

FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRINCÍPIOS DA CIRURGIA

MANOELA AGUIAR CRUZ

QUAIS SÃO OS DIFERENCIAIS CLÍNICO-ENDOSCÓPICOS DA DOENÇA
CELÍACA NA SÍNDROME DISPÉPTICA?

CURITIBA

2023

MANOELA AGUIAR CRUZ

QUAIS SÃO OS DIFERENCIAIS CLÍNICO-ENDOSCÓPICOS DA DOENÇA
CELÍACA NA SÍNDROME DISPÉPTICA?

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná como requisito parcial para a obtenção do grau acadêmico de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Nicolau Gregori Czeczko

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Leticia E. A. C. Rutz

CURITIBA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

C957 Cruz, Manoela Aguiar.
Quais são os diferenciais clínico-endoscópicos da
doença celíaca na Síndrome Dispéptica? / Manoela Aguiar Cruz.
— Curitiba, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Nicolau Gregori Czezko.
Orientadora: Profa. Dra. Letícia E. A. Czezko Rutz.
Dissertação (mestrado) – Instituto Presbiteriano
Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná,
Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, 2023.

1. Dispepsia. 2. Doença celíaca. 3. Glúten. 4.
Prevalência. I. Título.

CDD 616.399

MANOELA AGUIAR CRUZ

QUAIS SÃO OS DIFERENCIAIS CLÍNICO-ENDOSCÓPICOS DA DOENÇA
CELÍACA NA SÍNDROME DISPÉPTICA?

Dissertação ao Programa de Pós-Graduação em
Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica
Mackenzie do Paraná como requisito parcial para a
obtenção do grau acadêmico de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Nicolau Gregori Czezko

Aprovado em 17/11/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof Dr Jurandir Marcondes Ribas
Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná

Profª Drª Thelma Larocca Skare
Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná

Profª Drª Claudia Alexandra Pontes Ivantes
Universidade Federal do Paraná

CURITIBA

2023

Pelo seu inestimável valor em minha vida, dedico esse trabalho ao meu marido e minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me acompanharam durante esta trajetória.

Agradeço à Deus pela vida.

Agradeço ao Prof. Dr. Nicolau Gregori Czeczko e à Prof^a. Dr^a. Letícia E. A. C. Rutz que aceitaram me orientar e o fizeram com tranquilidade e conhecimento.

Agradeço a CAPES pelo apoio financeiro estudantil.

Agradeço ao Prof. Dr. Osvaldo Malafaia e a todos envolvidos no Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná pela oportunidade, incentivo e disponibilidade.

Agradeço à Dr^a Ana Paula Percicote pela gentileza de colaborar com seu conhecimento anatomopatológico.

Agradeço à Prof^a. Dr^a. Sandra Marion, à Dr^a. Marcela Tavares da Rocha Loures, à Dr^a. Paula Cenira Senger de Castro e ao Instituto do Aparelho Digestivo de Curitiba pela oportunidade e concordância na realização desse trabalho.

Se o estômago não retém a comida, se ela passa não digerida e crua, e nada sobe para o corpo, chamamos tais pessoas de celíacas.

Areteu da Capadócia (Século I)

RESUMO

A doença celíaca é uma doença autoimune relacionada ao glúten que acomete o intestino delgado e apresenta prevalência de 0,7% na população. A dispepsia é um conjunto de sintomas do abdome superior que inclui queimação epigástrica, plenitude pós prandial e saciedade precoce. Apresenta prevalência de 10-45% da população e cursa com diversas possibilidades etiológicas, incluindo a doença celíaca. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome dispéptica e estudar a amostra quanto a epidemiologia, os sintomas, os achados endoscópicos, histológicos e sorológicos. **Casística e Método:** Estudo observacional, baseado na revisão de prontuários de pacientes atendidos por dispepsia não investigada no período de novembro de 2020 a novembro de 2021. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, com dispepsia não investigada e que possuíssem exames de endoscopia, imunoglobulina A total e antitransglutaminase IgA. Foram excluídos pacientes com quadro diarreico, constipação, má absorção, intolerância à lactose refratária ou que apresentassem sinais ou sintomas extraintestinais sugestivos de doença celíaca. Foram coletados dados epidemiológicos, resultados de endoscopias, análise histológica e exames laboratoriais. A prevalência de doença celíaca foi calculada e para o intervalo de confiança foi considerada a abordagem de Clopper-Pearson. **Resultados:** A amostra inicial foi de 1802 registros de atendimentos. A amostra final foi de 200 pacientes. Desses, 100 apresentavam endoscopia, histologia e dosagem de anticorpos. Os 100 restantes apresentavam endoscopia e dosagem de anticorpos, mas não apresentavam histologia. Considerando a amostra de 200 pacientes, a idade média foi de 45,13 anos e o sexo feminino foi predominante. Os sintomas associados ao glúten foram relatados em 6% da amostra. O anticorpo antitransglutaminase foi positivo em 3 pacientes com prevalência estimada de 1,5% (intervalo de confiança de 95% dado por 0,3% a 4,3%). Considerando a amostra de 100 pacientes, o diagnóstico de doença celíaca foi realizado em 3 pacientes com prevalência de 3% (intervalo de confiança de 95% dado por 0,6% a 8,5%). **Conclusão:** A prevalência de doença celíaca em pacientes com dispepsia foi de 3%.

Palavras-chave: Dispepsia. Doença Celíaca. Glúten. Prevalência.

ABSTRACT

Introduction: Celiac disease is an autoimmune disease related to gluten. Affects the small intestine and has a prevalence of 0.7%. Dyspepsia is a clinical syndrome of the upper abdomen that includes epigastric burning, postprandial fullness and early satiety. It has a prevalence of 10-45% and presents with several etiological possibilities, including celiac disease. **Objective:** To assess the prevalence of celiac disease in individuals treated for dyspeptic complaints. Describe the characteristics of the sample regarding epidemiology, symptomatology, endoscopic, histological and serological findings. **Method:** Observational study, based on the review of medical records of patients complaining of dyspepsia from November 2020 to November 2021. We included patients over 18 years of age with uninvestigated dyspepsia and endoscopy tests, total immunoglobulin A and antitissue transglutaminase IgA. Patients with diarrhea, constipation, malabsorption, refractory lactose intolerance or extraintestinal signs and symptoms suggestive of celiac disease were excluded. Collected epidemiological data, endoscopy results, histology and laboratory tests. The prevalence of celiac disease was calculated and the Clopper-Pearson approach was considered for the confidence interval. **Results:** The initial sample consisted of 1802 attendance records. The final sample consisted of 200 patients. Of these, 100 had endoscopy, histology and antibody dosage. The remaining 100 had endoscopy and antibody measurement, but no histology. Considering the sample of 200 patients, the mean age was 45.13 years and the female gender was predominant. Symptoms associated with gluten were reported in 6% of sample. Antitissue transglutaminase was positive in 3 patients with an estimated prevalence of 1.5% (95% confidence interval given by 0.3% to 4.3%). Considering the sample of 100 patients, the diagnosis of celiac disease was made in 3 patients with a prevalence of 3% (95% confidence interval given by 0.6% to 8.5%). **Conclusion:** The prevalence of celiac disease in dyspeptic patients was 3%.

Keywords: Dyspepsia. Celiac Disease. Gluten. Prevalence.

LISTA DE QUADROS, GRÁFICOS E FIGURAS

QUADRO 1- SELEÇÃO DE PACIENTES	19
QUADRO 2- CLASSIFICAÇÃO DE MARSH-OBERHUBER	21
GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA CONFORME O SEXO	23
GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA.....	24
GRÁFICO 3 – RESULTADO DA ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	25
FIGURA 1 – HISTOLOGIA NORMAL DO DUODENO	26
FIGURA 2 – HISTOLOGIA DE DUODENO COMPATÍVEL COM DOENÇA CELÍACA	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 OBJETIVOS.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 DOENÇA CELÍACA.....	11
2.2 DOENÇA CELÍACA E DISPEPSIA.....	13
3 CASUÍSTICA E MÉTODO	17
3.1 COLETA DE DADOS E AMOSTRA.....	17
3.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	19
3.2.1 Sexo.....	19
3.2.2 Idade.....	19
3.2.3 Comorbidade autoimune relacionada à doença celíaca.....	20
3.2.4 História familiar de doença celíaca.....	20
3.2.5 Intolerância à lactose	20
3.2.6 Sintomas associados ao glúten.....	20
3.3 A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	20
3.4 HISTOLOGIA DUODENAL	20
3.5 SOROLOGIA	21
3.6 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA	21
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
4 RESULTADOS.....	23
4.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	23
4.1.1 Sexo.....	23
4.1.2 Idade.....	23
4.1.3 Comorbidade autoimune associada à doença celíaca.....	24
4.1.4 História familiar de doença celíaca.....	24
4.1.5 Intolerância à lactose	24
4.1.6 Sintomas associados ao glúten.....	24
4.2 A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	25
4.3 HISTOLOGIA DUODENAL	25
4.4 SOROLOGIA	27

4.5 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA	27
5 DISCUSSÃO	28
5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	28
5.2 A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	29
5.3 AVALIAÇÃO DUODENAL	30
5.4 SOROLOGIA	31
5.5 DOENÇA CELÍACA.....	32
5.6 EXPECTATIVA FUTURA	33
6 CONCLUSÕES	34
REFERÊNCIAS.....	35
ANEXOS.....	39

