



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

RODRIGO CORSATO SCOMPARI

**É necessária a realização rotineira de biópsias em
endoscopia digestiva alta e colonoscopia em
áreas macroscopicamente normais em crianças?**

Estudo retrospectivo de 10 anos

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

Orientadora: Profa. Associada Erika Veruska Paiva Ortolan

Botucatu

2020

É necessária a realização rotineira de biópsias em endoscopia digestiva alta e colonoscopia em áreas macroscopicamente normais em crianças? Estudo retrospectivo de 10 anos

Rodrigo Corsato Scomparin

RODRIGO CORSATO SCOMPARIN

É necessária a realização rotineira de biópsias em endoscopia digestiva alta e colonoscopia em áreas macroscopicamente normais em crianças?

Estudo retrospectivo de 10 anos

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

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: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Scomparin, Rodrigo Corsato.

É necessária a realização rotineira de biópsias em endoscopia digestiva alta e colonoscopia em áreas macroscopicamente normais em crianças? : estudo retrospectivo de 10 anos / Rodrigo Corsato Scomparin. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Erika Veruska Paiva Ortolan

Capes: 40101118

1. Biópsia. 2. Colonoscopia. 3. Crianças. 4. Endoscopia digestiva. 5. Pediatria.

Palavras-chave: Biópsias; Colonoscopia; Criança; Endoscopia digestiva alta; Pediatria.

Agradecimentos

Este trabalho não é resultado apenas de um esforço individual. Ele é fruto de importantes contribuições que tive durante toda a trajetória. Por isso, agradeço aos que contribuíram para a realização, e em especial:

- Aos funcionários do setor de endoscopia da Unesp de Botucatu, por todo amor e dedicação ao atendimento de todos os pacientes;
- Aos colegas da equipe de Cirurgia e Endoscopia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela convivência harmoniosa, ensinamentos e por toda colaboração para realização do trabalho;
- Ao Prof. Associado Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção, pelas incansáveis horas de explicações e contribuições deste trabalho;
- À Profa. Associada Erika Veruska Paiva Ortolan, orientadora deste trabalho, por todo apoio, incentivo, e principalmente, por acreditar sempre em mim como pessoa, amigo e profissional;
- Aos colegas Marcos Curcio Angelini, Wilson Elias de Oliveira Junior e Giovana Tuccille Comes, na época médicos residentes da Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no auxílio a coleta de dados;
- Ao Dr. Cassio Vieira de Oliveira, pelos ensinamentos em endoscopia digestiva e pela constante colaboração à evolução do setor de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu;
- Aos membros da equipe de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu;
- Aos colegas da equipe de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Profa. Titular Maria Aparecida Marchesan Rodrigues e Dra. Simone Antunes Terra;
- Aos meus pacientes;
- À instituição, Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB Unesp, que me acolheu; aqui, entrei com um currículo simples, me especializei, ganhei experiência e amadurecimento pessoal e profissional;

- À banca do Exame Geral de Qualificação e pela participação dos membros da banca examinadora da defesa;
- À minha noiva, Dayelen Cristiane Moreira Mincewicz, pelo apoio incondicional, principalmente nos momentos de grande dificuldade;
- À minha família, que me encoraja em todos os aspectos da vida. Meus pais, Santo Scomparin Neto e Juraci Corsato Scomparin, que mesmo não tendo graduação e pós-graduação, me ensinaram que a única saída para um futuro melhor é através do estudo. Meu irmão, Murilo Corsato Scomparin por sempre me apoiar: vocês são os pilares da minha vida;
- À Deus, por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

Muito obrigado!

Sumário

1.	Introdução	10
2.	Objetivo.....	12
3.	Metodologia	13
4.	Resultados	16
4.1	Endoscopia Digestiva Alta	16
4.2	Colonoscopia	19
5.	Discussão	23
6.	Conclusão	29
7.	English version	30
8.	Referências bibliográficas	45
	Apêndice 1	48
	Apêndice 2	52
	Apêndice 3	54

