



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Debora Rodrigues Jozala

**Achado endoscópico de pontos brancos em
duodeno de crianças: há significado
patológico?**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Cirurgia e Medicina
Translacional

Orientadora: Prof^a Associada Erika Veruska Paiva Ortolan

Botucatu
2020

Debora Rodrigues Jozala

**Achado endoscópico de pontos
brancos em duodeno de crianças: há
significado patológico?**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, *Campus* de Botucatu, para obtenção do
título de Doutora em Cirurgia e Medicina
Translacional, área de concentração Cirurgia
Pediátrica.

Orientadora: Profa. Associada Erika Veruska Paiva Ortolan

Botucatu

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Jozala, Debora Rodrigues.

Achado endoscópico de pontos brancos em duodeno de crianças : há significado patológico? / Debora Rodrigues Jozala. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Erika Veruska Paiva Ortolan
Capes: 40102076

1. Duodenite. 2. Duodeno - Doenças. 3. Endoscopia. 4. Crianças. 5. Patologia.

Palavras-chave: Duodenite; Duodeno; Endoscopia pediátrica; Pontos brancos.

Dedicatórias

À minha Vó Diva (in memoriam),
que sempre torceu e orou por sua *Debinha*.

Agradecimentos

À minha mãe, **Roseli Rodrigues de Freitas**, que acompanhou de perto esta jornada desde o início, ajudando-me em todas as etapas, fazendo-me companhia, auxiliando na organização e dando-me forças para persistir mesmo quando havia nebulosidade - obrigada pelas velas acesas.

Ao meu noivo, **Guilherme Henrique Martins Santos**, pela compreensão durante esta trajetória e em tantas outras. Pelo auxílio nas questões burocráticas e tecnológicas que este estudo demandou. Também agradeço por ser meu parceiro em todos os momentos nestes anos e por ser uma das maiores motivações na construção de novos caminhos.

Ao meu pai **Eduardo Jozala** e meu tio **Luis Carlos Ferreira**, por serem inspirações de altruísmo, cada um à sua maneira, e por me ajudarem a me tornar quem sou hoje, principalmente como médica e pesquisadora, na constante tentativa de gerar ações transformadoras.

À minha professora, chefe, colega e orientadora **Prof^a Associada Erika Veruska Paiva Ortolan**, por ter me ensinado muito sobre Pesquisa e por ter me dado ferramentas para atuar por minhas “próprias pernas”. Por ter me acolhido neste doutorado e ter me presenteado com a esplêndida oportunidade de desenvolver esta pesquisa. Agradeço pela presença constante em todas as etapas deste estudo e em tantos outros aspectos da construção de minha carreira, não só na Pesquisa, como na Medicina e Cirurgia Pediátrica. Além disso tudo, outro presente belíssimo e singular que a senhora me deu, e pelo qual sou muito grata, foi a chance de aprender Endoscopia Infantil no programa de residência em Cirurgia Pediátrica (surpreendendo constantemente meus colegas com estes conhecimentos).

Ao **Prof. Dr. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção** que foi meu orientador no mestrado e me capacitou para a carreira acadêmica, fatos estes que me trouxeram a imensa alegria de poder exercer o cargo de professora em uma instituição de ensino de Medicina. Agradeço pelas incansáveis explicações sobre Pesquisa ao longo dos anos e pela dedicação envolvida.

Aos professores **Dr. Cassio Vieira de Oliveira** e **Dr. Talles Bazeia Lima** da equipe da Endoscopia do Hospital das Clínicas da FMB-UNESP por terem me acolhido neste universo e proporcionado conhecimentos da área.

À **Prof^a Tit. Maria Aparecida Marchesan Rodrigues Kobayasi** e **Ma. Simone Terra Lourenção** pela colaboração na presente tese. Agradeço à Ma. Simone pelas revisões das lâminas dos pacientes e todas as orientações na área de Patologia de suma importância para o desenvolvimento deste estudo.

À equipe da Patologia do Hospital das Clínicas da FMB-UNESP, em destaque ao meu amigo **Marcos Roberto Franchi**, por todo trabalho envolvido e que tornou possível a revisão das lâminas e a execução do presente estudo - e pela pessoa boa que é para o mundo. Também agradeço à **Sra. Denise Aparecida dos Santos** pelo levantamento de registros e

laudos, ao **Sr. Joaquim Carvalho** pela separação dos materiais histológicos do arquivo e ao **Sr. Luiz Fernando Franchi** pela realização dos procedimentos laboratoriais envolvidos nas revisões.

Aos meus colegas residentes da Cirurgia Pediátrica na época da execução do trabalho **Ma. Laura Cantisano de Deus Silva** e **Paulo Cezar Haddad de Amorim** e, meu colega (para mim, também professor) da equipe da Endoscopia, **Me. Gustavo Rosa de Almeida Lima**, pela participação nos exames e organização dos registros fotográficos deste estudo. Agradeço também à **Dra. Giovana Tuccille Comes**, que esteve junto comigo desde meu início da residência - no começo como residente, depois como supervisora – por toda ajuda e apoio na execução deste trabalho.

Aos meus colegas ex-residentes da FMB-UNESP **Dr. Marcos Curcio Angelini**, **Dr. Wilson Elias de Oliveira Júnior** e **Dr. Rodrigo Corsato Scomparin** pela amizade e apoio em diversas dificuldades nos últimos anos.

Aos funcionários do setor de endoscopia do HC-FMB-UNESP pela dedicação e bom humor na rotina e também pela contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Aos preceptores da residência médica **Me. Antonio Marcos Rodrigues** e **Dra. Rozemeire Garcia Marques** pelos importantes ensinamentos, apoio e compreensão da realização do programa de pós-graduação conciliado com o período de residência médica.

À minha amiga e secretária do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional **Marcia Fonseca Piagentini Cruz** por ajudar a organizar a minha vida acadêmica e a entender as estratégias envolvidas para o desenvolvimento do doutorado, sempre com muita gentileza e dedicação.

À equipe da Urologia Infantil do Hospital Infantil Darcy Vargas, sob coordenação do **Prof. Dr. Jovelino Quintino de Souza Leão**, pelos ensinamentos e pela compreensão que tornou possível a conciliação entre o programa de aprimoramento em Urologia Infantil e a conclusão deste doutorado.

À minha amiga **Flávia Fazzio Barbin**, ex-residente de Patologia do HC-FMB-UNESP, pela constante ajuda na compreensão dos aspectos histopatológicos das doenças que estudo.

À minha amiga **Mariana Reis** que constantemente me auxilia em questões de design, detalhes gráficos - e que, ultimamente, até mesmo vem me ajudando com referências bibliográficas na língua francesa.

À **Dra. Juliana Tedesco Dias** pelo apoio com amigáveis palavras em momentos de dificuldades na execução deste estudo.

Aos meus amigos *de sempre*, por serem meus *amigos de sempre*, **Arielli, Júlio, Tiaron, Mariela, Jonathan, Bianca e Matheus**. Sem vocês em minha vida seria mais difícil carregar fardos e alcançar conquistas.

À **Camila Camara Viviani dos Santos** (*in memoriam*), aluna jovem pesquisadora e sempre motivo de muito orgulho para nossa instituição FMB-UNESP. Minha dupla inicialmente neste trabalho, obrigada pela parceria em todos os projetos que desenvolvemos juntas e por ter topado, sem pensar duas vezes, em ser minha colega neste também.

Agradeço a **Deus** por me privilegiar com o apoio destas pessoas incríveis e por iluminar e nortear meu caminho constantemente.

Resumo

Introdução: apesar de haver rotina de realização de biópsias nas endoscopias digestivas pediátricas, patologias duodenais nas crianças receberam pouca atenção em estudos da literatura. Um dos achados macroscópicos relativamente comuns na prática endoscópica nas crianças é a ocorrência de pontos brancos na mucosa duodenal. Não há estudo na literatura que aborde a relação destes pontos brancos e seus aspectos anatomopatológicos com as diversas patologias em pacientes pediátricos. **Objetivo:** pesquisar concordância entre a presença de pontos brancos no duodeno com as informações clínicas e com achados histopatológicos. **Metodologia:** estudo observacional, retrospectivo, tipo caso-controle, a partir da análise de laudos de exames e revisão de lâminas de biópsias duodenais de pacientes de 0 a 18 anos, submetidos a endoscopias digestivas altas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP), de janeiro de 2012 a maio de 2019. Foram selecionados pacientes com laudos endoscópicos de pontos brancos em duodeno e analisaram-se possíveis concordâncias em relação aos achados histopatológicos e indicações clínicas dos exames destes pacientes, pareados com controles de exames endoscópicos sem a presença de pontos brancos. **Resultados:** foram incluídos no estudo laudos de 137 pacientes com pontos brancos no duodeno e 132 pacientes sem alterações em duodeno no exame endoscópico. Houve mínima concordância entre o achado de pontos brancos e alterações histopatológicas ($k=0,055$). Não houve influência da indicação clínica dos exames endoscópicos no achado de pontos brancos e alterações histopatológicas. As alterações histológicas mais encontradas dentre pacientes com pontos brancos foram acúmulos linfoides, duodenite crônica com eosinófilos e linfocitose intraepitelial. Quase metade da amostra total de pacientes (49,8%), dos dois grupos, apresentou alterações histopatológicas, sendo que, destes, 46,3% apresentavam macroscopia sem alterações. **Conclusão:** não houve concordância entre presença de pontos brancos em duodeno e indicação clínica e achados histopatológicos específicos.

Palavras-chave: endoscopia pediátrica, duodeno, pontos brancos, duodenite.

Abstract

Introduction: Despite existing a routine of performing biopsies in pediatric digestive endoscopies, children's duodenal pathologies have received little attention in literature studies. One of the relatively common macroscopic findings in endoscopic practice in children is the presence of white spots on the duodenal mucosa. No study in the literature addresses these white spots' relationships and their anatomopathological aspects with the different pediatric patients' different pathologies.

Objective: Investigate the agreement between white spots in the duodenum with clinical information and histopathological findings. **Methodology:** an observational, retrospective case-control study, based on the analysis of endoscopies reports and revision of duodenal biopsies of patients from 0 to 18 years old, at the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP), from January 2012 to May 2019. Patients with endoscopic reports of white spots in the duodenum were selected, and possible concordances were analyzed related to the histopathological findings and clinical indications of endoscopies, paired with reports of patients without the presence of white spots. **Results:** reports of 137 patients with white spots in the duodenum and 132 patients without changes in the duodenum on the endoscopic examination were included in the study. There was a minimal agreement between the finding of white spots and histopathological changes ($k = 0.055$). There was no influence of the clinical indication of endoscopic exams on the finding of white spots and histopathological changes. The most common histological changes found in patients with white spots were lymphoid accumulations, chronic duodenitis with eosinophils, and intraepithelial lymphocytosis. Almost half of the total sample of patients (49.8%) of both groups had histopathological changes, and 46.3% had normal macroscopy. **Conclusion:** there was no agreement between white spots in the duodenum and clinical indication or specific histopathological findings.