1 INTRODUÇÃO

O termo dispepsia foi cunhado pela primeira vez no século XVIII quando as doenças do estômago viraram uma preocupação dos países desenvolvidos. É um termo derivado do grego e significa “digestão difícil”.^{1,2} Os primeiros relatos da doença celíaca como uma entidade clínica datam do primeiro século depois de Cristo.³ Porém, somente foi reconhecida como uma condição induzida pelo glúten na década de 1940 por pediatras alemães.^{3,4} Durante a segunda guerra mundial, com a escassez de cereais para produção de pães, observou-se melhora clínica das crianças acometidas. Com o fim da guerra e a regularização do suprimento alimentar, os sintomas recorreram. Nas décadas seguintes a doença foi alvo de pesquisas e descobertas, principalmente após a década de 80 com elucidação dos seus mecanismos genéticos, imunológicos e moleculares.³

A dispepsia é um grupo de sintomas do abdome superior que afeta aproximadamente 10-45% da população mundial e se caracteriza por dor ou desconforto epigástrico, queimação epigástrica, saciedade precoce e plenitude pós prandial. O termo “dispepsia não investigada” é utilizado para o quadro que ainda não foi avaliado para revelar a etiologia subjacente.^{1,2}

A doença celíaca é uma doença autoimune associada ao glúten que acomete o intestino delgado. Apresenta prevalência em torno de 0,7% da população mundial, em aparente crescimento, e fisiopatologia complexa que envolve suscetibilidade genética e fatores ambientais. Ela pode gerar diversas manifestações clínicas como alteração do hábito intestinal, distensão abdominal e má absorção.^{3,5,6}

Os sintomas dispépticos podem fazer parte das manifestações clínicas da doença celíaca, porém não é claro se o paciente que apresenta somente dispepsia como manifestação clínica possui maior risco de apresentar doença celíaca do que um indivíduo da população geral.

Até o momento, os estudos da literatura apresentam resultados conflitantes, alguns indicando maior prevalência^{7,8,9,10} e outros indicando prevalência semelhante à população geral.^{11,12} Tal dúvida impacta na indicação da pesquisa de doença celíaca nesse cenário.

Tendo em vista o exposto e considerando que existem discrepâncias em relação à prevalência de doença celíaca na síndrome dispéptica, faz-se necessário

mais estudos epidemiológicos para que, futuramente, se consiga estabelecer em quem deve-se realizar a pesquisa de doença celíaca.

1.1 OBJETIVOS

Avaliar a prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome dispéptica, estudando-se:

- a) a epidemiologia da amostra;
- b) os sintomas;
- c) o resultado endoscópico;
- d) os achados histológicos;
- e) o resultado sorológico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Tack em 2021² definiu dispepsia como um grupo heterogêneo de sintomas do abdome superior, caracterizado por dor ou desconforto epigástrico, queimação epigástrica, saciedade precoce e plenitude pós prandial, podendo incluir diversos sintomas como eructações, náusea, vômitos, pirose, regurgitação, anorexia e distensão em abdome superior. É um quadro comum que acomete 10 a 45% da população. Na maioria dos casos não há doença orgânica subjacente, sendo chamada de dispepsia funcional. Porém, em uma parcela de 20%, tais sintomas podem ser decorrentes de doença ulcerosa péptica, malignidade digestiva, doença do refluxo gastroesofágico, infecção pelo *Helicobacter pylori*, doenças biliopancreáticas ou doença celíaca. O termo “dispepsia não investigada” é utilizado para descrever os casos que ainda não foram investigados para revelar a etiologia subjacente. O mesmo autor sugeriu iniciar a avaliação da dispepsia não investigada com anamnese e exame físico. A sequência depende da suspeita clínica, presença de sinais de alarme (perda de peso, anemia, sangramento, disfagia) e idade (especialmente acima de 45 anos), podendo seguir uma das seguintes estratégias: tratamento empírico com inibidor de bomba de próton, endoscopia digestiva alta com pesquisa de *Helicobacter pylori* (padrão ouro) ou testes não invasivos para detecção da bactéria. A realização de pesquisa para sorologia celíaca e imagem abdominal devem ser consideradas para complementar a avaliação.

2.1 DOENÇA CELÍACA

Singh, Arora, Lal, Strand e Makharia em 2015¹³ realizaram uma meta-análise e revisão sistemática sobre o risco de doença celíaca em familiares de primeiro grau. Eles incluíram 54 artigos de uma amostra inicial de 2.259 e observaram que tais familiares, especialmente irmãs e filhas, apresentam maior prevalência em relação à população geral, em torno de 7,5%.

Em 2018, Lebwohl, Sanders e Green⁵ definiram doença celíaca como uma desordem autoimune do intestino delgado causada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos. Sua fisiopatologia resulta de um complexo de interações entre suscetibilidade genética (HLA DQ2 e DQ8) e fatores ambientais com ativação da imunidade inata e adaptativa. Suas consequências são a agressão

imunológica ao intestino delgado e uma gama de apresentações clínicas intestinais e extraintestinais. A apresentação gastrointestinal pode ser variada e caracterizada por: diarreia osmótica, esteatorreia, constipação, sintomas dispépticos, estomatite aftosa, inchaço abdominal, flatulência, perda ponderal, dor abdominal e intolerância à lactose secundária.

Também em 2018, Singh, Arora, Strand, Leffler, Catassi, Green, Kelly, Ahuja e Makharia¹⁴ realizaram um estudo de revisão sistemática e meta-análise para descrever a epidemiologia da doença. Eles incluíram 96 artigos de 3843. A sorologia foi positiva em 1,4% da população mundial e o diagnóstico confirmado por biópsia em 0,7%. Eles concluem que há necessidade de estudos de prevalência em diversos países.

Lebwohl e Rubio-Tapia⁶, em 2021, em um artigo de revisão, descreveram a soroprevalência mundial em 1,4% e sul-americana em 1,3%. Após a análise histológica e confirmação do diagnóstico de doença celíaca, a prevalência foi de 0,7%.

Em 2021, Lebwohl e Green³ descreveram as manifestações extraintestinais da doença conforme o sistema acometido: Manifestações muco cutâneas: podem ocorrer equimoses, petéquias, edema, hiperqueratose folicular e dermatites. A dermatite herpetiforme é uma condição altamente relacionada a doença celíaca e associada ao mecanismo de autoimunidade. É caracterizada pela presença de múltiplas pápulas e vesículas pruriginosas que se agrupam em arranjos. É mais comum nos cotovelos, face dorsal do antebraço, joelhos, couro cabeludo, costas e nádegas. Endocrinológicas: Atraso no crescimento, baixa estatura, amenorreia, infertilidade, impotência sexual e hiperparatireoidismo secundário (secundário à deficiência de vitamina D). Hematológicas: Anemia, sangramento e trombocitose. Hepáticas: Alteração de enzimas hepáticas (hepatite linfocítica). Musculoesqueléticas: Fadiga, fraqueza, atrofia muscular e osteoporose. Neurológicas: Cefaleia, ataxia, neuropatia periférica e transtornos de humor.

Além de manifestações extraintestinais, a doença celíaca apresenta outras condições médicas que podem estar associadas. Schuppan e Dieterich¹⁵ descreveram tais condições: Deficiência seletiva de Imunoglobulina A, diabetes mellitus tipo 1, doença autoimune da tireoide, síndrome poliglandular autoimune tipo III (tireoidite autoimune e diabetes imunomediado), dermatite atópica, doença do refluxo gastroesofágico, esofagite eosinofílica, doença inflamatória intestinal, colite

microscópica, doença hepática colestática e autoimune, hemossiderose pulmonar idiopática e nefropatia por imunoglobulina A.

Baseado nas últimas atualizações mundiais e nos maiores grupos de estudos em doenças gastrintestinais, Kelly em 2022¹⁶ descreveu os recursos diagnósticos para a doença celíaca. Sua pesquisa deve ser realizada em vigência do consumo de glúten, pois a dieta isenta de glúten reduz a sensibilidade dos exames. Os recursos diagnósticos envolvem sorologia e histologia. O anticorpo preferencialmente realizado é o antitransglutaminase tecidual da classe da IgA. Quando comparado com os anticorpos direcionados à gliadina e ao endomísio, o antitransglutaminase é o anticorpo com maior sensibilidade e especificidade (95% a 97%), além de não ser operador dependente e viabilizar valores quantitativos, que serão utilizados para avaliar a resposta ao tratamento. Todas as dosagens devem ser acompanhadas da dosagem da IgA total, pois a deficiência de IgA é uma condição que pode resultar em exames falso-negativos. A histologia do intestino delgado é acessível via endoscopia digestiva alta. Macroscopicamente, a mucosa duodenal pode apresentar-se atrofada, irregular, nodular, com fissuras ou aspecto em mosaico. A histologia é realizada independente da aparência endoscópica, pois esta não apresenta boa sensibilidade para detecção da doença. São recomendadas pelo menos 4 biópsias pós bulbares e 2 bulbares. Pode ser encontrada linfocitose intraepitelial, hiperplasia críptica e atrofia de vilosidades. Como nenhum desses achados são específicos de doença celíaca, utiliza-se a classificação de Marsh -Oberhuber, que estratifica os achados histológicos em tipos 0, 1, 2, 3, sendo os tipos 2 e 3 condizentes com doença celíaca. Assim sendo, o autor relata que o diagnóstico de doença celíaca é estabelecido na positividade do anticorpo antitransglutaminase IgA com a presença do IgA total normal e os achados histológicos de Marsh tipos 2 e 3.

