | 52,6 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 0,627 | 0,047 | 1,14 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| 32 | 47 | 2 | 58 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,568 | 0,043 | 1,724 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| 33 | 43 | 2 | 63 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 9 | 0,523 | 0,039 | 0,952 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 34 | 26 | 2 | 52 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,634 | 0,048 | 1,153 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 10 |
| 35 | 25 | 2 | 59 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 2 | 2 | 0,559 | 0,042 | 1,016 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 36 | 56 | 2 | 47 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 9 | 0,702 | 0,053 | 0,851 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 37 | 43 | 1 | 72 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 9 | 0,458 | 0,034 | 0,694 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 38 | 32 | 2 | 60 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 1 | 9 | 0,55 | 0,041 | 2,167 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 39 | 30 | 1 | 70 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 9 | 1 | 9 | 0,471 | 0,035 | 2,285 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 40 | | | | | | | | | | | | | | | E | X | C | L | U | Í | D | O | | | | | | | |
| 41 | 39 | 2 | 63 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 0,523 | 0,039 | 0,952 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 42 | 53 | 1 | 61 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 2 | 0,54 | 0,04 | 1,147 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 43 | 37 | 2 | 58 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 0,569 | 0,043 | 1,034 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 44 | 47 | 2 | 62 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 9 | 1 | 0,532 | 0,04 | 1,333 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 45 | 31 | 2 | 63 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 1 | 0,524 | 0,04 | 0,476 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 46 | | | | | | | | | | | | | | | E | X | C | L | U | Í | D | O | | | | | | | |
| 47 | 25 | 2 | 53 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 9 | 0,623 | 0,047 | 0,755 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 48 | 24 | 2 | 50 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | anest | anest | anest | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | anest |
| 49 | 35 | 2 | 53 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 8 | 1 | 9 | 0,623 | 0,047 | 2,642 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 10 |
| 50 | | | | | | | | | | | | | | | E | X | C | L | U | Í | D | O | | | | | | | |
| 51 | 65 | 1 | 84 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 0,392 | 0,029 | 0,238 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 52 | 39 | 1 | 68 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 9 | 0,485 | 0,036 | 0,882 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 10 |
| 53 | 57 | 2 | 62 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 0,523 | 0,04 | 0,806 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 9 |
| 54 | 28 | 2 | 50 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,66 | 0,05 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 55 | 46 | 1 | 78 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,423 | 0,032 | 0,769 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 56 | 24 | 1 | 72 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 9 | 9 | 0,458 | 0,034 | 0,833 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 57 | 26 | 2 | 47 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,702 | 0,053 | 0,425 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 58 | 39 | 1 | 75 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 1 | 2 | 9 | 0,44 | 0,033 | 0,666 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 59 | 67 | 1 | 41 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,609 | 0,048 | | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 60 | 27 | 2 | 33 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 9 | 1 | 0,075 | | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |

| IDEN | IDAD | SEXO | PESO | DIARCR | ANIEFER | EMAG | DERHER | DISP | HFDC | AUTO | AAGA | AAGG | AAEA | AATA | DOLA | MIDAZ | PROP | PRDUOD | VASCSub | SCALL | MOSAIC | FISMUC | ASPINI | IMER | MAGN | FICE | ASPFIN | LUP | AVAL |
|------|------|------|------|--------|---------|------|--------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|--------|---------|-------|--------|--------|--------|------|------|------|--------|-----|------------|
| 61 | 38 | 2 | 56 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 9 | 0,589 | 0,044 | 2,142 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 62 | 29 | 2 | 45 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,733 | 0,055 | 1,333 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 63 | 34 | 2 | 70 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,471 | 0,035 | 0,857 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 64 | 23 | 2 | 56 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 0,589 | 0,044 | 1,25 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 65 | 32 | 2 | 56 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 9 | 1 | 0,589 | 0,044 | 0,714 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 10 |
| 66 | 45 | 2 | 58 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,569 | 0,043 | 0,689 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 10 |
| 67 | 33 | 2 | 48 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,687 | 0,052 | 0,625 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 68 | 22 | 2 | 65 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 8 | 1 | 9 | 9 | 0,507 | 0,038 | 1,23 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 69 | 33 | 2 | 70 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 8 | 9 | 9 | 9 | 0,471 | 0,035 | 1,428 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | def mental |
| 70 | 49 | 2 | 52 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 8 | 9 | 1 | 0,634 | 0,048 | 1,538 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 10 |
| 71 | 30 | 2 | 39 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 8 | 1 | 1 | 0,846 | 0,064 | 2,051 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 10 |
| 72 | 46 | 2 | 62 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 9 | 9 | 9 | 1 | 0,532 | 0,04 | 0,967 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 73 | 61 | 1 | 66 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,5 | 0,037 | 0,606 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 74 | 34 | 2 | 59 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,559 | 0,042 | 1,016 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 75 | 32 | 2 | 63 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0,523 | 0,039 | 0,952 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 9 |
| 76 | 66 | 2 | 58 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,568 | 0,043 | 0,517 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 10 |
| 77 | 21 | 2 | 47 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 9 | 9 | 9 | 1 | 0,702 | 0,053 | 1,702 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 78 | 73 | 2 | 79 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0,417 | 0,031 | 0,506 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 79 | 21 | 1 | 59 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 | 9 | 0,559 | 0,042 | 0,677 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 80 | 30 | 1 | 64 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 8 | 1 | 2 | 2 | 0,515 | 0,039 | 1,562 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 81 | 50 | 1 | 65 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0,507 | 0,038 | 2,153 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 82 | 36 | 2 | 50 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 1 | 1 | 0,66 | 0,05 | 1,4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 | 10 |
| 83 | 25 | 2 | 55 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0,6 | 0,045 | 0,909 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| 84 | 40 | 1 | 85 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0,388 | 0,029 | 1,176 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 | 10 |
| 85 | 27 | 2 | 48 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 9 | 9 | 1 | 1 | 0,687 | 0,052 | 0,833 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 10 |
| 86 | 19 | 2 | 46 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 9 | 9 | 0,717 | 0,054 | 1,304 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 10 |

Anexo D - Banco de dados: Aspectos histológicos

| | |
|--|-------|
| IDENTIFICAÇÃO | IDEN |
| PATOLOGISTA | PAT |
| NÚMERO DE FRAGMENTOS | FRAG |
| ADEQUAÇÃO DA AMOSTRA INCLUSÃO ADEQUADA 1 - sim 2 - não | INC |
| PRESENÇA DE PELO MENOS 4 VILOSIDADES 1 - sim 2 - não | VIL |
| PRESENÇA DE MUSCULAR DA MUCOSA 1 - sim 2 - não | MMUC |
| RELAÇÃO VILOSIDADE:CRIPTA 1 - < 1 2 - 1:1 3 - 2:1 4 - 3:1 | VCRIP |
| TROFISMO DE VILOSIDADES 1 - normal 2 - hipotrofia discreta 3 - hipotrofia acentuada 4 - atrofia total | TVIL |
| LINFÓCITOS INTRA-EPITELIAIS 1 - < 20% 2 - entre 20 e 30% 3 - > 30% | LIE |
| AUMENTO CELULARIDADE LÂMINA PRÓPRIA 1 - ausente 2 - leve 3 - moderado 4 - acentuado | CLAM |
| TIPOS CELULARES PREDOMINANTES número 1 1 - linfócitos 2 - plasmócitos 3 - eosinófilos 4 - neutrófilos 9 - não se aplica | CEL1 |
| TIPOS CELULARES PREDOMINANTES número 2 1 - linfócitos 2 - plasmócitos 3 - eosinófilos 4 - neutrófilos 9 - não se aplica | CEL2 |
| PADRÃO MORFOLÓGICO DOS ENTERÓCITOS 1 - colunar 2 - cuboidal | ENT |
| CLASSIFICAÇÃO DE MARSH OBERHUBER 0 - 0 1 - 1 2 - 2 3 - 3a 4 - 3b 5 - 3c 6 - 4 | MARSH |
| CLASSIFICAÇÃO DE CORAZZA 0 - normal 1 - A 2 - B1 3 - B2 | CORAZ |