Keywords: pediatric endoscopy, duodenum, white spots, duodenitis.

Lista de Siglas e Abreviaturas

Lista de Siglas e Abreviaturas

AIC	CrITÉrio de informaÇão de Akaike (<i>Akaike information criterion</i>)
ASGE	<i>Sociedade Americana de Endoscopia Digestiva</i> (<i>American Society for Gastrointestinal Endoscopy</i>)
AUC	�rea Sob a Curva ROC (<i>area under the curve</i>)
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EDA	Endoscopia digestiva alta
ESGE	<i>Sociedade Europeia de Endoscopia Digestiva</i> (<i>European Society of Gastrointestinal Endoscopy</i>)
Hp	<i>Helicobacter pylori</i>
k	Kappa
n	Número
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

Sumário

Sumário

1. Introdução.....	16
2. Objetivo.....	20
3. Metodologia	21
3.1. Cenário e delineamento.....	21
3.2. Exames endoscópicos.....	21
3.3. Análise histopatológica.....	22
3.4. Avaliação da reprodutibilidade e confiabilidade da Classificação de Taş <i>et al.</i> (2012)	22
3.5. Análise Estatística.....	23
4. Resultados.....	24
4.1. Descrição da amostra estudada.....	24
4.2. Pontos brancos no duodeno x alterações histopatológicas.....	31
4.3. Avaliação da reprodutibilidade e confiabilidade da Classificação de Taş <i>et al.</i> (2012)	32
4.4. Outras análises de dependência e predição.....	33
5. Discussão.....	37
6. Conclusão.....	41
7. Referências Bibliográficas.....	42
Anexos	45

1. Introdução

A descrição do achado de pontos brancos em duodeno remonta ao final da década de 70, quando surgiu a descrição da linfangiectasia¹ – entidade patológica que seria determinante de uma enteropatia com perda de proteínas. Femppel et al² (1978) demonstraram a presença de pontos brancos em pacientes submetidos a endoscopias digestivas altas (EDAs) realizadas quatro horas após ingestão de gorduras, havendo desaparecimento destes achados após 14 horas quando da repetição do procedimento. As biópsias destes pontos brancos mostravam dilatação de vasos linfáticos nas vilosidades repletas de lipídio. Em 1986, Zanten et al³ relataram o caso de uma paciente com sinais e sintomas clínicos de linfangiectasia, porém sem alterações nas primeiras endoscopias e biópsias. Esta paciente recebeu dieta gordurosa na noite anterior de uma nova endoscopia digestiva alta (EDA), quando pontos brancos foram identificados em duodeno, havendo as seguintes alterações histológicas das biópsias: dilatação de vasos linfáticos e edema de vilosidades, sem sinais inflamatórios. Os autores julgaram que este achado seria patológico e optaram por tratamento com dieta de pouca gordura, com desaparecimento dos sinais e sintomas da paciente.

Desde então, são escassos os trabalhos que estudaram a ocorrência dos pontos brancos no duodeno^{4, 5, 6}. A maioria dos estudos são em população adulta, retrospectivos e, sobretudo, sem grupo controle. A discussão sobre ser um achado fisiológico ou patológico persistiu. Há ainda também polêmica sobre relação com doenças específicas ou ser um achado inespecífico⁶, havendo descrição de relação com casos de linfangiectasia⁷, linfoma⁸, giardíase, linfangioma, doença de Whipple⁹ e duodenite⁵. Até mesmo a linfangiectasia propriamente dita, tida como entidade essencialmente patológica ou relacionada a patologias^{9, 10}, passou a ser entendida como modificação da mucosa e submucosa que também pode ocorrer em condições fisiológicas ou funcionais¹¹, como no jejum ou após ingestão de alimentos gordurosos. Estudo recente, transversal, com grupo controle, tentando-se determinar o significado clínico do achado de linfangiectasia, concluiu que esta alteração tende a ocorrer mais em pacientes com patologias coexistentes, como doenças autoimunes e pancreáticas¹².

A forma de apresentação dos pontos brancos também passou a ser analisada, havendo inclusive estudos que lançam mão da endoscopia com magnificação para melhor avaliação da mucosa e vilosidades na tentativa de diferenciar as situações benignas das patológicas (linfoma folicular duodenal e linfangiomas, por exemplo)⁸. Taş *et al.* (2012)⁴ propuseram uma classificação com o intuito de graduar-se a extensão do envolvimento do duodeno pelos pontos brancos. Esta ferramenta fora aplicada pelos autores na investigação da influência do tratamento clínico na apresentação destes achados. Os autores dividiram os achados de pontos brancos em três grupos ordinais, de acordo com a extensão, baseando-se na experiência pessoal do endoscopista da pesquisa (Figura 1)⁴. Não houve estudo de avaliação das propriedades psicométricas desta classificação proposta.



Figura 1. Aplicação da graduação da aparência de extensão de envolvimento do duodeno por pontos brancos elaborada por Taş *et al.* (2012)⁴. **A:** grau I – detecção dos pontos esbranquiçados requerem exame cuidadoso; **B:** grau II – pontos brancos imediatamente aparentes porém escassos; **C:** grau III - aparência densa dos pontos brancos na mucosa duodenal. Fonte: Taş *et al.* (2012)⁴.

Na população pediátrica, endoscopias digestivas altas (EDAs) e baixas são comumente realizadas em crianças para a avaliação de sintomas gastrointestinais e auxílio na confirmação e exclusão de diagnósticos diferenciais, além de obtenção de amostras para biópsias com posterior análise histopatológica¹³. Endoscopistas pediátricos frequentemente realizam biópsias mesmo em áreas macroscopicamente normais, embasados no fato de que os riscos de sedação e repetição de endoscopias são considerados superiores ao risco de biópsias e de que trabalhos apontam para uma discrepância entre os resultados da macroscopia e análises histopatológicas das biópsias de até 60%¹⁴⁻¹⁷.

No entanto, são escassos os estudos envolvendo as características clínicas, endoscópicas e anatomopatológicas das alterações duodenais na infância^{13,18}. Apesar da ASGE e ESGE^{14, 19} recomendarem a realização de biópsias nas EDAs, os achados duodenais nas crianças não receberam a mesma atenção dos estudos encontrados na literatura do que as alterações esofágicas e gástricas^{19,20}. No entanto, o duodeno é afetado por diversos fatores locais e sistêmicos, como acidez gástrica, *Helicobacter pylori* (Hp), linfangiectasia intestinal, medicações, infecções e pode estar implicado em diversas entidades patológicas, como doença celíaca, gastroenterite eosinofílica, enterite autoimune, doença de Crohn e neoplasias, podendo apresentar alterações aos exames endoscópicos e histológicos^{13, 16, 18}.

Em 2003¹⁵, Kori *et al.* pesquisaram patologias duodenais em crianças a partir de biópsias endoscópicas, sendo encontradas 17,4% de anormalidades histológicas. Dentre estas, foram apontadas a giardíase, inflamação crônica da lâmina própria, linfocitose intraepitelial, doença de Crohn, dilatação linfática e, curiosamente, concomitante infecção por HP nas biópsias gástricas de todos esses pacientes. Foi levantada a discussão, a partir destes resultados, sobre a relevância clínica de algumas dessas alterações histológicas – que podem ser somente variações da normalidade, especialmente nos casos de inflamação crônica sem lesão epitelial. No entanto, o grupo sugeriu a inclusão da realização de biópsias duodenais de rotina na EDA em pacientes pediátricos, considerando as importantes informações adicionais que podem ser obtidas e que podem acabar influenciando o tratamento dos pacientes. Além disso, enfatizaram um baixo valor preditivo negativo do aspecto normal da mucosa macroscopicamente, assim como já sugerido por outros estudos¹³⁻¹⁷.

Em relação aos pontos brancos do duodeno, somente Sahyouni *et al.* (2020)²¹ fazem referência a este achado na população pediátrica, em estudo de doença celíaca em crianças, colocando pontos brancos espalhados em duodeno como marcadores a serem considerados para hipótese diagnóstica, com especificidade de 93% para a patologia.

Não há estudo na literatura, portanto, que tenha investigado a relação entre pontos brancos e seus aspectos anatomopatológicos e clínicos com as patologias duodenais de forma geral em pacientes pediátricos. Considerando a variedade de patologias que podem acometer o duodeno nessa população¹⁸, e a necessidade de melhor entendimento do significado da presença dos pontos brancos em duodeno,

considera-se fundamental a investigação desse achado endoscópico e se há relações com patologias específicas.

2. Objetivos

2.1. Estabelecer prevalência de ocorrência de pontos brancos em duodeno de uma amostra de pacientes pediátricos;

2.1.1 Identificar as características clínicas e demográficas dos pacientes pediátricos que apresentam pontos brancos no duodeno.

2.2. Investigar concordância entre a presença de pontos brancos no duodeno em endoscopias de pacientes pediátricos com as características clínicas e com os achados histopatológicos das biópsias realizadas;

2.3. Avaliar a capacidade diagnóstica da identificação de pontos brancos de duodeno na endoscopia digestiva alta (EDA) para alterações histopatológicas em pacientes pediátricos;

2.4. Investigar reprodutibilidade e confiabilidade para aplicação da graduação proposta por Taş *et al.* (2012)⁴;

2.5. Investigar relações de dependência e predição das variáveis: idade, indicação clínica, presença de Hp em biópsias gástricas, graduação pela classificação de Taş *et al.* (2012)⁴ e tipo de alteração histopatológica para os desfechos:

- Concordância da presença de pontos brancos no duodeno e alterações histopatológicas
- Presença de alterações histopatológicas nas biópsias duodenais.

3. Metodologia

3.1. Cenário e delineamento

Foi delineado estudo observacional, retrospectivo, tipo caso-controle, a partir de análise de laudos de pacientes submetidos a EDAs realizadas no Setor de Endoscopia Digestiva Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Foram incluídos os pacientes de 0 a 18 anos que apresentavam pontos brancos em duodeno descritos em laudos endoscópicos de exames realizados durante o período de janeiro de 2012 a maio de 2019. Para grupo controle, foram incluídos pacientes que não apresentavam alterações macroscópicas em duodeno em EDAs entre os anos de 2006 a 2019. Esta seleção ocorreu de forma pareada em relação às indicações clínicas para a realização das EDAs e também por grupo etário e sexo.