2.2 DOENÇA CELÍACA E DISPEPSIA

Bardella, Minoli, Ravizza, Radaelli, Velio, Quatrini, Bianchi e Conte⁹ em 2000 estudaram a prevalência de doença celíaca em indivíduos dispépticos em um estudo prospectivo. Foram incluídos pacientes que iriam realizar endoscopia digestiva alta para avaliação de dispepsia. Foram excluídos pacientes abaixo de 12 anos, doença

conhecida do trato gastrointestinal, suspeita de doença celíaca, má absorção e/ou anemia por deficiência de ferro. Foram avaliados 3019 pacientes e 517 foram incluídos no estudo. Tais pacientes foram avaliados com endoscopia digestiva alta e histologia duodenal. Caso apresentasse sinais histológicos de doença celíaca como atrofia de vilos, hiperplasia críptica e linfocitose epitelial, era coletada a dosagem de imunoglobulina A e do anticorpo antiendomísio IgA para confirmação diagnóstica. Eles observaram que os pacientes com dispepsia apresentam um risco elevado de doença celíaca (risco relativo para doença celíaca de 2,32%), acima do esperado para a população geral. Além disso, o estudo também indica que os achados endoscópicos de duodeno não são suficientes para confirmar ou não a presença da alteração histológica. O estudo conclui com a recomendação de rastreamento neste contexto.

Um estudo brasileiro de 2005 realizado por Lima, Gandolfi, Pires e Pratesi¹⁰, avaliou prospectivamente pacientes atendidos por dispepsia para determinar a prevalência de doença celíaca. Foram excluídos pacientes com má absorção, diarreia crônica, doença celíaca ou doenças conhecidas que causassem dispepsia. Cento e quarenta e dois pacientes participaram do estudo. Tais pacientes foram submetidos a endoscopia com análise histológica duodenal e coleta de anti gliadina IgG. Se o anticorpo fosse positivo, era coletado antiendomísio IgA para confirmação. Eles encontraram prevalência de doença celíaca de 1,4%, concluindo ser uma alta prevalência neste cenário.

Em 2009, Ford, Ching e Moayyedi⁷ conduziram uma meta-análise referente a trabalhos que estudaram a prevalência de doença celíaca na dispepsia até fevereiro de 2009. Foram incluídos estudos tipo séries de casos e estudos caso controle que avaliaram 90 ou mais pacientes e utilizaram análise sorológica e/ou biópsias duodenais em adultos dispépticos. Foram incluídos 15 estudos contemplando 9105 indivíduos. A soroprevalência encontrada foi de 7,9% e o diagnóstico confirmado por biópsia foi de 3,2% nos dispépticos. Nos controles, a soroprevalência foi de 3,9% e o diagnóstico de 1,3%. Eles concluíram que a soroprevalência e o diagnóstico de doença celíaca são maiores nos indivíduos dispépticos do que no controle, porém nessa meta-análise, não houve significância estatística.

Em 2012, Nejad, Dabiri, Ehsani-Ardakani, Mojarad, Derakhsan, Telkabadi e Rostami⁸ conduziram um estudo no Irã para avaliar a prevalência de doença celíaca

em indivíduos dispépticos. Eles estudaram 407 pacientes dispépticos no período de novembro de 2007 a outubro de 2008. Todos foram submetidos a endoscopia digestiva alta com histologia duodenal, dosagem de IgA total e do anticorpo antitransglutaminase IgA. No caso de deficiência de IgA, os pacientes foram testados com a sorologia da classe IgG. Eles encontraram soroprevalência de 8% e prevalência de doença celíaca de 2,5%, concluindo que a prevalência de doença celíaca é significativamente maior do que a população geral (1%), sugerindo a investigação nestes pacientes.

Lasa, Spallone, Gandara, Chaar, Berman e Zagalsky¹¹ em 2007 realizaram um estudo prospectivo para avaliar a prevalência de doença celíaca em indivíduos dispépticos e comparar com a prevalência de doença celíaca em indivíduos saudáveis sem dispepsia. Os pacientes foram submetidos inicialmente a endoscopia digestiva alta com histologia. Se houvesse sinais de atrofia na histologia, a investigação seguia com a análise sorológica (antitransglutaminase e/ou antiendomísio IgA). Foram incluídos 320 pacientes em cada grupo e o diagnóstico de doença celíaca foi realizado em 1,25% dos dispépticos e 0,62% dos assintomáticos ($p=0,2$), concluindo que não houve maior prevalência de doença celíaca em indivíduos dispépticos em comparação com indivíduos saudáveis.

Em 2020, Behforouz, Esmaeelzadeh, Mozzafari, Mokhtarifar, Faravani, Amoueian, Khooeim Jarahi e Goshayeshi¹⁷ realizaram um estudo para avaliar a prevalência de doença celíaca na dispepsia e determinar a necessidade de realização rotineira de biópsias duodenais durante a endoscopia digestiva alta de pacientes dispépticos como rastreamento de doença celíaca. Os pacientes realizaram histologia duodenal e análise sorológica com anticorpo antitransglutaminase IgA. Dos 530 pacientes incluídos no estudo, 2,8% apresentaram o diagnóstico de doença celíaca. O estudo conclui que apesar de prevalente, a biópsia duodenal rotineira não é a melhor estratégia, e sim individualizar para melhor custo-efetividade.

Em 2022 Singh, Ellias, Singh, Ahuja e Makharia¹² conduziram uma revisão sistemática e meta-análise sobre a prevalência de doença celíaca em pacientes com dispepsia. Eles incluíram pesquisas de janeiro de 1991 a maio de 2021. Isto resultou em 21 estudos e 10.275 pacientes com dispepsia. A soroprevalência da doença baseada na positividade dos anticorpos antitransglutaminase IgA e/ou antiendomísio

IgA foi de 4,8%. Quando o diagnóstico foi confirmado por biópsia, a prevalência da doença celíaca foi de 1,5%. Ambos resultados não foram maiores do que os apresentados em controles, porém o estudo salienta o risco de viés de seleção e significativa heterogeneidade nos resultados. Por fim, o estudo não apoia o rastreamento de doença celíaca nesses pacientes.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado um estudo de prevalência, observacional, baseado na revisão de prontuário de pacientes atendidos por dispepsia não investigada.

Foram adotadas as normas do Manual Prático de Normalização para Trabalhos Acadêmicos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

Este estudo está vinculado ao Programa de Pós-graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná na área de concentração de pesquisa translacional em cirurgia na linha de pesquisa de avanços tecnológicos e terapêuticos nas doenças cirúrgicas. Recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná sob o número 5.123.320 na data de 24 de novembro de 2021 (Anexo 1).

3.1 COLETA DE DADOS E AMOSTRA

A coleta de dados ocorreu em uma clínica privada de gastroenterologia em Curitiba-PR. Iniciou-se em dezembro de 2021 e finalizou-se em fevereiro de 2022.

O método de coleta foi por meio da emissão de um relatório referente a todos os atendimentos do período de novembro de 2020 a novembro de 2021. Tais atendimentos são referentes a três gastroenterologistas, a autora e mais dois.

A amostra inicial foi constituída por 1802 registros de atendimentos. Foi acessado o prontuário de cada atendimento para inclusão à amostra. Desses, 990 tinham queixas dispépticas, totalizando 441 pacientes, pois havia nesta amostra pacientes com mais de um atendimento.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

1. Pacientes atendidos por dispepsia não investigada:

Foi considerada dispepsia: dor ou desconforto epigástrico, queimação epigástrica, saciedade precoce e plenitude pós prandial, podendo ou não incluir diversos sintomas como eructações, náusea, vômitos, pirose, regurgitação, anorexia e distensão em abdome superior.

Foi considerada dispepsia não investigada quando, até a avaliação inicial, não foi realizada qualquer investigação para revelar o diagnóstico subjacente.

2. Idade acima de 18 anos

3. Ter realizado endoscopia digestiva alta com descrição da segunda porção duodenal e pesquisa de *Helicobacter pylori* pelo método da urease e/ou anatomopatológico
4. Ter realizado dosagem de IgA total e coleta do anticorpo antitransglutaminase IgA
5. Exames realizados em vigência de dieta rica em glúten.

Os critérios de exclusão foram:

1. Presença de quadro diarreico ou constipação concomitantes.
2. Presença de má absorção, considerada como: relato de perda ponderal, deficiência de ferro, deficiência de B12 ou ácido fólico relatada pelo paciente ou evidenciada em exames laboratoriais prévios trazidos em 1ª consulta.
3. Intolerância à lactose refratária, considerada como: persistência de sinais e sintomas em indivíduo com diagnóstico prévio de intolerância à lactose realizando corretamente a dieta alimentar e o uso da enzima lactase.
4. Presença de sinais ou sintomas extraintestinais sugestivos de doença celíaca, tais como: dermatite herpetiforme, amenorreia, infertilidade, hiperparatireoidismo secundário, anemia, alteração de enzimas hepáticas, osteoporose, cefaleia, ataxia, neuropatia periférica.