Resumo

Pouca atenção tem sido dada à eficiência e validade da realização de biópsias endoscópicas rotineiras em áreas macroscopicamente normais em crianças, sendo necessário esclarecimento do seu valor. O objetivo deste trabalho foi investigar a necessidade da realização de biópsias rotineiras em áreas macroscopicamente normais, através da comparação dos achados macroscópicos e resultados histopatológicos. Métodos: análise retrospectiva dos exames de endoscopia digestiva alta e colonoscopia pediátrica, realizados entre 2006 e 2016, em centro único, terciário e especializado em exames pediátricos (0 a 18 anos). Os dados foram submetidos à análise estatística. Resultados: Foram incluídas 761 endoscopias digestivas altas. A comparação entre macroscopia e histologia, considerando-se todos os segmentos mostrou: sensibilidade 85,66%, especificidade 26,89%, valor preditivo positivo 72,03%, valor preditivo negativo 46,04%, acurácia 67,28%, taxa de falso negativo 84,66%, área sob a curva ROC 0,5628 e concordância *Kappa* 0,141. Em regressão logística simples, não houve associação significativa entre sexo, idade e indicações para os exames. A conduta inicial foi alterada em 53,95% dos pacientes após resultado histológico. Foram incluídas 177 colonoscopias. Considerando-se todos os órgãos: sensibilidade 69,03%, especificidade 36,36%, valor preditivo positivo 88,43%, valor preditivo negativo 14,29%, acurácia 65%, taxa de falso negativo 68,03%, área sob a curva ROC 0,5277 e concordância *Kappa* 0,0324. Em regressão logística simples, não houve associação significativa entre idade, gênero e indicações clínicas. A conduta inicial foi alterada em 34,45% dos pacientes após resultado histológico. Conclusão: Se biópsias tivessem sido obtidas somente em áreas de mucosa anormal, não seria feito diagnóstico histológico em 53,95% dos pacientes de endoscopia digestiva alta e 85,7% dos pacientes de colonoscopia, o que justifica a realização de biópsias rotineiras em áreas macroscopicamente normais em crianças.

Palavras-chave: criança, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, análise histopatológica.

Abstract

Little attention has been given to the efficiency and validity of performing routine endoscopic biopsies in macroscopically normal areas in children. The aim of this study was to investigate the need of performing routine biopsies in upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy in macroscopically normal areas, by the comparison between macroscopy and histology. Methods: retrospective analysis of pediatric upper digestive endoscopies and colonoscopies, performed between 2006 and 2016, in a tertiary Brazilian center, specialized in pediatric endoscopies. The data were statistically analyzed. Results: 761 upper digestive endoscopies were included. Considering all segments: sensitivity 85,66%, specificity 26,89%, positive predictive value 72,03%, negative predictive value 46,04%, accuracy 67,28%, false negative rate 84,66%, area under the ROC curve 0,5628 and *Kappa* index 0,141. The logistic regression showed no significant association between the clinical characteristics analyzed. The initial management was modified in 53,95% of patients after histological results. 177 colonoscopies were included. Considering all segments: sensitivity 69,03%, specificity 36,36%, positive predictive value 88,43%, negative predictive value 14,29%, accuracy 65%, false negative rate 68,03%, area under the ROC curve 0,5277 and *Kappa* index 0,0324. In logistic regression, there was no significant association between the clinical characteristics analyzed. The initial management was modified in 34,45% of patients after histological results. Conclusion: If biopsies were obtained only in abnormal areas, the diagnosis would be lost in 53,95% of the patients in upper endoscopies and in 85,7% of the colonoscopies, which justifies the maintenance of routine biopsies in macroscopically normal areas in children.

Keywords: pediatric, colonoscopy, upper digestive endoscopy, histopathological analysis.

1. Introdução

A endoscopia digestiva em crianças e adolescentes apresenta algumas particularidades que a difere do exame em adultos (1). As características de cada faixa etária, o grau de dependência e de interação com adultos e com o meio, e as peculiaridades das doenças devem ser levadas em consideração ao se realizar o exame. Na faixa etária pediátrica, as doenças malignas são muito raras, sendo as doenças benignas (ex.: gastrite, doença do refluxo gastroesofágico e doença celíaca) mais frequentemente encontradas (2).

Apesar dos avanços das últimas décadas, pouca atenção tem sido dada à eficiência e validade da realização de biópsias endoscópicas em áreas macroscopicamente normais em exames de crianças. Existem poucos estudos pediátricos que correlacionam macroscopia e histologia, e estes mostraram baixa sensibilidade, especificidade e concordância ruim (3,4).

O Serviço de Endoscopia Digestiva Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu realiza biópsias em endoscopias digestivas altas e colonoscopias rotineiramente há mais de 10 anos, conforme preconizado pela *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* – ASGE (Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal) (5,6), e *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* – ESGE (Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal) (7). No entanto, a realização de biópsias múltiplas em áreas endoscopicamente normais aumenta os custos, a morbidade e a duração do procedimento (8). Portanto, é necessário esclarecimento do valor da realização destas biópsias em exames de endoscopia digestiva alta e colonoscopia pediátrica, considerando seus riscos e benefícios. Nosso

estudo é novo porque é um dos poucos relatos a comparar achados macroscópicos de endoscopias digestivas altas e colonoscopias e histológicos com biópsias endoscópicas e, assim, avaliar a validade das recomendações da ASGE e ESGE.