| IDEN | PAT | FRAG | INC | VIL | MMUC | VCRIP | TVIL | LIE | CLAM | CEL1 | CEL2 | ENT | MARSH | CORAZ | PAT | FRAG | INC | VIL | MMUC | VCRIP | TVIL | LIE | CLAM | CEL1 | CEL2 | ENT | MARSH | CORAZ | PAT | FRAG | INC | VIL | MMUC | VCRIP | TVIL | LIE | CLAM | CEL1 | CEL2 | ENT | MARSH | CORAZ | |
|------|-----------------|------|-----|-----|------|-------|------|-----|------|------|------|-----|-------|-------|-----|------|-----|-----|------|-------|------|-----|------|------|------|-----|-------|-------|-----|------|-----|-----|------|-------|------|-----|------|------|------|-----|-------|-------|---|
| 1 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 | 9 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 4 | 2 | 3 | 7 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | | |
| 2 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 3 | 1 | 4 | 1 | 5 | 3 | |
| 3 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 4 | 2 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 9 | 1 | 4 | 2 | |
| 4 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | | 2 | 1 | | | | | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 9 | 9 | 1 | 0 | 0 |
| 5 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | |
| 6 | E X C L U Í D O | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 | 9 | 1 | 0 | 0 | |
| 8 | E X C L U Í D O | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 10 | E X C L U Í D O | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 12 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 13 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 14 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 15 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 16 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 17 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 9 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 18 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| 19 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| 20 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | |
| 21 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | |
| 22 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | |
| 23 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 9 | 2 | 4 | 2 | |
| 24 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | |
| 25 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 | 8 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| 26 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 7 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | |
| 27 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | |
| 28 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | |
| 29 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 30 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| 31 | 1 | 5 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 32 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 9 | 9 | 1 | 0 | 0 |
| 33 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 |
| 34 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| 35 | 1 | 8 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 9 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 36 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 |
| 37 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 | 9 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 3 | 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 3 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 |
| 38 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 |
| 39 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 4 | 2 | 3 | 2 | 4 | 2 |
| 40 | E X C L U Í D O | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 41 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| 42 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 43 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| 44 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 | 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 |
| 45 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 |
| 46 | E X C L U Í D O | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 47 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 | | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 | 4 | 2 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| 48 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 49 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 2 | 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 |
| 50 | E X C L U Í D O | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 51 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 4 | 2 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 8 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 | 9 | 1 | 0 | 0 |
| 52 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 |
| 53 | 1 | 8 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 10 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3 | 11 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 |
| 54 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 9 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 9 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 55 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3 | 5 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 |
| 56 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 7 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 10 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 57 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 | 9 | 1 | 0 | 0 |
| 58 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 8 | | | | 3 | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 9 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 59 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 60 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 61 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 | 9 | 1 | 0 | 0 |
| 62 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 63 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 64 | 1 | 6 | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 65 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 1 | 2 | 5 | 3 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | |
| 66 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | |
| 67 | 1 | 8 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 4 | 2 | 2 | 8 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 8 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 | 9 | 1 | 0 | 0 | |
| 68 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| 69 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | | |
| 70 | 1 | 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 2 | 3 | 2 | 5 | 3 | 2 | 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 10 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | |
| 71 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 1 | 5 | 3 | |
| 72 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | |
| 73 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 | 9 | 1 | 0 | 0 | |
| 74 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 9 | 9 | 1 | 0 | 0 | |
| 75 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 5 | 3 | |
| 76 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | |
| 77 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 | 3 | 2 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | |
| 78 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| 79 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| 80 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | |
| 81 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 4 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | | | |
| 82 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | |
| 83 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | |
| 84 | 1 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | |
| 85 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 4 | 2 | 2 | 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 3 | 6 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | |
| 86 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 | 2 | 5 | 3 | |

Anexo E - Grau de tolerância e satisfação ao exame endoscópico

Título do estudo: Contribuição dos aspectos endoscópicos e do estudo histológico das biópsias duodenais obtidas por esofagogastroduodenoscopia no diagnóstico da doença celíaca.