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão e retirados os pacientes em duplicidade, a amostra final resultou em 200 pacientes.

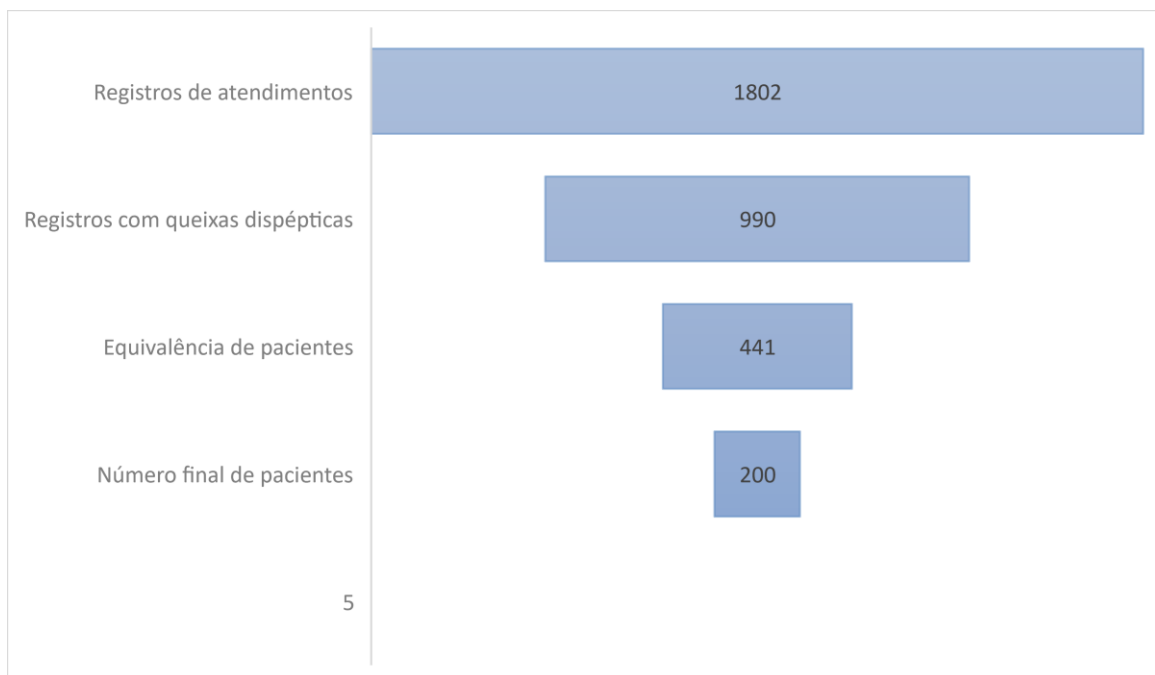
Dos 200 pacientes, 100 possuíam a dosagem do anticorpo, a endoscopia digestiva alta e a histologia duodenal. Os outros 100 possuíam a dosagem do anticorpo e a endoscopia digestiva alta.

Os dados dos pacientes incluídos na pesquisa foram coletados e plotados em uma tabela de Excel que continha as seguintes variáveis: idade, sexo, presença de comorbidade autoimune relacionada à doença celíaca, história familiar de doença celíaca em familiar de primeiro grau, presença de intolerância à lactose, resultado da endoscopia digestiva alta, presença de biópsia duodenal (100 pacientes), resultado da patologia duodenal quando presente, sintomas associados ao glúten, resultado da dosagem de IgA, resultado da dosagem do anticorpo antitransglutaminase IgA e diagnóstico de doença celíaca.

Todos os dados coletados e armazenados foram codificados de modo a preservar a identidade do participante.

O desenho metodológico deste trabalho foi feito de modo a estudar os indivíduos puramente dispépticos, excluindo os que apresentassem outros indicativos de doença celíaca. Bem como avaliar dados que pudessem identificar os indivíduos que apresentassem maior risco da doença. O quadro abaixo, exemplifica as etapas de seleção dos pacientes.

QUADRO 1- SELEÇÃO DE PACIENTES



Fonte: Autora.

3.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

3.2.1 Sexo

Os indivíduos foram divididos por sexo em feminino e masculino.

3.2.2 Idade

Foi avaliada a idade mínima, a idade máxima e a média das idades.

Após, os pacientes foram agrupados por décadas, iniciando pelo grupo de até 20 anos e finalizando com o grupo dos 81 aos 90 anos.

3.2.3 Comorbidade autoimune relacionada à doença celíaca

Foram consideradas comorbidades autoimunes relacionadas à doença celíaca: diabetes mellitus tipo 1, doenças autoimunes da tireoide, síndrome poliglandular autoimune tipo III (tireoidite autoimune e diabetes imunomediado) e dermatite atópica. Tais diagnósticos foram considerados conforme relato do paciente na anamnese.

3.2.4 História familiar de doença celíaca

Considerada positiva quando o paciente relatou na anamnese o caso da doença previamente conhecida em pai, mãe, irmãos e/ou filhos.

3.2.5 Intolerância à lactose

A presença de intolerância à lactose foi considerada de acordo com o relato do paciente em ter sido diagnosticado previamente.

3.2.6 Sintomas associados ao glúten

A presença de sintomas dispépticos associados ao glúten foi avaliada conforme relato do paciente na anamnese.

3.3 A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

O resultado da endoscopia digestiva alta foi classificado de acordo com os seguintes achados: presença de *Helicobacter pylori*: (avaliado através de histologia com coloração de giemsa ou do método da urease), presença de úlcera péptica, presença de câncer gástrico, aparência duodenal à endoscopia digestiva alta (atrofia, redução de pregas, irregularidade ou nodularidade mucosa, fissuras ou aspecto em mosaico), realização de biópsia duodenal.

3.4 HISTOLOGIA DUODENAL

A histologia duodenal foi realizada em 100 pacientes e seu estudo foi feito com coloração hematoxilina-eosina e interpretada por um patologista.

O resultado foi descrito como normal ou como condizente com doença celíaca. Para tal, foi utilizada a classificação de Marsh – Oberhuber e considerada doença celíaca quando condizente com os tipos 2 e 3¹⁶ (Tabela 1).

QUADRO 2- CLASSIFICAÇÃO DE MARSH-OBERHUBER

Classificação	Descrição
Marsh – Oberhuber 0	Mucosa normal. Não há alteração da arquitetura dos vilos, das criptas, da relação vilo:cripta ou aumento dos linfócitos intraepiteliais.
Marsh – Oberhuber I	Lesão infiltrativa. Vilo, mucosa e relação vilo:cripta são normais. Há aumento de linfócitos intraepiteliais (>30-40 linfócitos por 100 enterócitos contados).
Marsh – Oberhuber II	Lesão hiperplásica. Além dos achados de Marsh I, apresenta hiperplasia de criptas, alterando a relação vilo:cripta para <3:1.
Marsh – Oberhuber III	Lesão destrutiva. Apresenta todos os achados acima, além de atrofia vilositária. É subdividida em: IIIa - atrofia vilosa parcial; vilo:cripta <2:1; IIIb - atrofia vilosa subtotal; vilo:cripta 1:1; IIIc - atrofia vilosa total. vilo:cripta < 1:1

Fonte: Adaptado de Kelly, 2022 ¹⁶

3.5 SOROLOGIA

A dosagem do IgA total foi considerada normal ou reduzida de acordo com o valor de referência do laboratório coletado.

Resultado da dosagem do anticorpo antitransglutaminase IgA foi considerado normal ou positivo de acordo com o valor de referência do laboratório coletado.

3.6 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA

Foi considerado o diagnóstico de doença celíaca, quando houve a positividade do anticorpo antitransglutaminase IgA com IgA total normal e achados de histologia duodenal condizentes com Marsh – Oberhuber 2 ou 3.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram descritos através de resultados numéricos absolutos e percentuais. As variáveis quantitativas foram descritas por médias, valores mínimos e valores máximos. Foi calculada a prevalência da sorologia positiva para doença celíaca, bem como a prevalência do diagnóstico de doença celíaca dentro da amostra estudada. O intervalo de confiança considerado foi de 95% e para o seu cálculo foi utilizada a abordagem de Clopper – Pearson.