2. Objetivo

Investigar a necessidade de realização de biópsias rotineiras em endoscopia digestiva alta e colonoscopia em áreas macroscopicamente normais em crianças, através da comparação dos achados macroscópicos e resultados histopatológicos.

3. Metodologia

Foi realizada análise retrospectiva, das endoscopias digestivas pediátricas altas e colonoscopias do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp (Universidade Estadual Paulista), no período de 2006 a 2016. Foram incluídos todos os exames de endoscopia digestiva alta e/ou colonoscopia com biópsias de pacientes com idade entre 0 e 18 anos e excluídos exames sem biópsia, terapêuticos e/ou com preparo inadequado (Figura 1).

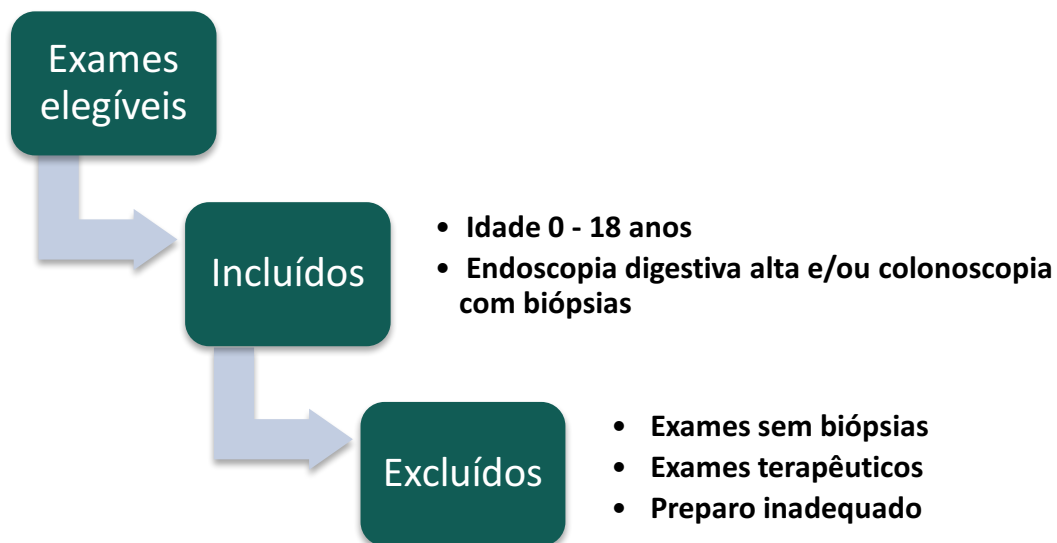


Figura 1: Critérios de elegibilidade e exclusão dos exames de endoscopia digestiva alta e colonoscopia.

Todas as endoscopias digestivas altas e colonoscopias foram realizadas pela mesma equipe experiente em procedimentos endoscópicos pediátricos (todos os membros com mais de 10 anos de experiência), motivo pelo qual nenhuma análise comparativa foi realizada entre os endoscopistas.

A análise histopatológica de todas as biópsias foi realizada no Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, por patologista pediátrica especializada em aparelho digestivo.

Os equipamentos utilizados foram da marca Olympus®, modelos Q150 e XP150N na endoscopia digestiva alta e Q150L para colonoscopia, conectados em uma processadora da série 180. Em crianças menores, foram utilizados aparelhos de endoscopia digestiva alta em exames de colonoscopia, devido ao menor diâmetro do cólon sendo incompatível com o aparelho de maior calibre (colonoscópio). Os exames foram realizados na luz branca padrão.

Foram coletadas rotineiramente biópsias nas endoscopias digestivas altas em 4 frascos: segunda porção do duodeno (1 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). Nas colonoscopias, foram coletadas biópsias em íleo terminal, ceco, outros segmentos de cólon e reto, e colocados em frascos separados (4 frascos). As amostras de outros segmentos de cólon foram coletadas em apenas um frasco devido à dificuldade em determinar exatamente o segmento do cólon, especialmente em crianças menores de 5 anos, que podem não apresentar pregas triangulares identificando o cólon transversal. O número de espécimes coletadas nas colonoscopias por local não foi registrado.

Através do estudo dos prontuários dos pacientes selecionados foram analisados: gênero, idade, indicação clínica do procedimento, achados endoscópicos e achados histológicos.