Foram levantados os dados: sexo, idade na ocasião do exame endoscópico, achados dos laudos endoscópicos, indicação clínica descrita no pedido do exame, números dos registros das lâminas histológicas, pesquisa de Hp em biópsias gástricas e fotografias do duodeno no exame endoscópico.

Foram excluídos do estudo pacientes que não foram submetidos a biópsias nas EDAs ou cujas lâminas histológicas não puderam ser recuperadas.

Esse projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa local (CAAE 59831116.0.0000.5411), conforme Anexo 1.

3.2. Exames endoscópicos

Todas as endoscopias foram realizadas por uma mesma equipe experiente em procedimentos endoscópicos pediátricos. Os pacientes realizaram o exame após no mínimo, 8 horas de jejum.

Os equipamentos utilizados foram da marca Olympus®, modelos Q150 e XP150N conectados em uma processadora da série 180. Os exames foram realizados na luz branca padrão. As biópsias realizadas nas EDAs seguiram padrão da rotina de biópsias em crianças do serviço, em 4 frascos: segunda porção do duodeno (2 a 4 fragmentos em frasco único), estômago (antro e corpo no mesmo frasco – 2

fragmentos por segmento) e esôfago (distal e proximal em dois frascos – 2 fragmentos por segmento). Frente a suspeita de doença celíaca, também eram obtidas biópsias de bulbo duodenal. É rotina já estabelecida no serviço a anotação do achado de pontos brancos de duodeno em laudos, além da realização do registro fotográfico.

3.3. Análise histopatológica

Todas as lâminas histológicas das biópsias de duodeno dos grupos de pacientes foram revisadas por patologista sênior especializada em aparelho digestivo, com cegamento em relação aos dados clínicos dos participantes. As amostras foram fixadas em formalina 10%, processadas em parafina e seccionadas. A coloração realizada foi em hematoxilina e eosina (H&E). Foram utilizados os critérios para análise das lâminas, conforme Quadro 1.

Quadro 1 - Itens histológicos avaliados pelo estudo e os critérios de avaliação

Alteração histológica	Critério
Acúmulos linfoides	Presente ou ausente
Duodenite crônica com eosinófilos	> 15 eosinófilos por campo de grande aumento
Linfocitose Intraepitelial	> 6 linfócitos / 20 células epiteliais ²²
Linfangiectasia	Presente ou ausente
Adenoma tubular	Presente ou ausente
Giardíase	Presente ou ausente
Atividade inflamatória neutrofílica	Presente ou ausente
Vacuolização citoplasmática de enterócitos	Presente ou ausente

3.4. Avaliação da reprodutibilidade e confiabilidade da Classificação de Taş et al. (2012)⁴

Foi realizada aplicação da graduação da extensão de envolvimento do duodeno por pontos brancos desenvolvida por Taş et al. (2012)⁴ por meio da análise das fotos dos exames realizados. Esta análise foi realizada em dois momentos diferentes, de forma independente, por endoscopista junior e por endoscopista sênior, sem

conhecimento dos dados clínicos e histopatológico. As fotos foram submetidas a aleatorização e cegamento por um terceiro observador que não possuía experiência ou conhecimento na área do trabalho.

3.5. Análise Estatística

O tamanho da amostra foi calculado em 114 pacientes, considerando-se a proporção de resultados concordantes de 59,3% entre avaliação endoscópica e histológica de duodeno, determinado em estudo prévio de nosso grupo de pesquisa¹⁷, e estimando valor nulo de kappa de 0,40, com poder de teste estimado em 90%, buscando detectar diferenças de até 70% para o valor nulo de kappa.

A avaliação de concordância entre os achados de endoscopias digestivas altas e análises histopatológicas foi determinada através do índice Kappa. A análise da capacidade diagnóstica da avaliação endoscópica duodenal foi realizada pela determinação dos valores de sensibilidade, especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN), acurácia e área sob a curva ROC (AUC), considerando-se a análise histopatológica das biópsias como o método padrão-ouro para o diagnóstico. A avaliação das concordâncias intraobservadores e interobservadores para aplicação da graduação proposta por Taş *et al.* (2012)⁴ foi realizada por meio da estatística Kappa com pesos quadráticos (Fleiss-Cohen), devido ao caráter ordinal da classificação. As relações de dependência e predição foram realizadas através de modelos de regressão logística simples e por modelos lineares generalizados, com distribuição de probabilidade binomial e função de ligação Logit. As potenciais diferenças entre distribuições percentuais foram investigadas pelo teste binomial. O nível de significância foi estabelecido em 5% e a análise foi realizada no software IBM SPSS Statistics 22.0 ® for Windows ®.

4. Resultados

4.1. Descrição da amostra estudada

No período de 2012 a 2019, foram realizadas 1180 endoscopias digestivas altas com biópsias pela equipe da Endoscopia Digestiva Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Destas, 144 (12,2%) apresentaram pontos brancos em duodeno relatados nos laudos. Para constituição de grupo controle, foram selecionados pacientes sem alterações em duodeno em uma amostra de exames realizados entre os anos de 2006 a 2019, selecionando-se de forma pareada 144 pacientes. Foram excluídos 7 e 12 pacientes dos grupos, respectivamente, por não apresentarem lâminas passíveis de revisão histológica (Figura 2).

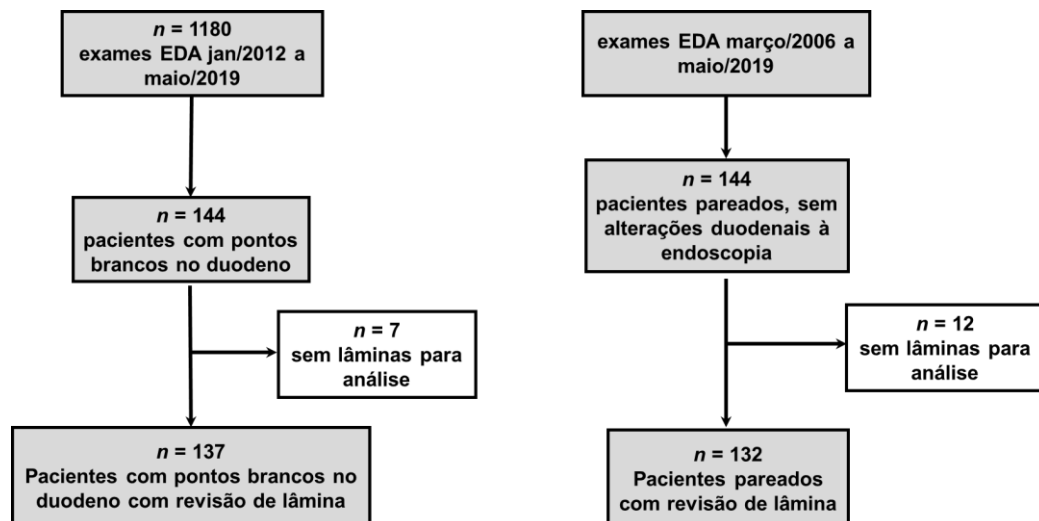


Figura 2 - Fluxograma de seleção da amostra do estudo

A maioria dos pacientes com pontos brancos em duodeno foram do sexo feminino (65%, n=89). O grupo etário predominante neste grupo de estudo foi de 5 a 12 anos para ambos os gêneros (Figura 3). As principais indicações para as EDAs foram dispepsia e dor abdominal crônica recorrente (Tabela 1).

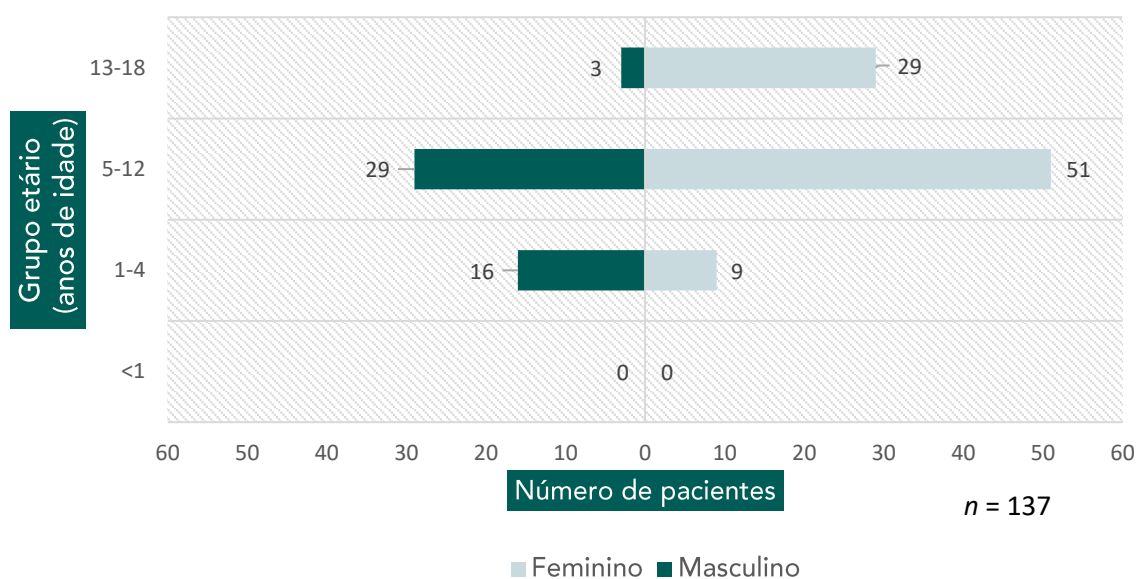


Figura 3 – Distribuição dos pacientes com pontos brancos em duodeno de acordo com faixa etária.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes portadores de pontos brancos no duodeno de acordo com a indicação do exame endoscópico

Indicações	Número de pacientes (% , n)
Dispepsias, dor abdominal crônica recorrente, pesquisa de HP	54% (74)
Hematêmese, hemorragia digestiva baixa, pesquisa de varizes esofágicas, anemia, hepatopatias, fibrose cística	10,9% (15)
Náuseas e vômitos crônicos	10,9% (15)
Disfagia, suspeita de esofagite eosinofílica	8,8% (12)
Suspeita de DRGE, esofagite por DRGE, dor retroesternal	5,8% (8)
Estenose esofágica, estenose esofágica por ingestão de cáusticos, pós operatório tardio de cirurgias esofágicas	2,9% (4)
Suspeita de doença celíaca, diarreia crônica, disabsorção, enteropatias	2,9% (4)
Suspeita de doença inflamatória intestinal	2,2% (3)
Polipose adenomatosa familiar	0,7% (1)
Ingesta de corpo estranho	0,7% (1)
	100% (137)

Dentre os pacientes com pontos brancos em duodeno, 52,6% (n=72) apresentaram alterações histopatológicas (Tabela 2). As alterações histopatológicas encontradas mais frequentemente foram os acúmulos linfoides e a duodenite crônica com eosinófilos, descritas na Tabela 3 e representadas nas figuras de 4 a 11.