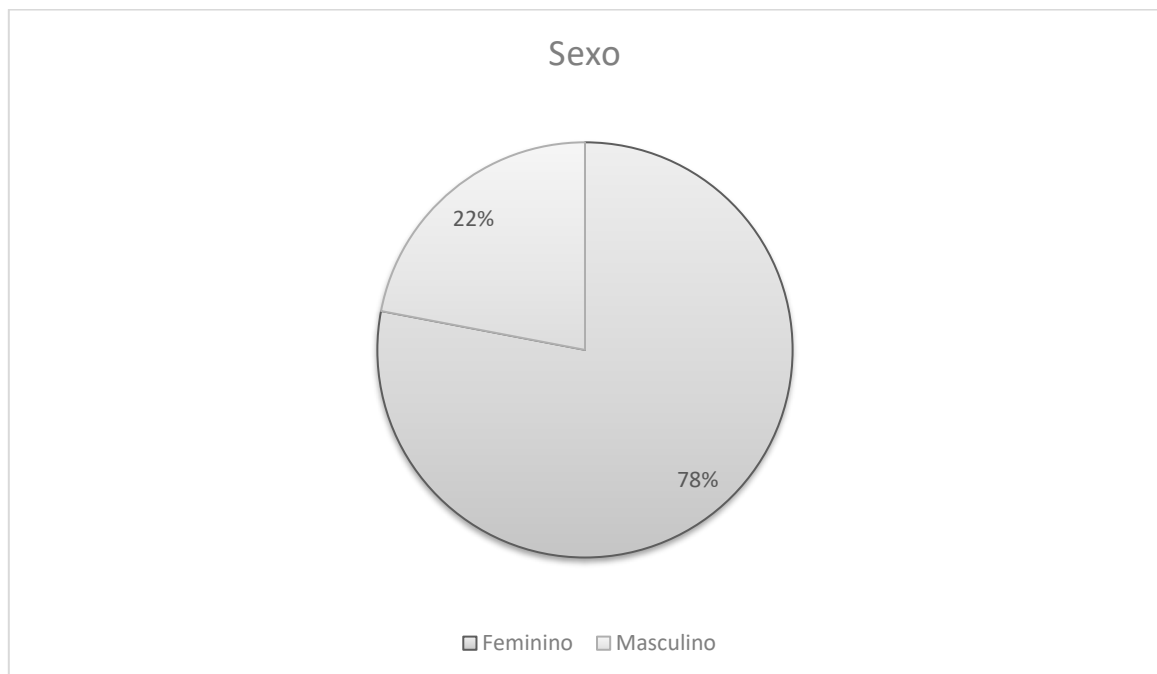
4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

4.1.1 Sexo

Dos 200 pacientes da amostra, 156 eram do sexo feminino (78%) e 44 eram do sexo masculino (22%) como evidencia o gráfico 1.

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA CONFORME O SEXO

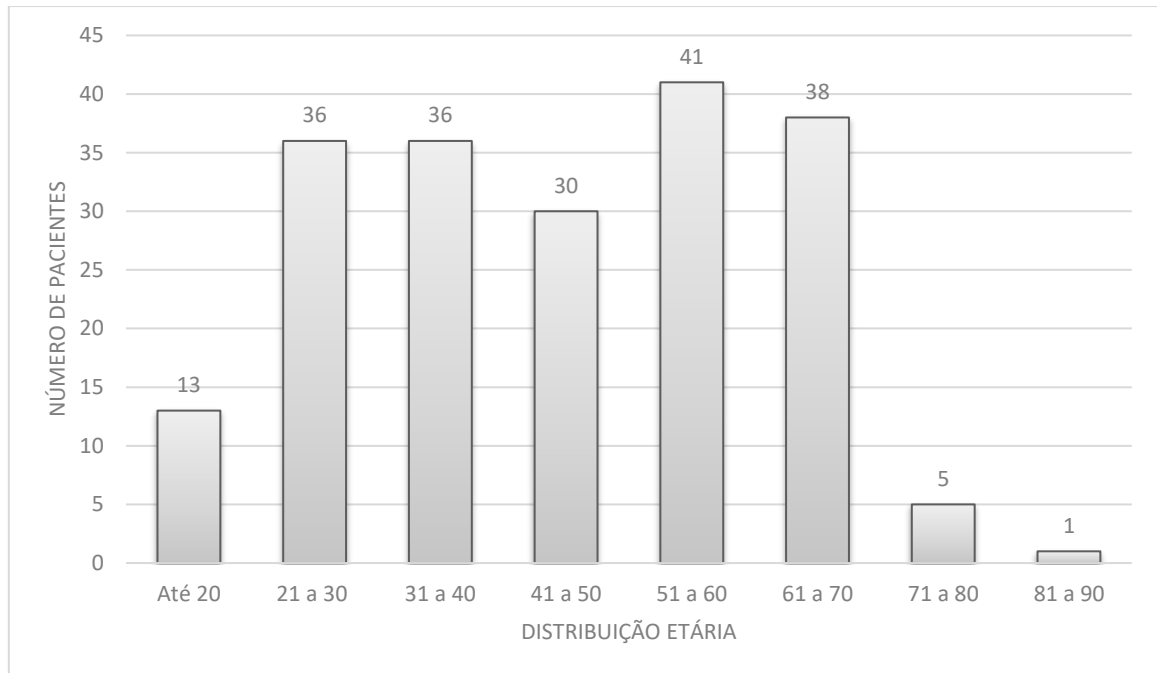


FONTE: A autora (2023)

4.1.2 Idade

A variação da idade foi de 18 a 83 anos com idade média de 45,13 anos. A distribuição etária por décadas encontra-se no gráfico abaixo.

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA



FONTE: A autora (2023)

4.1.3 Comorbidade autoimune associada à doença celíaca

Dos 200 pacientes estudados, 23 (11,5%) relataram apresentar comorbidade associada, sendo o hipotireoidismo, a doença apresentada em todos os casos.

4.1.4 História familiar de doença celíaca

Na amostra total (200), cinco pacientes (2,5%) apresentavam diagnóstico de doença celíaca em familiares de primeiro grau.

4.1.5 Intolerância à lactose

Do total de indivíduos, 58 (29%) relatam diagnóstico prévio de intolerância à lactose.

4.1.6 Sintomas associados ao glúten

Em relação ao relato de sintomas dispépticos relacionados ao glúten, 12 pacientes, ou seja, 6% da amostra, relataram apresentar tal associação clínica.

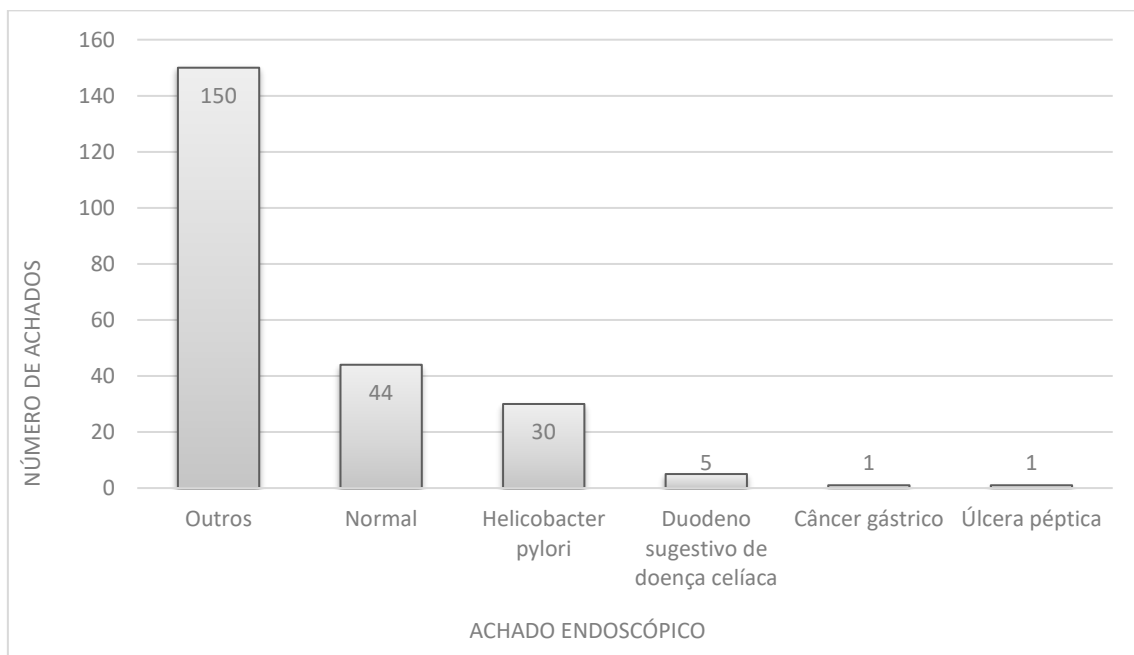
4.2A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

A endoscopia digestiva alta foi considerada normal em 44 pacientes (22%). No total da amostra, houve 30 infecções pelo *Helicobacter pylori* (15%), um diagnóstico de úlcera péptica (0,5%) e um diagnóstico de câncer gástrico (0,5%). Cento e cinquenta endoscopias (75%) apresentaram outros achados sem impacto no diagnóstico.

Em relação à aparência duodenal, cinco pacientes (2,5%) apresentavam aspecto sugestivo de doença celíaca, como atrofia, redução de pregas, irregularidade, nodularidade mucosa, fissuras ou aspecto em mosaico.

Tais achados não somam 100% dos casos, pois um mesmo paciente poderia apresentar mais de uma alteração.

GRÁFICO 3 – RESULTADO DA ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA



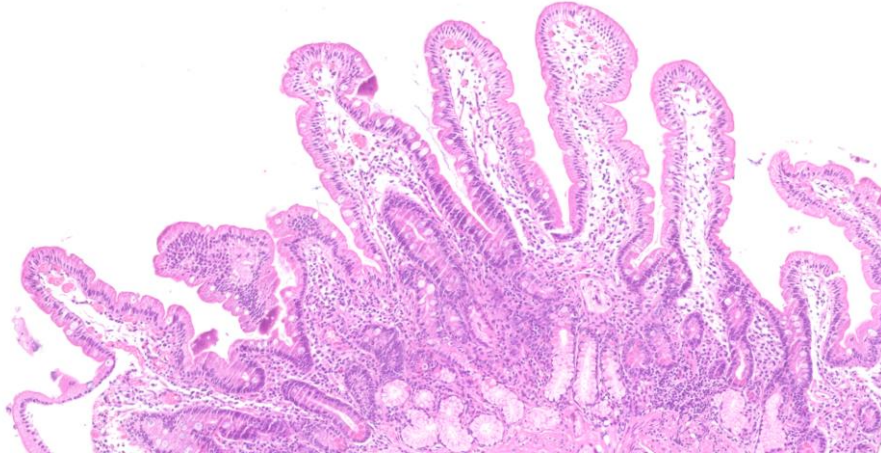
FONTE: A autora (2023)

4.3 HISTOLOGIA DUODENAL

Metade da amostra, 100 pacientes, foi submetida à realização de biópsia duodenal e análise histológica para investigação de doença celíaca. Destes, três pacientes apresentavam achados compatíveis com doença celíaca, Marsh –

Oberhuber 2 e 3 (Figura 2). Os demais pacientes apresentavam histologia duodenal sem achados para doença celíaca (Figura 1).