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, sendo utilizado o programa IBM SPSS Statistics versão 22.0 (IBM SPSS®, Chicago, US). A

concordância entre os achados de endoscopias digestivas altas, colonoscopias e histopatológicos foram determinadas através do Índice *Kappa*. Foram determinados os valores de sensibilidade, especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN), acurácia, taxa de falso negativo, área sob a curva ROC, considerando-se a análise histopatológica das biópsias como o método padrão-ouro para o diagnóstico. Foram realizadas, também, análises de regressão logística simples, buscando-se investigar possíveis relações de dependência entre as variáveis dispepsia, disfagia, náuseas e vômitos, dor abdominal, doença do refluxo gastroesofágico, idade e gênero para exames de Endoscopia Digestiva Alta e diarreia dor abdominal, doença inflamatória intestinal, constipação, sangramento, idade e gênero para exames de Colonoscopia, e o desfecho "concordância entre análise endoscópica e histopatológica". Diferenças foram consideradas estatisticamente significantes se $p < 0,05$.

Também foram verificadas as taxas de alteração de conduta inicial em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta e/ou colonoscopia com biópsias seriadas, como resultado direto da alteração histológica em exames com macroscopia normal.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (Unesp), sob o número CAAE 58451216.9.0000.5411 (Apêndice 1) e foi guiado pelas diretrizes internacionais STARD – *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*, para estudos de acurácia diagnóstica (9) (Apêndice 2).

4. Resultados

4.1 Endoscopia Digestiva Alta

Foram realizados 1541 exames de endoscopia digestiva alta no período estudado. De acordo com os critérios de elegibilidade, foram excluídos 780 exames, restando 761 exames, que compuseram o estudo.

Os dados demográficos e indicações para a realização das endoscopias digestivas altas estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1: Dados demográficos e indicações para realização dos exames de pacientes submetidos à Endoscopia Digestiva Alta.

Dados demográficos	Número de exames (% do total)
Total de exames incluídos no estudo	761
Sexo	
Masculino	334 (43,88%)
Feminino	427 (56,12%)
Idade	
< 1	18 (2,36%)
1 – 4	130 (17,08%)
5 – 12	387 (50,86%)
13 – 18	226 (29,70%)
Indicação do exame	
Dor abdominal / epigastralgia	180 (23,65%)
Dispepsia	175 (22,99%)
Doença do Refluxo Gastroesofágico	139 (18,26%)
Outras indicações clínicas *	115 (15,12%)
Disfagia	72 (9,46%)
Outras indicações cirúrgicas **	42 (5,53%)
Náuseas e/ou vômitos	38 (4,99%)

* Outras indicações clínicas = desnutrição, recusa alimentar, retardo de crescimento, emagrecimento, neuropatia e distúrbios da deglutição.

** Outras indicações cirúrgicas = avaliação pré e pós-operatório de esofagoplastia, esofagectomia, gastrostomia endoscópica percutânea ou cirúrgica e gastrectomia total ou parcial.

As alterações histológicas e achados endoscópicos mais comumente encontrados estão listados na Tabela 2. A giardíase foi diagnosticada em 14 pacientes, que tiveram indicação para endoscopia digestiva alta por dor abdominal crônica e exame parasitológico de fezes negativo.

Tabela 2: Alterações histológicas e achados endoscópicos mais comumente encontrados nos exames de pacientes submetidos à Endoscopia Digestiva Alta.

	Alterações macroscópicas	Número	Alterações histológicas	Número
Esôfago	Esofagite	102	Esofagite	306
	Estenose	28	Esofagite eosinofílica	8
	Varizes	20	CMV	2
	Monilíase	2	Monilíase	2
Estômago	Gastrite	297	Gastrite	212
	GHP	21	<i>Helicobacter pylori</i>	216
	Úlceras	16	Gastrite eosinofílica	2
	Cicatrizes	6		
Duodeno	Duodenite	75	Duodenite	161
	Pontilhado esbranquiçado	53	Duodenite eosinofílica	20
	Atrofia	30	Giardíase	14
	H. Brunner	21	Atrofia	10
			Doença celíaca	2

CMV = Citomegalovírus; GHP = Gastropatia da Hipertensão Portal;
H. Brunner = Hiperplasia das glândulas de Brunner.

O número por segmento de exames macroscopicamente normais para esôfago foram 524 (71,2%), estômago 224 (30,8%), duodeno 482 (69%) e considerando todos os segmentos, 139 (18,2%).

A macroscopia foi anormal com exame histológico normal no esôfago em 56 pacientes (26,5%), estômago em 142 (28,3%), duodeno em 67 (31%) e considerando todos os segmentos, 174 (27,9%).