Ainda dentre os pacientes portadores de pontos brancos, 14 apresentaram outras alterações macroscópicas associadas em duodeno (Tabela 4), sendo que, destes, cinco pacientes possuíam alteração na análise histopatológica. Por meio de análise por modelo de regressão logística simples, observamos que possuir alteração endoscópica associada aos pontos brancos não prediz alterações histopatológicas [$p = 0,357$; OR = 0,583 (0,18-1,84)].

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes do grupo com pontos brancos em duodeno e do grupo controle de acordo com alterações histológicas de duodeno

		Alterações histopatológicas		Total
		Sim	Não	
Pontos brancos em duodeno	Sim	72	65	137
	Não (controle)	62	70	132
Total		134	135	269

Kappa = 0, 055 (0 – 0,175)

Tabela 3 – Distribuição das alterações histopatológicas encontradas de acordo com achados endoscópicos em todos os pacientes (com pontos brancos e controles) (n=134)

Alterações histopatológicas	Pontos brancos		Total (n/%)
	Sim	Não	
Acúmulos linfoides	43	29	72 (46,5%)
Duodenite crônica com eosinófilos	14	19	33 (21,3%)
Linfocitose intraepitelial	10	16	26 (16,8%)
Linfangiectasia	7	1	8 (5,2%)
Giardíase	3	5	8 (5,2%)
Atividade inflamatória neutrofílica	1	5	6 (3,9 %)
Vacuolização citoplasmática de enterócitos	1	0	1 (0,6%)
Adenoma tubular	0	1	1 (0,6%)
Total de alterações histológicas encontradas:	79	76	155* (100%)

*n difere do n total de pacientes devido à ocorrência de mais de um tipo de alteração histológica em uma mesma lâmina de biópsia de duodeno

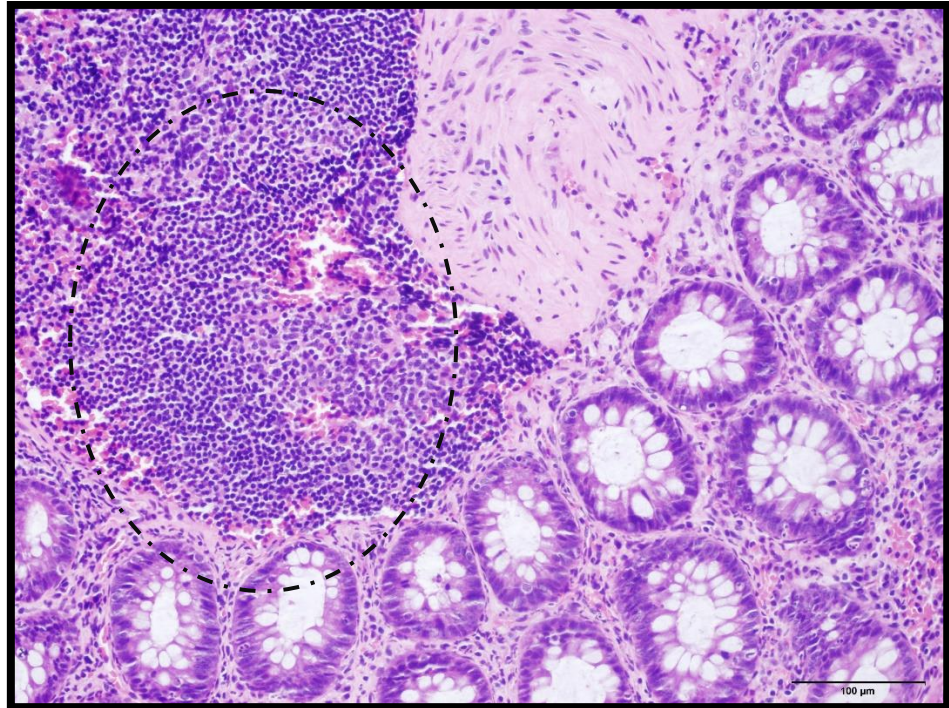


Figura 4 – Corte histológico de biópsia de duodeno de paciente com presença de pontos brancos na EDA, revelando acúmulo linfoide – área dentro do pontilhado (H&E, 200x).

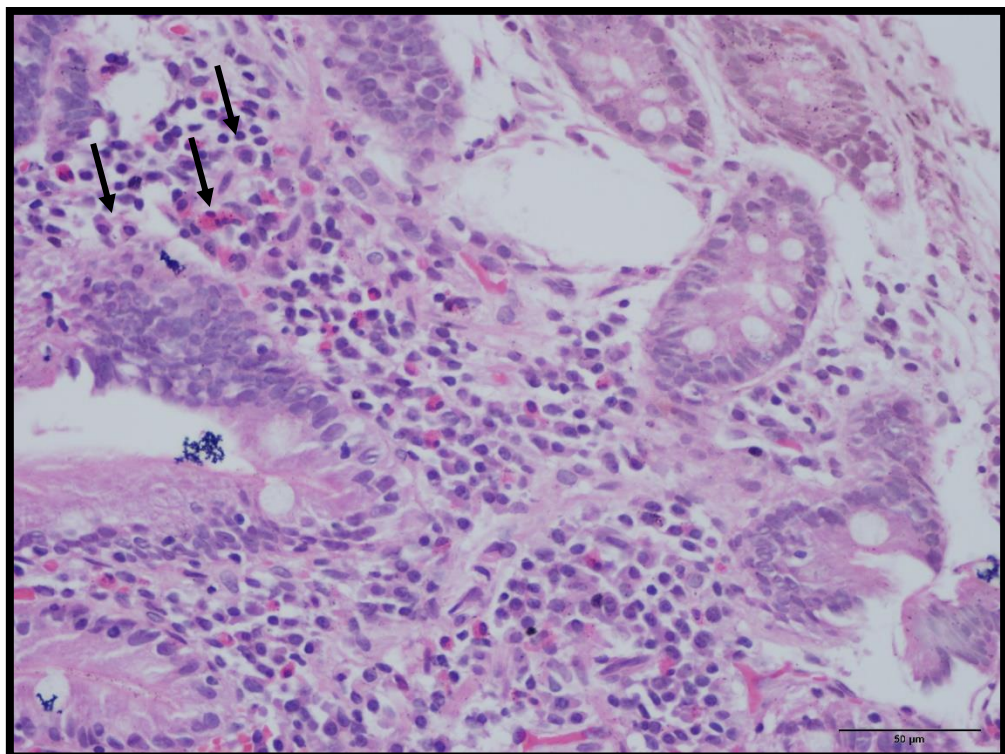


Figura 5 – Corte histológico de biópsia de duodeno de paciente com presença de pontos brancos na EDA, revelando infiltrado inflamatório misto composto por linfócitos, plasmócitos e eosinófilos na lâmina própria da mucosa - setas (H&E, 400x).

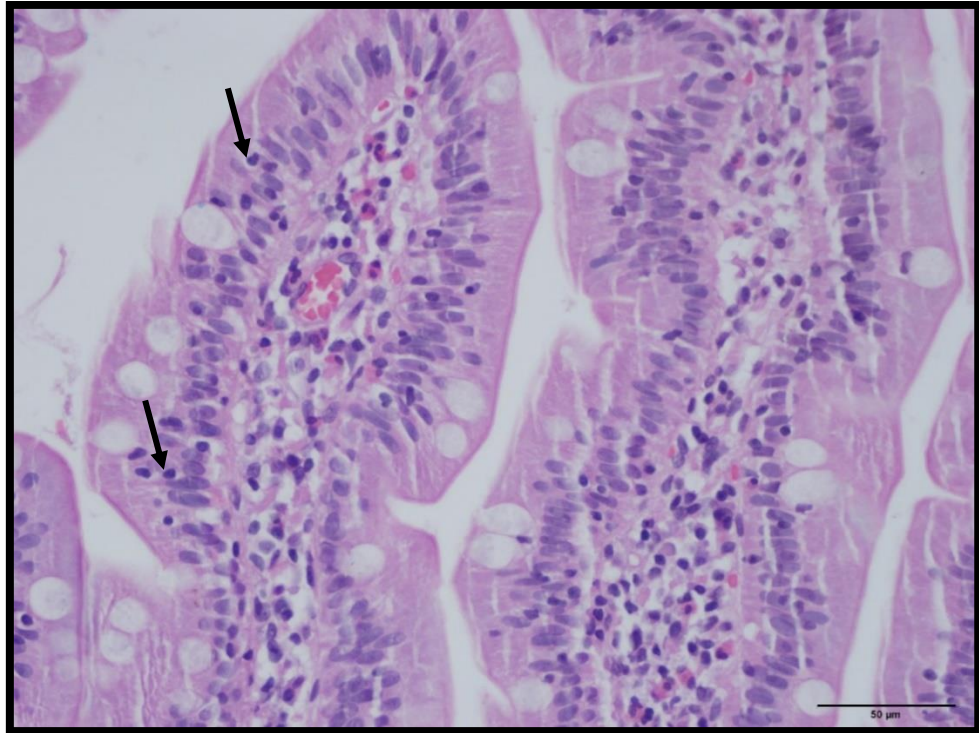


Figura 6 – Corte histológico de biópsia de duodeno de paciente com presença de pontos brancos na EDA, revelando mucosa intestinal com arquitetura preservada e aumento do número de linfócitos intraepiteliais - setas (H&E, 400x).