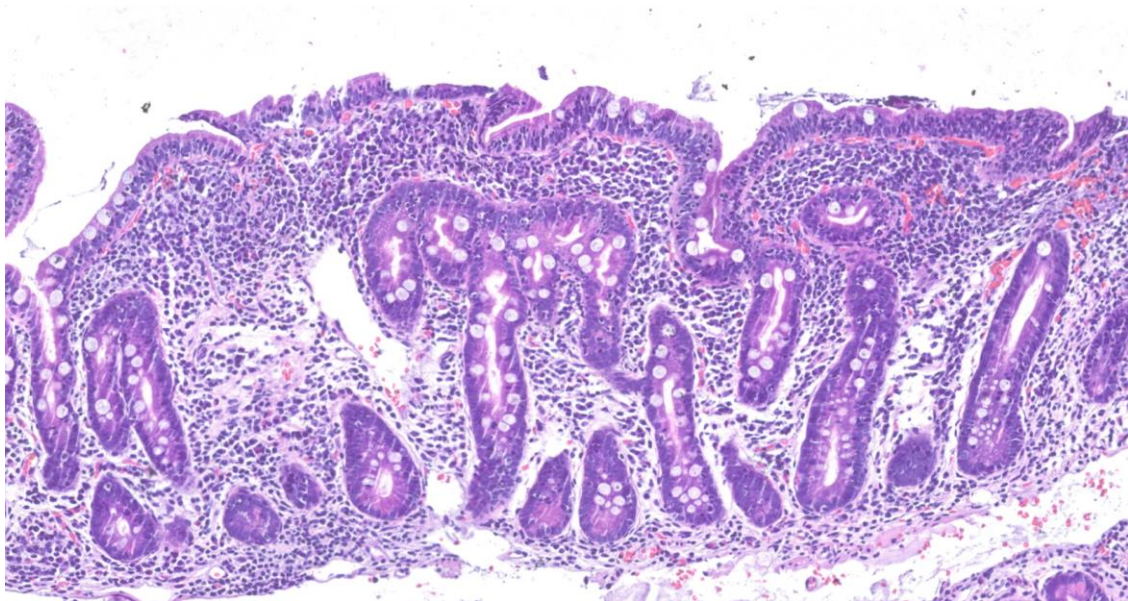
FIGURA 1 – HISTOLOGIA NORMAL DO DUODENO



FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: Imagem histológica da segunda porção duodenal, corada em hematoxilina-eosina. Presença de vilosidades altas, delgadas, em proporção igual ou superior à 3:1 em relação às criptas. Ausência de linfocitose intraepitelial

FIGURA 2 – HISTOLOGIA DE DUODENO COMPATÍVEL COM DOENÇA CELÍACA



FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: Imagem histológica da segunda porção duodenal, corada em hematoxilina-eosina.

Presença de atrofia de vilosidades, hiperplasia de criptas e linfocitose intraepitelial. Classificação de Marsh - Oberhuber 3C.

4.4 SOROLOGIA

Todos os pacientes da amostra apresentaram dosagem de IgA total dentro da normalidade. Sendo assim, nenhum paciente apresentou deficiência de IgA.

Em relação ao total de 200 pacientes da amostra, três deles apresentaram o anticorpo antitransglutaminase IgA positivo, resultando em prevalência estimada de 1,5% com intervalo de confiança de 95% dado por 0,3% a 4,3%.

4.5 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA CELÍACA

Em relação aos 100 pacientes da amostra que foram biopsiados 3 apresentaram diagnóstico de doença celíaca, estabelecido pela positividade de sorologia e histologia. Tal resultado possui uma prevalência estimada de 3% com intervalo de confiança de 95% dado por 0,6% a 8,5%.

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Neste estudo, houve predominância do sexo feminino (78%) e idade média de 45,13 anos, bem como o estudo de Behforouz et al.¹⁷ que encontrou 69,2% de mulheres e idade média de 46,38 anos em pacientes dispépticos. Tais dados estão de acordo com literatura mundial para dispepsia.^{2,18}

Dentre as doenças autoimunes associadas à doença celíaca, as desordens da tireoide são as mais comumente encontradas.¹⁹ Na amostra, a única comorbidade associada à doença celíaca encontrada foi o hipotireoidismo. Esta comorbidade foi relatada por 23 pacientes (11,5%), sendo que um deles apresentou o diagnóstico de doença celíaca.

A literatura médica demonstra que há aumento do risco de doença celíaca em familiares de primeiro grau de indivíduos celíacos.¹³ O presente estudo relatou cinco pacientes com tal relação familiar, correspondendo a 2,5% da amostra, porém não houve associação positiva entre o diagnóstico de doença celíaca e história familiar. Entretanto Behforouz et al.¹⁷ identificaram três pacientes em uma amostra de 530 indivíduos dispépticos estudados para doença celíaca, os quais possuíam maior associação de doença celíaca com história familiar positiva em primeiro grau.

A intolerância à lactose foi relatada em 29% da amostra. Esta prevalência é inferior ao encontrado em um estudo brasileiro que relatou 44,11% de prevalência de intolerância à lactose na região sul, valor que inclui pacientes com outras manifestações clínicas além da dispepsia, impossibilitando a comparação direta dos resultados.²⁰ Referências globais apontam como incerta a prevalência de intolerância à lactose ao redor do mundo por conta de suas variáveis regionais e das diferentes metodologias de testagens. Apesar disso, acredita-se que a presença de má digestão da lactose, seja em torno de 68% ao redor do mundo.²¹ Na amostra, dentre os 3 pacientes celíacos, apenas 1 tinha relatado intolerância à lactose. Não há dados em relação a associação de doença celíaca e intolerância à lactose em pacientes com dispepsia não investigada para que seja possível a comparação com este estudo.

Doze pacientes relataram a piora dos sintomas dispépticos com ingestão de glúten, desses, a doença se confirmou em um. Tal fato pode ser justificado por duas

possibilidades: Presença de doença celíaca cursando com sintomas dispépticos (1 caso), ou presença de sensibilidade ao glúten não celíaca (11 casos), caracterizada pela presença de sintomas com ingestão de glúten, sem a presença de anticorpos e sem sinais histológicos.^{8,22}

A avaliação da presença de comorbidade autoimune, de familiares de primeiro grau acometidos pela doença, de intolerância à lactose e de sintomas relacionados ao glúten, foram uma tentativa de encontrar associação positiva com a doença celíaca. Seria uma forma de, na anamnese, avaliar os indivíduos que apresentariam maior risco. Porém, em virtude do pequeno número de celíacos encontrados, tal associação não pôde ser feita.

5.2 A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* foi encontrada em 15% dos pacientes estudados, taxa inferior à população brasileira geral segundo estudos de Coelho et al.²³ com 70%, e Toscano et al.²⁴ com 35,4%. A prevalência de *Helicobacter pylori* também foi inferior a esperada para América Latina, que é em torno de 57,6% global e 69,2% em adultos. A diferença de prevalência entre o encontrado no presente estudo e a literatura pode estar relacionada ao fato de que há maior prevalência de *Helicobacter pylori* em serviços públicos brasileiros (42%), do que no setor privado (25,6%).^{23,25}

A ausência de etiologias orgânicas para dispepsia, ou seja, infecção pelo *Helicobacter pylori*, câncer gástrico, doença ulcerosa e doença celíaca correspondem a mais de 80% da amostra. Tal resultado foi um pouco superior ao encontrado por Harer e Hasler²⁶, que referem que 70% das dispepsias não investigadas apresentam estudo endoscópico negativo e que 50-60% serão classificados como dispepsia funcional. Apesar disso, o resultado é comparável ao esperado pela literatura, pois de acordo com Ford et al.²⁷ menos de 20% das dispepsias não investigadas são decorrentes de doenças orgânicas e cerca de 80% os indivíduos serão classificados como portadores de dispepsia funcional.

5.3 AVALIAÇÃO DUODENAL

Em relação à aparência duodenal na endoscopia digestiva alta, cinco pacientes apresentaram alterações sugestivas de doença celíaca. Porém, apenas um teve a alteração confirmada histologicamente e anticorpo positivo, fechando assim o diagnóstico de doença celíaca. Os demais apresentaram tanto histologia quanto sorologia negativas, afastando o diagnóstico. O estudo de Leclaire et al.²⁸ afirma que os marcadores endoscópicos não são confiáveis para a detecção de doença celíaca em indivíduos dispépticos, dificultando a definição de quem biopsiar. Apesar disso Behforouz et al.¹⁷ referem que biopsiar rotineiramente o duodeno de indivíduos dispépticos não é a melhor forma de investigar a doença celíaca em pacientes dispépticos, mas sim, individualizar conforme resultado de sorologia, história completa e avaliação endoscópica cuidadosa.