Número de identificação: _____

Biópsias duodenais por esofagogastroduodenoscopia:

Data do exame: ____/____/____

| | | | | | | | | | |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| PÉSSIMA | | | | | | | | | EXCELENTE |

Assinatura do paciente

Data

Anexo F - Cópia da Ata de Defesa



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30130-100
Fone: (031) 3409-9641 FAX: (31) 3409-9640



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **RODRIGO MACEDO ROSA** nº de registro 2009655421. Às nove horas do dia **primeiro de julho de 2011**, reuniu-se no Auditório do Instituto Alfa de Gastroenterologia, no Hospital das Clínicas da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"CONTRIBUIÇÃO DOS ASPECTOS ENDOSCÓPICOS E DO ESTUDO HISTOLÓGICO DAS BIÓPSIAS DUODENAIS, OBTIDAS POR ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA, NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Aloisio Sales da Cunha, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

| | | |
|---|--------------------|----------------------------|
| Prof. Aloisio Sales da Cunha/orientador | Instituição: UFMG | Indicação: <u>Aprovado</u> |
| Profa. Maria de Lourdes Abreu Ferrari/coorientadora | Instituição: UFMG | Indicação: <u>Aprovado</u> |
| Prof. Jairo Silva Alves | Instituição: UFMG | Indicação: <u>Aprovado</u> |
| Profa. Lorete Maria da Silva Kotze | Instituição: PUCPR | Indicação: <u>Aprovado</u> |
| Prof. Alfredo José Afonso Barbosa | Instituição: UFMG | Indicação: <u>Aprovado</u> |

Pelas indicações, o candidato foi considerado Aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 01 de julho de 2011.

Prof. Aloisio Sales da Cunha/orientador [Assinatura]
 Profa. Maria de Lourdes Abreu Ferrari/coorientadora [Assinatura]
 Prof. Jairo Silva Alves [Assinatura]
 Profa. Lorete Maria da Silva Kotze [Assinatura]
 Prof. Alfredo José Afonso Barbosa [Assinatura]
 Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Coordenadora do Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
 Faculdade de Medicina - UFMG

Anexo G - Declaração de Aprovação



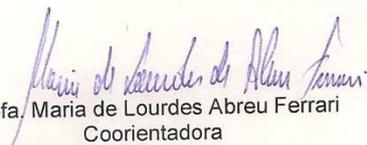
**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

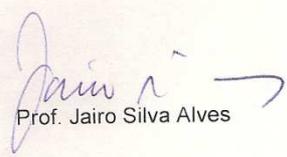


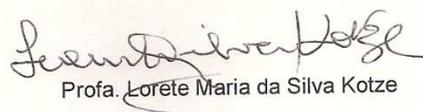
DECLARAÇÃO

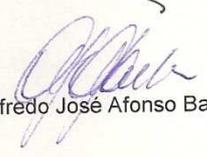
A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Aloísio Sales da Cunha, Maria de Lourdes Abreu Ferrari, Jairo Silva Alves, Lorete Maria da Silva Kotze e Alfredo José Afonso Barbosa, aprovou a defesa de dissertação intitulada: **“CONTRIBUIÇÃO DOS ASPECTOS ENDOSCÓPICOS E DO ESTUDO HISTOLÓGICO DAS BIÓPSIAS DUODENAIS, OBTIDAS POR ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA, NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA”**, apresentada pelo mestrando **RODRIGO MACEDO ROSA**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 01 de julho de 2011.


Prof. Aloísio Sales da Cunha
Orientador


Profa. Maria de Lourdes Abreu Ferrari
Coorientadora


Prof. Jairo Silva Alves


Profa. Lorete Maria da Silva Kotze


Prof. Alfredo José Afonso Barbosa