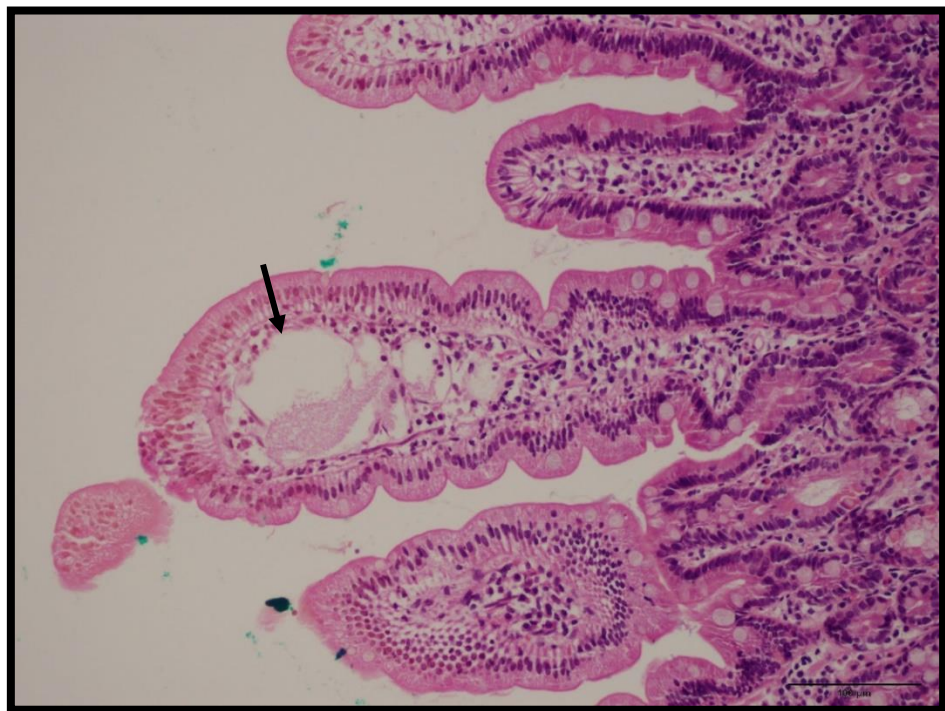


Figura 7 – Corte histológico de biópsia de duodeno de paciente com presença de pontos brancos na EDA, revelando presença de linfático dilatado na ponta da vilosidade – seta.

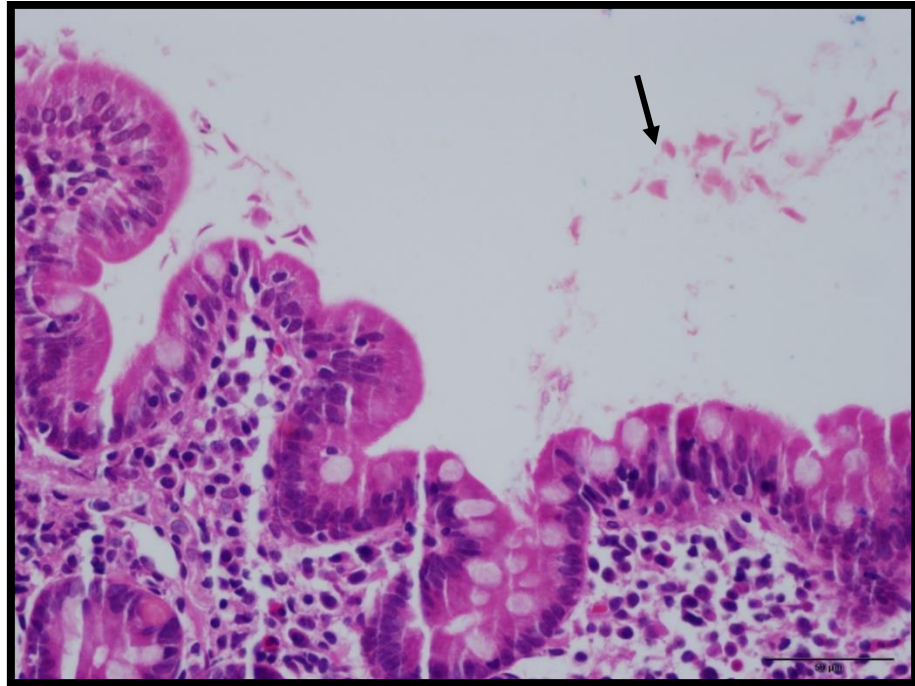


Figura 8 – Corte histológico de biópsia de duodeno de paciente com presença de pontos brancos na EDA, revelando padrão “de folhas caindo” (trofozoítas em forma de foice), característico da *Giardia lamblia* na superfície luminal - seta (H&E, 400x).

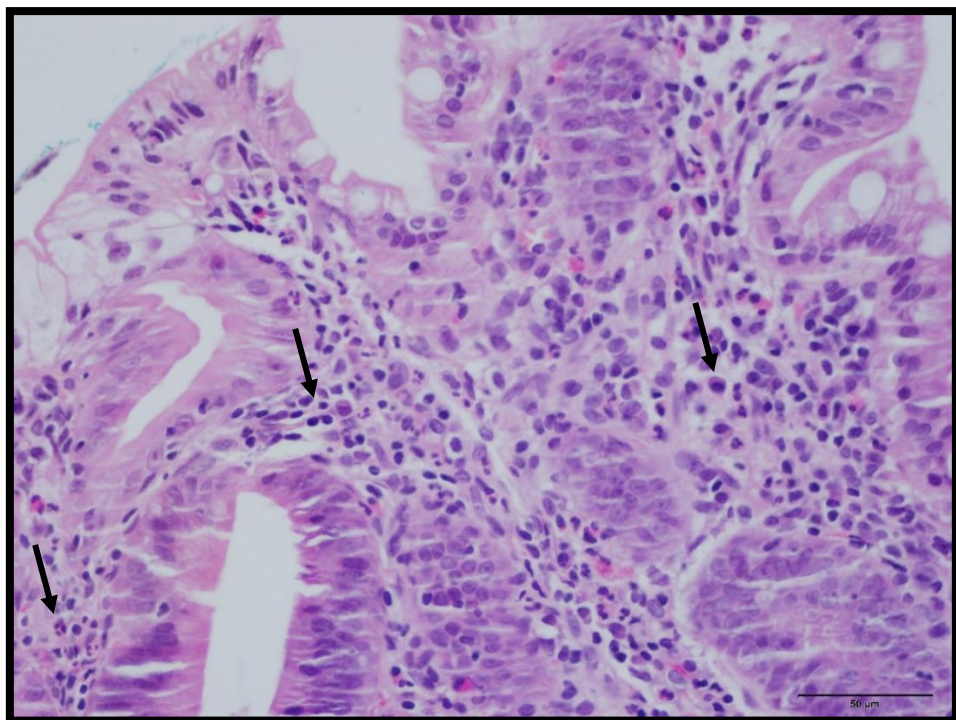


Figura 9 – Corte histológico de biópsia de duodeno de paciente com presença de pontos brancos na EDA, revelando infiltrado inflamatório misto com linfócitos, plasmócitos e neutrófilos associado a reatividade epitelial - setas (H&E, 400x).

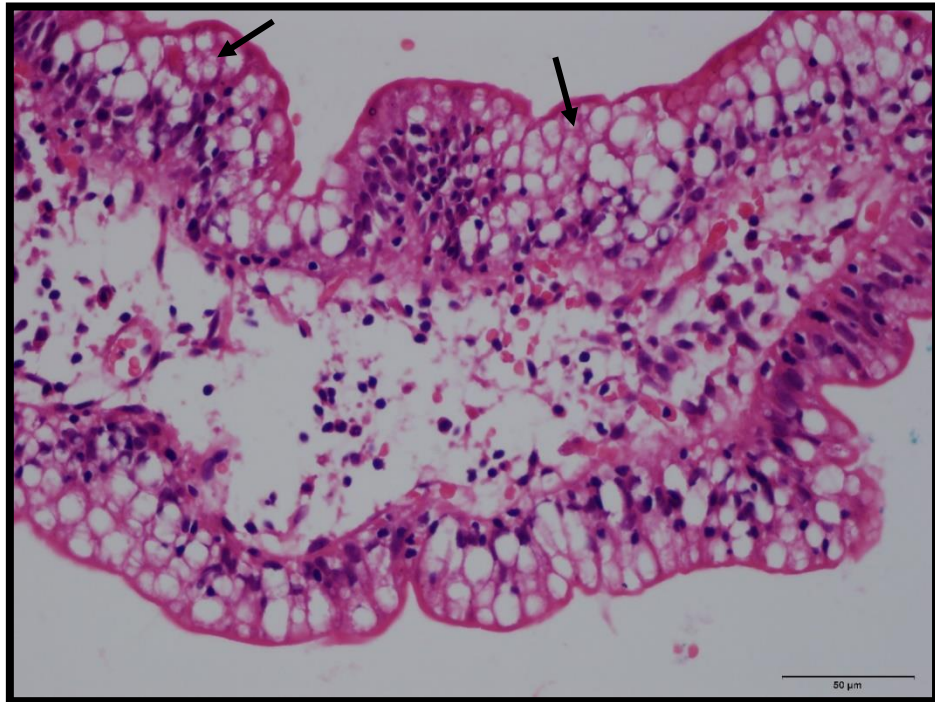


Figura 10 – Corte histológico de biópsia de duodeno de paciente com presença de pontos brancos na EDA, revelando enterócitos com numerosos, pequenos e claros vacúolos citoplasmáticos – achado característico da abetalipoproteinemia e de ocorrência também em outras síndromes de má-absorção intestinal - setas (H&E, 400x).

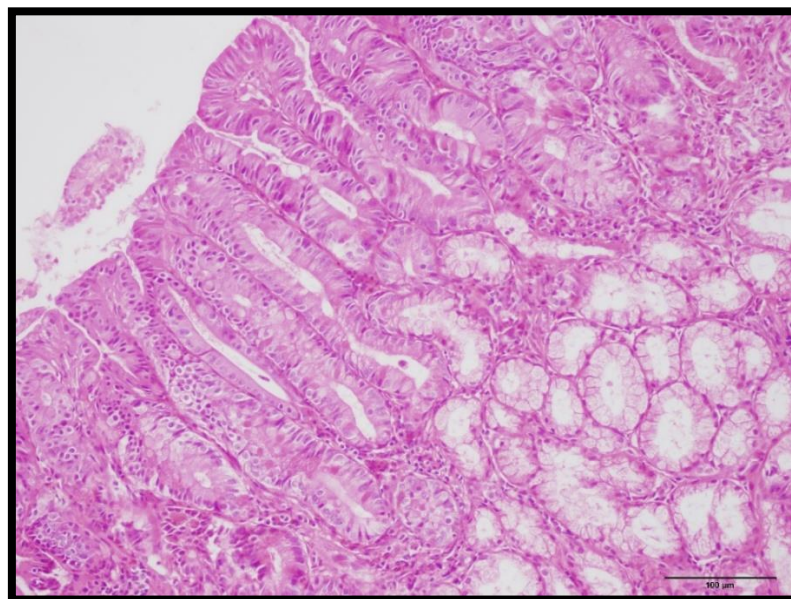


Figura 11 – Corte histológico de biópsia de duodeno de paciente do grupo controle revelando microadenoma tubular com atipias citológicas de baixo grau no duodeno (H&E, 200x).