Outro fator a ser considerado e que pode auxiliar na detecção endoscópica de atrofia de vilosidades é a utilização de endoscópio com magnificação da imagem, pois apresenta maior sensibilidade em detectar atrofia em relação à endoscopia com luz branca em alta definição.²⁹

Nesta amostra, 50% dos pacientes (100 indivíduos) foram biopsiados para análise histológica do duodeno. O critério que foi utilizado para definir a biópsia foi a solicitação do médico assistente ou a identificação de sinais endoscópicos. Na prática clínica vários fatores podem impactar nessa decisão, como a suspeita clínica de doença orgânica, facilidade de acesso ao exame endoscópico no Brasil e/ou a oportunidade de realizar a biópsia durante a endoscopia já solicitada, levando ao médico solicitar ao colega endoscopista a realização da biópsia duodenal independente do aspecto macroscópico. Outro fator é o momento da endoscopia, no qual o paciente pode apresentar alguma alteração, seja ela péptica ou atrófica, levando o endoscopista a realizar a biópsia. Tal conduta individualizada está de acordo com o estudo de Behforouz et al.¹⁷ que, conforme citado anteriormente, defende uma abordagem personalizada para definir qual paciente deverá ser biopsiado.

Dentro deste grupo de cem pacientes que foram biopsiados, três deles apresentavam histologia compatível com doença celíaca. Dois deles, apresentavam aparência duodenal normal, o que está em concordância com o estudo Leclaire et al.²⁸

que refere que os marcadores endoscópicos não são confiáveis para a detecção de doença celíaca em indivíduos dispépticos.

5.4 SOROLOGIA

Conforme Husby et al.³⁰, Penny et al.³¹ e Rubio-Tapia et al.³², a dosagem de IgA total deve acompanhar a sorologia celíaca, a fim de evitar falsos negativos em caso de deficiência de IgA. Esta condição é prevalente em 1-400 a 1-800 indivíduos na população em geral e mais comum em celíacos, 2-3 a cada 100.^{15,19}

Em nossa amostra, todos os pacientes (200) apresentavam a dosagem de IgA total e todos apresentavam dosagem dentro dos limites laboratoriais da normalidade. Sendo assim, não houve nenhuma deficiência de IgA em nossa amostra, ao contrário do estudo de Nejad et al.⁸, que encontrou deficiência de IgA em 0,98% da amostra de pacientes dispépticos que foram estudados para doença celíaca. No referido estudo, tais pacientes foram testados com sorologia da classe da Imunoglobulina G.

Considerando o n. total de 200, a prevalência de positividade do anticorpo antitransglutaminase IgA, no presente estudo, foi de 1,5%. O intervalo de confiança calculado estima que exista 95% de chance de que o intervalo de 0,3% a 4,3% contenha a verdadeira prevalência de resultados positivos do anticorpo na população alvo.

A prevalência de positividade do anticorpo antitransglutaminase IgA na população mundial geral e na brasileira é em torno de 1,4 a 1,5%.^{6,14,33}

No contexto da dispepsia, os estudos mundiais apontam uma prevalência sorológica maior do que a da população em geral. O estudo de Behforouz et al.¹⁷ encontrou 6,8% de prevalência da positividade do anticorpo. Resultados semelhantes foram encontrados por Ford et al.⁷, Nejad et al.⁸, Roshanzamir et al.³⁴ e Keshavarz et al.³⁵ que obtiveram 7,9%, 8%, 8,6% e 7% respectivamente. Um estudo indiano³⁶ evidenciou valores menores, de 5%, próximo ao resultado de revisão sistemática e metanálise de Singh et al.¹² que identificou 4,8% de positividade.

Em contrapartida destes resultados internacionais, um estudo brasileiro de 2012, realizado por Machado et al.³⁷, avaliou 399 pacientes dispépticos e encontrou 1,3% de positividade de sorologia celíaca com predominância do sexo feminino e idade média de 49,6 anos.

A prevalência sorológica do presente estudo (1,5%) é abaixo do encontrado na literatura médica que investiga a doença celíaca na dispepsia, porém muito semelhante ao estudo brasileiro de Machado et al.³⁷ Isso sugere a possibilidade da soroprevalência brasileira ser menor do que a mundial no contexto da dispepsia.

5.5 DOENÇA CELÍACA

A prevalência de doença celíaca na população mundial é de 0,7%, sendo inferior na população brasileira, que possui prevalência estimada em torno de 0,3-0,4%.^{6,14,33,38,39}

Na literatura médica os resultados são conflitantes quando estudamos doença celíaca na dispepsia. O estudo de meta análise e revisão sistemática de 2022 refere haver bastante heterogeneidade e moderado risco de viés na literatura do tema.¹²

Considerando que de acordo com Kelly, 2022,¹⁶ o diagnóstico de doença celíaca exige a combinação de positividade do anticorpo, com IgA total normal e histologia compatível com Marsh-Oberhuber 2 ou 3, nosso estudo pôde avaliar a prevalência da doença celíaca em 100 pacientes.

A prevalência de doença celíaca na síndrome dispéptica encontrada no presente estudo foi de 3%. O intervalo de confiança calculado estima que exista 95% de chance de que o intervalo de 0,6% a 8,5% contenha a verdadeira prevalência de resultados positivos do anticorpo e da biópsia na população alvo. Tal resultado refere-se a metade de nossa amostra, ou seja, 100 pacientes, pois é necessária a análise da sorologia e da histologia duodenal para tal diagnóstico. O valor de 3% é acima do esperado para a população mundial e para a população brasileira saudável doadora de sangue.^{33,38,39}

Nosso resultado foi próximo aos encontrados por outros estudos de prevalência de doença celíaca na dispepsia. Behforouz et al.¹⁷, Ford et al.⁷, Nejad et al.⁸ e Roshanzamir et al.³⁴ mostraram 2,8%, 3,2%, 2,5% e 3,7% de prevalência, respectivamente, sugerindo valores acima do esperado para a população. Ou seja, que a prevalência de doença celíaca em indivíduos dispépticos seria maior do que a prevalência em relação à população geral.

Porém, também há resultados inferiores como os obtidos por Lasa et al.¹¹, Dekante et al.⁴⁰, Altintas et al.⁴¹, Sharma et al.³⁶, Özaslan et al.⁴² e Singh et al.¹²

que encontraram prevalência de doença celíaca na dispepsia de 1,25%, 0,9%, 1,44%, 1,1%, 1,5% e 1,5% respectivamente. Valores próximos do esperado para a população geral.

Dois estudos da literatura brasileira, Lima et al.¹⁰ e Machado et al.³⁷ encontraram resultados semelhantes a estes últimos, sendo 1,4% e 0,75% respectivamente. Apesar de serem valores próximos aos esperados para a população mundial geral, também são valores acima do esperado para a população brasileira saudável.

É possível que nossa prevalência de doença celíaca tenha sido mais alta do que os demais estudos brasileiros, considerando que para esta análise, somente metade da amostra foi computada, excluindo todos os outros pacientes que apresentavam sorologia negativa.

Na literatura mundial, a doença celíaca soronegativa apresenta prevalência de 2 a 15% dos celíacos. É caracterizada por ser uma situação especial em que a dosagem do anticorpo é negativa, mas há alteração de histologia duodenal e positividade genética compatíveis com doença celíaca.⁵ Essa condição pode ser avaliada no grupo de 100 pacientes que realizaram biópsia duodenal. Não encontramos nenhum paciente com tal característica, possivelmente pelo baixo número de pacientes biopsiados na amostra.

Um estudo brasileiro realizado por Kotze et al.⁴³ em 2020 aborda a doença celíaca soronegativa. O estudo reforça a importância de seguir a investigação com histologia duodenal em pacientes com sintomas compatíveis e histórico familiar, mesmo com anticorpos negativos.

5.6 EXPECTATIVA FUTURA

Embora esta amostra seja significativa, houve uma baixa prevalência de doença celíaca. Ampliar o estudo com aumento da amostra, presença de grupo controle e investigação multicêntrica irá fornecer respostas mais definitivas em relação à população brasileira.

A continuidade desse estudo irá fornecer um caminho mais claro e certo para ajudar os pacientes.

6 CONCLUSÕES

Pode-se concluir que a prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome dispéptica foi de 3% e que a amostra de pacientes se caracterizou por:

- a. idade média de 45,13 anos e predominância do sexo feminino,
- b. sintomas relacionados ao glúten em 6%,
- c. sinais endoscópicos de doença celíaca em 2,5%,
- d. sinais histológicos de doença celíaca em 3% da amostra biopsiada,
- e. prevalência de positividade sorológica de 1,5%.

REFERÊNCIAS

1. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 Jul;112(7):988–1013. DOI: 10.1038/ajg.2017.154.
2. Tack, J. Dyspepsia. In: FELDMAN, Mark; FRIEDMAN Lawrence S.; BRANDT Lawrence J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 11th edition*. Philadelphia: Elsevier, 2021.p 177-190.
3. Lebwohl B, Green HR. Celiac Disease. In: FELDMAN, Mark; FRIEDMAN Lawrence S.; BRANDT Lawrence J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 11th edition*. Philadelphia: Elsevier, 2021. p. 1736 - 1755.
4. Murray JA, Frey MR, Oliva-Hemker M. Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jun;154(8):2005–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.026.
5. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018 Jan;391(10115):70–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
6. Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2020 Sep;160(1). DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.
7. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009 Jul;30(1):28–36. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04008.x>
8. Nejad MR, Dabiri Reza, Ehsani-ardakani MJ, Mojarad, EN; Derakhshan F, Telkabadi M, Rostami K. Gluten associated dyspepsia; serology and histological characteristics. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(4):197-201. PMID: 24834226
9. Bardella MT, Minoli G, Ravizza D. Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients With Dyspepsia. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1489-1491. DOI: 10.1001/archinte.160.10.1489
10. Lima V, Gandolfi L, De Araújo JA, Pratesi R. Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(3):153-156. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032005000300005>
11. Lasa J, Spallone L, Gandara S, Chaar E, Berman S, Zagalsky D. Celiac disease prevalence is not increased in patients with functional dyspepsia. *Arquivos de Gastroenterologia*.2017;54(1):37–40. DOI: <https://doi.org/10.1590/S00042803.2017v54n1-07>
12. Singh AD, Ellias S, Singh P; Ahui, V, Makharia GK. The Prevalence of the Celiac Disease in Patients with Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Digestive Diseases and Sciences. 2022;67(7):3067–3079. DOI: 10.1007/s10620-021-07142-8.

13. Singh P, Arora S; Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(11):1539-1548. DOI: 10.1038/ajg.2015.296.

14. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(6):823- 836. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037

15. Schuppan D, Dieterich W. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in adults. Up to Date, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults> Acesso em: 02/11/2022.

16. Kelly CP. Diagnosis of celiac disease in adults Up to Date, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-adults?search=celiac&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Acesso em: 02/11/2022.

17. Behforouz A, Esmaeelzadeh A, Mozaffari HM, Mokhtarifar A, Faravani E, Amoueian S, Khooei, A, Jarahi, L, Goshayeshi La. Routine Multiple Duodenal Biopsy during Endoscopy of Dyspeptic Patients Seems Unnecessary for Screening of Celiac Disease. *Gastroenterology Research and Practice*.2020. DOI: 10.1155/2020/6664741.

18. Mahadeva S, Goh K, Lee K. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661–2666. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2661

19. Lundin KEA; Wijmenga, C. Coeliac disease and autoimmune disease - Genetic overlap and screening. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015;12(9):507-515. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.136.

20. Pereira Filho D, Furlan SA. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo: experiência do Laboratório Dona Francisca, Joinville (SC). *Revista Saúde e ambiente*. 2004; 5 (1): 24-30

21. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019; 68 (11): 2080-2091. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318404.

22. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review. *JAMA*. 2017; 318 (7): 647-656. DOI: 10.1001/jama.2017.9730.

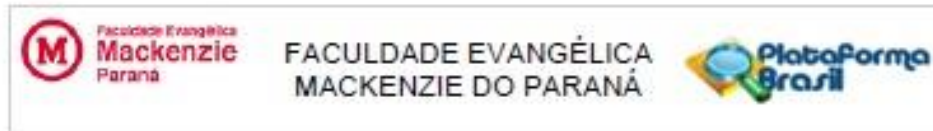
23. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, Assumpção PP, Barbosa AJA, Barbuti R, Braga LL, Breyer H, Carvalhares A, Chinzon

- D, Cury M, Domingues G, Jorge JL, Maguilnik I, Marinho FP, Moraes-Filho JP, Parente JML, Paula-E-Silva CM, Pedrazzoli-Junior J, Ramos AFP, Seidler H, Spinelli JN, Zir JV. IVth Brazilian consensus conference on helicobacter pylori infection. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2018; 55 (2): 97–121. DOI: 10.1590/s0004-2803.201800000-20.
24. Toscano EP, Madeira FF, Dutra-Rulli MP, Gonçalves LOM, Proença MA, Borghi VS, Cadamuro ACT, Mazzale GW, Acayaba R, Silva AE. Epidemiological and clinical-pathological aspects of helicobacter pylori infection in brazilian children and adults. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/8454125.
25. Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2020; 25 (S1). DOI: 10.1111/hel.12734.
26. Harer KN, Hasler WL. Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options. *Gastroenterology & Hepatology*. 2020; 16 (2): 66–17. PMID: 34035704
27. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *The Lancet*. 2020; 396 (10263): 1689-1702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4.
28. Leclaire S, Di Fiore F, Antoniette M, Savoye G, Lemoine F, Le Pessot F, Lerebours E, Ducrotté P. 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. DOI: 10.1055/s-2006-925373.
29. Raju SA, White WL, Lau MS, Mooney PD, Rees MA, Burden M, Ciacci C, Sanders DS. A comparison study between Magniview and high definition white light endoscopy in detecting villous atrophy and coeliac disease: A single centre pilot study. *Digestive and Liver Disease*. 2018; 50 (9): 920–924. DOI: 10.1016/j.dld.2018.03.037.
30. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885-889. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.010.
31. Penny HA, Raju SA, Sanders DS. Progress in the serology-based diagnosis and management of adult celiac disease. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 14 (3): 147-154. DOI: 10.1080/17474124.2020.1725472.
32. Rubio-Tapia A; Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108 (5): 656–676. DOI: 10.1038/ajg.2013.79.
33. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJP, Carvalho FO, Bordin JO, Soares MAC, Patricio FRS, Kawakami E, Morais MB, Fagundes-Neto U. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2007; 19 (1):43-49. DOI: 10.1097/01.meg.0000250586.61232.a3.

34. Roshanzamir N, Zakeri Z, Rostami-Nejad M, Sadeghi A, Pourhoseingholi MA, Shahbakhsh Y, Asadzadeh-Aghdai H, Elli L, Zali MR, Rezaei-Tavirani M. Prevalence of celiac disease in patients with atypical presentations. *Arab Journal of Gastroenterology*, 2021; 22 (3): 220–223. DOI: 10.1016/j.ajg.2021.05.015.
35. Keshavarz AA, Bashiri H, Ahmadi A, Bazargan-Hejazi S. The Prevalence of Occult Celiac Disease among patients with functional dyspepsia: A study from the Western Region of Iran. *Gastroenterology Research and Practice*. 2010. DOI: 10.1155/2010/170702.
36. Sharma H, Verma AK, Das P, Dattagupta S, Ahuja V, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Indian patients with irritable bowel syndrome and uninvestigated dyspepsia. *Journal of Digestive Diseases*, 2015;16 (8):443–448. DOI: 10.1111/1751-2980.12260.
37. Machado DCM, Carvalho ATP, Paiva DD, Carvalho LT. Prevalência de doença celíaca em pacientes dispépticos sem diarreia. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2012; 11 (1): 37-47.
38. Melo SBC, Fernandes MIM, Peres LC, Troncon LEA, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Digestive diseases and sciences*. 2006; 51 (5): 1020-1025. DOI: [10.1007/s10620-006-9340-9](https://doi.org/10.1007/s10620-006-9340-9)
39. Alencar ML, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Damião AOMC, Abrantes-Lemos CP, Leite AZA, Brito T, Chamone DAF, Silva MERS, Gianella-Neto D, Sipahi AM. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo: the most populated city in Brazil. *Clinics*.2012;67(9):1013-1018. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(09\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(09)05)
40. Dekante A, Daugule I, Pavlovic S, Kikuste I, Polaka I, Tzivian L, Kojalo I, Putnis V, Tolmanis I, Rumba-Rozenfelde I, Boka S, Vanags Ai, Leja M. Low prevalence of celiac disease among patients with functional gastrointestinal disorders in Latvia. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2020; 29 (1): 33–39. DOI: 10.15403/jgld-233.
41. Altintas E, Senli MS, Sezgin Orhan. Prevalence of celiac disease among dyspeptic patients: a community-based case-control study. *Turk J Gastroenterol*. 2008; 19 (2): 81-84. PMID: 19110661.
42. Özaslan E, Akkorlu S, Eskioğlu E, Kayhan B. Prevalence of silent celiac disease in patients with dyspepsia. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007; 52 (3): 692–697. DOI: 10.1007/s10620-006-9453-1.
43. Kotze LMS, Utiyama SRR, Kotze LR, Nisihara R. Seronegative celiac disease in brazilian patients: a series of cases. *Arq Gastroenterol*. 2021 Apr; 52 (2): 216-6. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-39>

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA NA SÍNDROME

Pesquisador: Manoela Agular Cruz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53310321.3.0000.0103

Instituição Proponente: INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.123.320

Situação do Parecer:

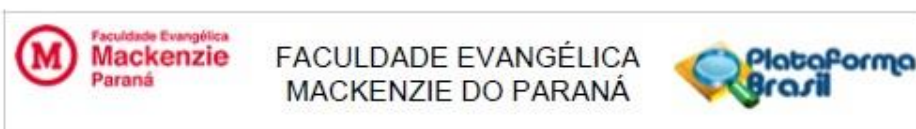
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorinho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

Página 06 de 07



Continuação do Parecer: 5.123.320

CURITIBA, 24 de Novembro de 2021

Assinado por:
ANA CRISTINA LIRA SOBRAL
 (Coordenador(a))