Tabela 4 - Distribuição dos demais achados macroscópicos encontrados nas EDAs de pacientes com pontos brancos no duodeno (n=137)

Achados endoscópicos em duodeno	n	%
Atrofia duodenal	12	8,8%
Duodenite hipertensiva	1	0,7%
Pólipo	1	0,7%
Hipertrofia de glândulas de Brunner	1	0,7%
Enantema bulbar	1	0,7%
Pontos brancos em duodeno	137	100%

4.2. Pontos brancos no duodeno x alterações histopatológicas

A concordância entre a identificação de pontos brancos e a presença de alterações histológicas foi fraca [$k=0,055$ (0 – 0,175)], de acordo com indicador de magnitude de Landis & Koch (1977)²³. Em relação à capacidade diagnóstica da identificação de pontos brancos no duodeno na EDA para alterações histológicas, encontraram-se baixos valores de sensibilidade e especificidade (53,73% e 51,85%), com uma baixa acurácia diagnóstica (52,79%), com VPP de 52,55%, VPN de 53,03% e AUC de 0,528.

Não houve predição com significância estatística entre presença de pontos brancos na EDA e alterações histopatológicas [$p=0,36$; OR = 1,25 (0,77 – 2,02)], segundo análise por teste de regressão logística simples.

Não houve diferença significativa ($p=0,397$), de acordo com teste binominal, entre o percentual de pacientes com pontos brancos e sem alterações histológicas (47,5%; n=65) e aqueles com pontos brancos com alterações histológicas (52,55%; n=72).

A análise de concordância entre identificação de pontos brancos do duodeno e os principais tipos de alterações histológicas revelou concordância fraca ou pobre, como descrito na Tabela 5. O tipo de alteração histológica encontrada não influenciou a possibilidade de concordância entre o achado de pontos brancos e presença de alteração histológica na biópsia duodenal ($p=0,302$; modelo linear generalizado com

distribuição de probabilidade binomial e função de ligação Logit; AIC=37,691). A ocorrência de alteração histopatológica em biópsia de duodeno não está associada à presença de pontos brancos [$p=0,185$; OR=2,86 (0,604 – 1,359)], por análise de modelo linear generalizado com distribuição de probabilidade binomial e função de ligação Logit (AIC= 37,69).

Tabela 5 – Avaliação da predição de concordância entre presença de pontos brancos em duodeno e os principais tipos de alterações histológicas

Alteração histopatológica	Análise de concordância (<i>Kappa</i>)
Acúmulo linfóide	0,131 (0 - 0,299)
Duodenite crônica com eosinófilos	0
Linfocitose intraepitelial	0

4.3. Avaliação da reprodutibilidade e confiabilidade da Classificação de Taş et al. (2012)⁴

Dentre os pacientes com pontos brancos no duodeno, 86 possuíam registro fotográfico do exame endoscópico de duodeno (Figura 12). Foi encontrada concordância fraca entre as classificações dadas pelos endoscopistas em um primeiro momento [$k=0,38$ (0,18 – 0,57)], e concordância moderada em um segundo momento [$k=0,56$ (0,37 – 0,75)], havendo, portanto, equivalência quando aplicada mais de uma vez. Houve concordância substancial intraexaminadores júnior e sênior [$k=0,64$ (0,47-0,80) e $k=0,80$ (0,69-0,91)], de forma que a ferramenta mostrou estabilidade.

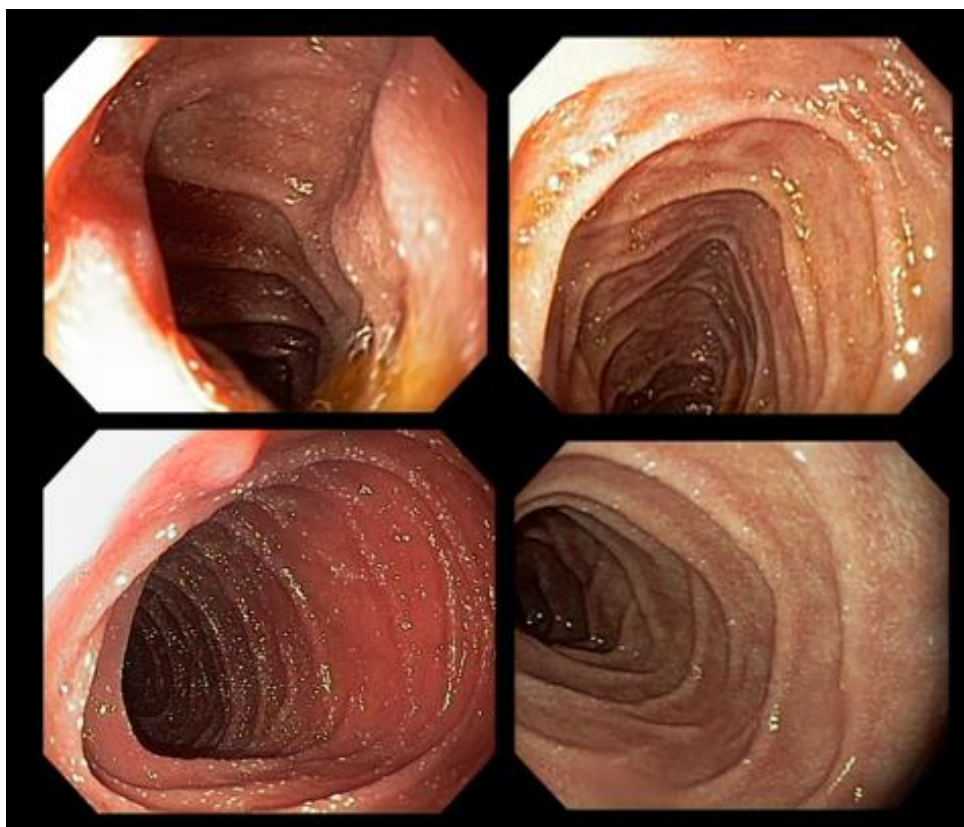


Figura 12. Exemplos de registros fotográficos de exames endoscópicos de pacientes com pontos brancos em duodeno incluídos neste estudo

A classificação da graduação da extensão dos pontos brancos de Taş *et al.* (2012)⁴ não foi capaz de prever alterações histopatológicas [$p=0,220$; $OR= 0,696$ (0,39- 1,24)], de acordo com teste de regressão logística simples. A aplicação de um modelo linear generalizado com distribuição de probabilidade binomial e função de ligação Logit também demonstrou não haver predição significativa de alterações histopatológicas a partir da classificação endoscópica de Taş *et al.* (2012)⁴ ($p=0,45$; $AIC = 17,11$).

4.4. Outras análises de dependência e predição

Aplicando-se um teste binomial (Tabela 6), não houve maior presença de pontos brancos em pacientes com identificação da bactéria Hp nas biópsias ($p=0,254$), assim como não houve influência da presença de Hp na ocorrência de pontos brancos na EDA por modelo linear generalizado com distribuição de probabilidade binomial e função de ligação Logit [$p=0,192$; $OR=0,67$ (0,37 – 1,21); $AIC= 13,94$]. Não houve

influência de portar Hp no potencial de concordância entre pontos brancos em duodeno e alterações histopatológicas [$p=0,125$; OR=0,63 (0,35 – 1,13)], pela aplicação de modelo linear generalizado com distribuição de probabilidade binomial e função de ligação Logit (AIC = 13,96).

Encontramos resultado estatisticamente significativo [regressão logística simples: $p=0,002$; OR=2,15 (1,32 - 3,51)] para a associação entre o diagnóstico endoscópico das gastrites com a presença de pontos brancos no duodeno. No entanto, este resultado não se confirma quando analisamos a associação entre diagnóstico histopatológico de gastrite e presença de pontos brancos [regressão logística simples: $p=0,08$; OR=0,3 (0,08 - 1,16)].

Tabela 6 – Relação entre presença de pontos brancos em duodeno na EDA e pesquisa de *Helicobacter pylori*

		Pontos brancos		Total
		Sim	Não	
<i>Helicobacter pylori</i>	Sim	39	37	76
	Não	70	45	115
Total		109	82	191

Teste binomial: $p = 0,254$

Não houve influência da idade na presença de pontos brancos à endoscopia [$p=0,956$; OR=1,00 (0,94 - 1,06)] pela aplicação de modelo linear generalizado com distribuição de probabilidade binomial e função de ligação Logit (AIC = 64,71). Além disso, também não houve influência da idade na concordância entre pontos brancos e alterações histológicas [$p=0,692$; OR=1,02 (0,95 – 1,07); modelo linear generalizado com distribuição de probabilidade binomial e função de ligação Logit; AIC = 66,0].

Nenhum dos grupos de indicações clínicas de EDA associou-se ao potencial de concordância entre a presença de pontos brancos e alterações histopatológicas ($p=0,917$). Também não há associação dos grupos de indicações de exames de endoscopia digestiva alta ao achado de pontos brancos ($p=1,0$).

A principal alteração histopatológica encontrada no estudo, para ambos os grupos de pacientes com pontos brancos e controle, foi o acúmulo linfóide, sendo predominante nos pacientes com clínica de dor abdominal, conforme exposto nas

Tabelas 7 e 8. Outra alteração histológica frequente foi a duodenite com eosinófilos, também presente em maior proporção (54,5% das lâminas com esta alteração) no grupo dos pacientes com dispepsia e dor abdominal crônica recorrente.

Tabela 7 – Indicações clínicas para EDA correspondentes às alterações histológicas apresentadas, em números absolutos de frequência (n=269)

Histologia	Grupos de indicações de EDA									
	Disfagia	Estenose	DRGE	Dor	Pesquisa sangramento	Suspeita doença inflamatória	Suspeita doença celíaca	Náuseas e vômitos	Polipose adenomatosa familiar	Ingesta corpo estranho
Acúmulos linfoides	6	1	5	38	7	2	3	10	0	0
Duodenite crônica com eosinófilos	5	0	2	18	2	2	0	4	0	0
Linfocitose intraepitelial	1	0	0	17	1	1	2	3	1	0
Linfangiectasia	2	0	0	4	1	0	1	0	0	0
Giardíase	0	1	2	4	0	0	1	0	0	0
Atividade inflamatória neutrofílica	0	0	1	4	0	0	0	1	0	0
Vacuolização citoplasmática de enterócitos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Adenoma tubular	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Sem alterações	10	7	7	69	18	3	3	16	0	2

Tabela 8 – Distribuição das alterações endoscópicas e histopatológicas de acordo com a indicação clínica da realização do exame de endoscopia digestiva alta, incluindo pacientes com pontos brancos e grupo controle

Indicações	Alterações histopatológicas		Grupos	n
Disfagia, suspeita de esofagite eosinofílica	SIM	14	Pontos brancos	8
			Controle	6
	NÃO	10	Pontos brancos	4
			Controle	6
Estenose esofágica, estenose esofágica por ingesta de cáusticos, pós operatório tardio de cirurgias esofágicas	SIM	1	Pontos brancos	1
			Controle	0
	NÃO	7	Pontos brancos	3
			Controle	4
Suspeita de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), esofagite por DRGE, dor retroesternal	SIM	9	Pontos brancos	4
			Controle	5
	NÃO	7	Pontos brancos	4
			Controle	3
Dispepsias, dor abdominal crônica recorrente, pesquisa de HP	SIM	85	Pontos brancos	43
			Controle	42
	NÃO	69	Pontos brancos	34
			Controle	35
Hematêmese, hemorragia digestiva baixa, pesquisa de varizes esofágicas, anemia, hepatopatias, fibrose cística	SIM	16	Pontos brancos	7
			Controle	9
	NÃO	18	Pontos brancos	10
			Controle	8
Suspeita de doença inflamatória intestinal	SIM	3	Pontos brancos	1
			Controle	2
	NÃO	3	Pontos brancos	2
			Controle	1
Suspeita de doença celíaca, diarreia crônica, disabsorção, enteropatias	SIM	5	Pontos brancos	3
			Controle	2
	NÃO	3	Pontos brancos	1
			Controle	2
Náuseas e vômitos crônicos	SIM	16	Pontos brancos	10
			Controle	6
	NÃO	16	Pontos brancos	6
			Controle	10
Polipose adenomatosa familiar	SIM	2	Pontos brancos	1
			Controle	1
	NÃO	0	Pontos brancos	0
			Controle	0
Ingesta de corpo estranho, exames sem sintomas	SIM	0	Pontos brancos	0
			Controle	0
	NÃO	2	Pontos brancos	1
			Controle	1

5. Discussão

Foi encontrada prevalência de 12,2% de pacientes portadores de pontos brancos em duodeno em uma amostra pediátrica de laudos endoscópicos de exames que foram realizadas biópsias. Trata-se de um número elevado, comparando-se com estudos realizados com a população adulta - que trazem uma prevalência de cerca de 1 a 4,8%^{4, 5, 6}.

Para investigarmos o significado deste achado na população infantil, houve a escolha do desenho de estudo tipo caso-controle, partindo do conhecimento das conclusões de outros trabalhos que tornaram mais robusto o conceito de que o exame endoscópico normal não exclui alterações histopatológicas na população pediátrica¹⁷. Desta forma, a comparação com um grupo controle sem alterações macroscópicas faz-se fundamental para o estudo proposto. Ademais, destaca-se que nossa pesquisa identificou ocorrência de alterações histopatológicas em 47% dos pacientes com duodeno normal na EDA. Esta proporção é maior que a apontada por outros estudos que encontraram alterações histopatológicas em duodenos normais à endoscopia de crianças^{15, 24}. Tal achado pode estar implicado no tipo do serviço em que a pesquisa foi realizada, onde a maior parte das solicitações de exames endoscópicos em crianças partem de uma equipe experiente e de referência em Gastropediatria, com protocolos e padronização de condutas.

Dentre os pacientes com pontos brancos, encontraram-se 52,6% (n=72) de indivíduos com alterações histopatológicas. Esta frequência é menor que outros trabalhos em adultos com pontos brancos na literatura^{4,5,6} nos quais foram encontradas alterações histopatológicas para todos os pacientes com pontos brancos à endoscopia. Nestes referidos estudos, não há especificação sobre cegamento do patologista em relação à presença de pontos brancos na endoscopia, o que pode ter interferido no resultado apresentado. Além disso, por se tratarem de estudos com adultos, estes resultados podem não ser confrontáveis aos nossos. Ao comparar-se este resultado do presente trabalho às frequências do grupo controle, a ocorrência de pontos brancos apresenta concordância fraca com as alterações histopatológicas ($k=0,055$) encontradas em nosso estudo. Este dado, juntamente às análises de acurácia, indica que o achado de pontos brancos no duodeno não corresponde a presença de alterações patológicas nos pacientes pediátricos.

No grupo dos pacientes com pontos brancos no duodeno, foram encontradas, em 11,7% dos casos, outras alterações macroscópicas, tais como: atrofia duodenal, duodenite hipertensiva, pólipos, nodularidade e enantema bulbar. Estas alterações, além de úlceras, também foram encontradas em outros estudos de patologias duodenais em crianças^{15, 18, 25}. Em nosso trabalho, a presença destas outras alterações nos pacientes com pontos brancos também não foi determinante de alterações histopatológicas.

A infecção por Hp e suas repercussões tem sido aventadas como situações relacionadas à presença de pontos brancos⁶. A proporção de pacientes em nosso estudo, do grupo dos pontos brancos, com Hp presente em biópsias gástricas foi de 35,8%. Este valor está abaixo dos índices de prevalência de infecção por Hp em crianças brasileiras²⁶. E, além disso, quando comparado ao grupo controle, não encontramos diferença estatística.

Já em relação às alterações histopatológicas mais frequentes nos pacientes pediátricos com pontos brancos em duodeno, em nosso estudo, encontramos uma frequência maior de acúmulos linfoides, seguidos pela duodenite crônica com eosinófilos e pela linfocitose intraepitelial, o que diverge dos estudos com a população adulta – os quais relatam linfangiectasia e duodenite não-específica crônica como as entidades mais prevalentes em pacientes com pontos brancos em duodeno^{4,5}.

A maior prevalência de acúmulos linfoides, ou também a chamada hiperplasia folicular linfoide, não surpreende, por serem achados comuns à população pediátrica, frequentemente associados a infecções virais e alergias alimentares, podendo ter resolução espontânea²⁷. Também se apresentam em outras condições como giardíase e patologias má-absortivas – o que não ocorreu no presente estudo.

Já o achado de eosinófilos na lâmina própria duodenal pode estar presente na duodenite eosinofílica, parasitoses e em pacientes atópicos ou com alergias alimentares – situações frequentes na faixa pediátrica²⁸. Em relação à linfocitose intraepitelial, este achado em biópsias de duodeno pode ocorrer em condições normais, em pacientes em uso de medicações (anti-inflamatórios não esteroidais) e em condições de crescimento bacteriano, mas também pode relacionar-se à doença celíaca²⁹, patologia esta que se manifesta inicialmente, na maioria dos casos, na faixa etária pediátrica³⁰. Em nosso estudo, nenhum dos casos com linfocitose intraepitelial apresentou hiperplasia de criptas ou mudança de arquitetura associadas, que poderiam compor critérios na Classificação de Marsh para doença celíaca²⁹. Além

disso, dentre os pacientes submetidos a investigação endoscópica por suspeita de doença celíaca, somente dois pacientes apresentaram linfocitose intraepitelial. Um destes pacientes apresentou achado de giardíase concomitante na biópsia duodenal e apresentou resolução dos sintomas após tratamento desta parasitose. Não foi possível recuperar dados de prontuário do outro paciente.

Em outros estudos envolvendo pesquisa de alterações histopatológicas em duodeno de crianças e análise de concordância com alterações macroscópicas, identificou-se duodenite em uma porção substancial da população pediátrica submetida a EDA^{13,18}. Akabulut *et al.* (2018)¹⁸ encontraram uma incidência de 30,3% de afecções duodenais, incluindo duodenite, doença de Crohn, giardíase e doença celíaca. Um dos principais desafios para o desenvolvimento de estudos envolvendo análises histopatológicas de duodeno é a variabilidade dos critérios empregados e a falta de métodos quantitativos de diagnóstico e classificação das patologias, especialmente no caso da duodenite. Whitehead *et al.* (1975) propuseram uma classificação histológica para duodenite a partir de métodos quantitativos de análise estabelecidos pelos autores em publicações prévias³¹. No entanto, problemas relacionados a validade e reprodutibilidade destes métodos e de outras classificações elaboradas passaram a ser identificados³². O obstáculo inicial em estabelecer-se um método objetivo de classificação de duodenite é a dificuldade da própria definição de duodenite ou duodenite crônica. Afinal, o achado de mudanças inflamatórias na mucosa duodenal pode relacionar-se com situações assintomáticas, inclusive³³. As tentativas de abordagens quantitativas de definição e classificação acabaram partindo de critérios subjetivos entre os autores. Exemplo do insucesso destas tentativas é a falta de consenso sobre as alterações classificadas por muitos como duodenite leve - já que muitos outros consideram como variações da normalidade^{32, 33, 34}.

Em 2006, Serra *et al.*²⁹ publicaram uma sugestão de abordagem e análise histopatológica de duodeno, ainda com dificuldade de elucidação de critérios quantitativos para duodenite. Este diagnóstico é feito quando há infiltrado inflamatório com mudança da arquitetura das vilosidades e de epitélio das criptas, e a graduação baseia-se na quantidade da infiltração de neutrófilos e outras células, altura das vilosidades, hiperplasia das glândulas de Brunner e metaplasia gástrica. Alper *et al.* (2015)¹³ também utilizaram critérios descritivos para o diagnóstico de duodenite, como a presença de infiltrado neutrofílico, mudanças de arquitetura vilosa, linfocitose intraepitelial e infiltração inflamatória da lâmina própria. Apesar de haver um alto

consenso entre patologistas em relação a estas análises, a falta de critérios quantitativos dificulta a padronização de análises para estudos científicos.

Posto isso, justifica-se a revisão as lâminas de todos os pacientes, de ambos os grupos de nosso trabalho, utilizando-se critérios objetivos de alterações histopatológicas para uniformização das análises, conforme Quadro 1. Acreditamos que esta abordagem proporcionou maior confiabilidade dentre os resultados comparativos entre os grupos do estudo.

Assim como em outros estudos envolvendo a pesquisa de patologias duodenais das crianças, a maior indicação clínica para a EDA foi a dor abdominal crônica¹⁸. Não houve nenhum grupo de indicações clínicas com influência na concordância entre a presença de pontos brancos e alterações histopatológicas.

Em relação à Classificação de Taş *et al* (2012)⁴, apesar de ser ferramenta reprodutível pelas nossas análises, apresentando confiabilidade externa, não pareceu ser uma ferramenta válida para estudos de pontos brancos no duodeno, tendo em vista que a presença ou não de pontos brancos e a graduação destes não influenciam na presença de alterações histopatológicas, critério este adotado como padrão-ouro para patologias duodenais.

Por nossas análises, entende-se que os pontos brancos são achados inespecíficos, podendo estar presentes até mesmo em pacientes sem patologias, não havendo qualquer relação com as alterações histopatológicas apresentadas por nossos pacientes, nem com a indicação clínica do exame de EDA. Apesar de nosso estudo ter a limitação de ser retrospectivo, acreditamos que os resultados encontrados possuem significância, considerando o delineamento do tipo caso-controle.

Além disso, pudemos reforçar, a partir de nossos resultados, a recomendação da realização de biópsias de duodeno na EDA de pacientes pediátricos, tomando em conta que quase metade dos pacientes do presente estudo apresentaram alterações histopatológicas, mesmo aqueles sem anormalidade em duodeno à EDA.

O desenvolvimento de pesquisas prospectivas de patologias duodenais nas crianças é fundamental, principalmente naqueles pacientes com clínica dispéptica e dor abdominal funcional. Além disso, o desenvolvimento de classificações das patologias duodenais, para achados macroscópicos e histológicos, que sejam internacionalmente aceitas, objetivas, validadas e reprodutíveis, pode facilitar a realização de pesquisas científicas e melhor compreensão das patologias gastrointestinais pediátricas.

6. Conclusão

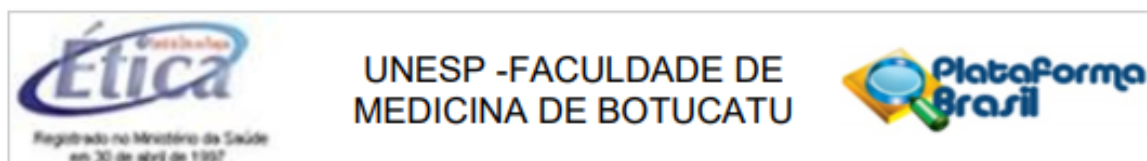
Não houve concordância entre a presença de pontos brancos no duodeno, a indicação clínica para o exame e alterações histopatológicas apresentadas em nossa amostra pediátrica. A capacidade diagnóstica da identificação de pontos brancos para eventos patológicos é baixa. Não se encontraram variáveis que pudessem ser preditoras da presença dos pontos brancos no duodeno.

7. Referências

1. Waldmann, TA, Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, Gordon RS. The role of the gastrointestinal system in idiopathic hypoproteinemia. *Gastroenterology*. 1961; 41: 197.
2. Femppel J, Lux G, Kaduk B, Roesch W. Functional lymphagiectasia of the duodenal mucosa. *Endoscopy*. 1978; 10: 44-6.
3. Veldhuyzen van Zanten SJO, Bartelsman JFWM, Tygat GNJ. Endoscopic diagnosis of primary intestinal lymphangiectasia using a high fat meal. *Endoscopy*. 1986; 18: 108-10.
4. Taş A, Koklu S, Beyazit Y, Akbal E, Kocak E, Çelik H, Bıyıkoglu I. The endoscopic course of scattered white spots in the descending duodenum: a prospective study. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(2): 57-64.
5. Bıyıkoglu I, Babali A, Çakal B, Köklü S, Filik L, Astarci MH, et al. Do scattered white spots in the duodenum mark a specific gastrointestinal pathology? *Journal of Digestive Diseases*. 2009; 10:300-4.
6. Kefeli A, Yeniova AO, Aktuk A, Demir AK, Sen TA. What is the clinical importance of white spots in the duodenum? *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2017; 8 (2): 141-4.
7. Salomons HA, Kramer P, Nikulasson S, Schroy PC. Endoscopic features of long-standing primary intestinal lymphangiectasia. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1995; 41 (5): 516-8.
8. Ono S, Kato M, Ono Y, Shimizu Y, Asaka MA. Magnified endoscopic images of duodenal follicular lymphoma and those of fat transportation disorders. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009; 69 (6): 1169.
9. Bellutti M, Mönkemüller K, Fry LC, Dombrowski F, Malfertheiner P. Characterization of yellow plaques found in the small bowel durin double-balloon enteroscopy. *Endoscopy*. 2007; 39: 1059-63.
10. Yang SY, Choi SI. Gastrointestinal: focal lymphangiectasia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 21: 1215.
11. Gonen C, Sarioglu S, Akpinar H, Simsek I. From white points to yellow plaques: magnifying endoscopic features of duodenal lymphangiectasia. *Endoscopy*. 2009; 41: 655-6.
12. Hui CK, Hui K. A Cross-sectional case-controlled study on the significance of Intestinal lymphangiectasia Incidentally found in the duodenum on EGD. *Journal of GHR*. 2020; 9 (2): 3128-33.
13. Alper A, Hardee S, Rojas-Velasquez D, Escalera S, Morotti RA, Pashankar DS. Prevalence and Clinical, Endoscopic and Pathological Features of Duodenitis in Children. *Jounral of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015; 62(2):314-6.
14. Communication from the ASGE Standards of Practice Committee. Modifications in Endoscopic Practice for Pediatric Patients. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2008; 67 (1): 1-9.
15. Kori M, Gladish V, Ziv-Sokolovskaya N, Huszar M, Beer-Gabel M, Reifen R. The significance of routine duodenal biopsies in pediatric patients undergoing upper intestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 37: 39-41.
16. Sheiko MA, Feinstein JA, Capocelli KE, Kramer RE. The concordance of endoscopic and histologic findings of 1000 pediatric EGDs. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015; 81(6): 1385-91.

17. Scomparin CR, Lourenção PLTA, Comes GT, Oliveira Junior WEO, Angelini MC, Amorim PCH et al. Are biopsies always necessary in upper and lower gastrointestinal endoscopy in children? A retrospective 10-year analysis. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. Out 2020 [acesso em 11 nov 2020]. Disponível em: 10.1007/s00431-020-03838-7.
18. Akbulut UE, Fidan S, Emeksiz HC, Ors OP. Duodenal pathologies in children: a single-center experience. *Jornal de Pediatria*. 2018; 94 (3): 273-8.
19. Tringali A, Thomson M, Dumonceau J-M, Tavares M, Tabbers M, Furlano R, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy*. 2016; 49 (1): 83–91.
20. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 58:107-18.
21. Sahyouni A, Ibrahim Ali, Ibrahim A. Diagnostic values of duodenal endoscopic markers in paediatric coeliac patients. *Arab J Gastroenterol*. 2020; 21 (1): 28-31.
22. Greenson JK, Lauwers GY, Montgomery EA, Owens SR, Polydorides AD, Srivastava A. *Diagnostic Pathology: Gastrointestinal*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
23. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 1: 159-74.
24. Leopold ER, Bornstein JA, Pineiro Carrero V, Rogers PA, Wensett D, Sullivan CA. Utility of routine duodenal biopsies during esophagogastroduodenoscopy. *Pediatric Research*. 2000; 47 (4): 166A.
25. Sahyouni A, Ibrahim Ali, Ibrahim A. Diagnostic values of duodenal endoscopic markers in paediatric coeliac patients. *Arab J Gastroenterol*. 2020; 21 (1): 28-31.
26. Parente JML, Parente MPPD. Contexto epidemiológico atual da infecção por *Helicobacter pylori*. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig.* 2010; 29(3): 86-9.
27. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diffuse duodenal nodular lymphoid hyperplasia: a large cohort of patients etiologically related to *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterology*. 2011; 11: 36.
28. Leal RA, Narciso-Schiavon JL. Gastreenterite eosinofílica. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014; 12 (3): 1-4.
29. Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol*. 2006; 59: 1133-50.
30. Carvalho SR, Pereira JSL, Cal_ado AC, Gracia J, Junqueira JCF, Guerra SNPR et al. Doença celíaca: características clínicas e métodos diagnósticos. *Revista de Pediatria SOPERJ*. 2008; 9(2).
31. Whitehead R, Roca M, Meikle DD, Skinner J, Truelove SC. The histological classification of duodenitis in Fibreoptic Biopsy Specimens. *Disgestion*. 1975; 13: 129-36.
32. Jenkins D, Goodall A, Gillet FR, Scott BB. Defining duodenitis: quantitative histological study of mucosal responses and their correlations. *J Clin Pathol*. 1985; 38: 1119-26.
33. Beck IT, Kahn DS, Lacerte M et al. Chronic duodenitis: a clinical pathological entity? *Gut*. 1965; 6: 376-83.
34. Oderda G, Forni M, Farina L, Dell' Olio D, Ansaldi N. Duodenitis in children: clinical, endoscopic, and pathological aspects. *Gastrointestinal endoscopy*. 1987; 33; (5): 1987.

Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre achados endoscópicos e histopatológicos de pontos esbranquiçados no duodeno.

Pesquisador: Erika Veruska Paiva Ortolan

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59831116.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Cirurgia e Ortopedia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.759.450

Apresentação do Projeto:

Apresenta-se projeto de iniciação científica, voltado à elucidação de achado endoscópico em crianças. Os pesquisadores argumentam que, apesar da crescente realização de endoscopia digestiva na faixa etária pediátrica, pouco se tem publicado sobre os achados nesse grupo. Informam ser relativamente comum encontrar "pontos esbranquiçados" no duodeno de crianças, e que esse achado não foi até o momento associado a nenhuma doença específica. Propõem estudar a associação entre esses "pontos esbranquiçados" e resultados de histopatologia em 100 sujeitos de pesquisa que realizaram endoscopia entre março de 2006 e março de 2016, e que tinham no momento do exame idade entre 0 e 15 anos. Os resultados deverão ser apresentados em forma descritiva. O estudo será completamente retrospectivo e baseado na comparação de laudos de endoscopia e histopatológicos.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar doenças digestivas associadas ao achado de "pontos esbranquiçados" no duodeno de crianças submetidas a endoscopia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são mínimos, desde que se garanta a confidencialidade. Os benefícios são indiretos, mas relevantes, na medida em que achados podem colaborar com diagnóstico mais acurado no

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.759.450

momento da endoscopia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante e factível nas condições em que é proposta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam-se os documentos pertinentes. Solicita-se dispensa de TCLE pelo caráter retrospectivo da pesquisa e tendo em vista que crianças submetidas a endoscopia no passado são dificilmente acessíveis.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 03/10/2016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 03/10/2016, DATA De APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_697233.pdf	08/09/2016 11:39:27		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA.pdf	08/09/2016 11:38:09	Erika Veruska Paiva Ortolan	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	30/05/2016 16:03:54	Erika Veruska Paiva Ortolan	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/05/2016 15:56:52	Erika Veruska Paiva Ortolan	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO.pdf	30/05/2016	Erika Veruska Paiva	Aceito

Folha de Rosto	ROSTO.pdf	15:24:07	Ortolan	Aceito
----------------	-----------	----------	---------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 04 de Outubro de 2016

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)