A Tabela 3 detalha os indicadores de capacidade diagnóstica e concordância entre a análise dos achados macroscópicos da endoscopia digestiva alta em relação à análise histopatológica das biópsias.

Tabela 3: Concordância e capacidade diagnóstica entre achados endoscópicos e histopatológicos dos exames de endoscopia digestiva alta.

	EDA	HIST	S %	E %	VPP %	VPN %	Acur %	1 - S %	ROC	Kappa
Esôfago (N = 735)	211	318	40,57	80,34	61,14	63,93	63,13	39,57	0,6046	0,2177
Estômago (N = 726)	502	250	83,60	38,45	41,63	81,70	54	82,60	0,6103	0,1779
Duodeno (N = 698)	216	212	33,96	70,37	33,3	70,95	59,31	32,96	0,5217	0,0431
Todos os segmentos (N = 761)	622	523	85,66	26,89	72,03	46,04	67,28	84,66	0,5628	0,141

EDA = alterações macroscópicas na endoscopia digestiva alta; HIST = alterações microscópicas na histologia; S = Sensibilidade; E = Especificidade; VPP = Valor Preditivo Positivo; VPN = Valor Preditivo Negativo; Acur = Acurácia; 1 - S = Taxa de falso negativo; ROC = área sob curva ROC.

Se biópsias tivessem sido obtidas somente em áreas com mucosa anormal, não seria feito diagnóstico histológico em: todos os segmentos em 53,95%, no esôfago em 36%, no estômago em 18,3% e no duodeno em 29,04% dos casos.

Considerando todas as indicações, a conduta inicial foi alterada em 54,6% dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta com biópsias, como resultado direto da alteração histológica encontrada, apesar da aparência normal da mucosa. As alterações iniciais do tratamento incluíram mudanças de dieta, comportamental, medicamentos, cirurgia e retorno precoce às consultas.

Foi realizada regressão logística simples. Os dados estão dispostos na Tabela 4, onde se pode observar que não houve associação significativa entre as variáveis analisadas.

Tabela 4: Regressão logística simples das indicações dos exames de endoscopia digestiva alta e dados demográficos dos pacientes.

Característica clínica	OR	IC	p *
Dispepsia	1,1822	0,82 - 1,69	0,361
Disfagia	1,0099	0,60 - 1,68	0,969
Náuseas e vômitos	1,2995	0,63 - 2,65	0,463
Dor abdominal	0,9391	0,66 - 1,33	0,724
DRGE	1,1857	0,79 - 1,76	0,398
Idade	1,0136	0,98 - 1,04	0,390
Sexo	0,8942	0,66 - 1,19	0,450

OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de confiança.
 DRGE = Doença do Refluxo Gastroesofágico.
 * Considerado significativo se $p < 0,05$.

4.2 Colonoscopia

Foram realizados 209 exames de colonoscopia no período estudado. De acordo com os critérios de elegibilidade, foram excluídos 32 exames, restando 177 exames, que compuseram o estudo.

Os dados demográficos e indicações para exames de colonoscopia estão demonstrados na Tabela 5.

As alterações histológicas e achados colonoscópicos mais comumente encontradas estão listados na Tabela 6.

Tabela 5: Dados demográficos e indicações dos pacientes submetidos à colonoscopia.

Dados demográficos	Número de exames (% do total)
Total de exames incluídos no estudo	177
Sexo	
Masculino	70 (39,55%)
Feminino	107 (60,45%)
Idade	
< 1	9 (5,09%)
1 – 4	42 (23,74%)
5 - 12	86 (48,58%)
13 - 18	40 (22,59%)
Indicação do exame	
Sangramento	70 (39,54%)
Doença inflamatória intestinal	44 (24,85%)
Diarreia	25 (14,12%)
Outras indicações clínicas*	16 (9,05%)
Constipação	10 (5,66%)
Outras indicações cirúrgicas**	7 (3,96%)
Dor abdominal	5 (2,82%)

* Outras indicações clínicas = desnutrição, recusa alimentar, retardo de crescimento, emagrecimento e neuropatia.

** Outras indicações cirúrgicas = avaliação pré e pós-operatória de colectomias, protocolectomia total e bolsa ileal.

O número por segmento de exames macroscopicamente normais para íleo terminal foram 58 (72,5%), ceco 78 (80%), cólon 69 (48,3%), reto 60 (50%) e considerando todos os segmentos, 56 (31,6%).

A macroscopia foi anormal com exame histológico normal no íleo terminal em 5 pacientes (22,7%), ceco em 1 (5,3%), cólon em 8 (6,9%), reto em 9 (10,2%) e considerando todos os segmentos, 17 (10,9%).

A Tabela 7 detalha os indicadores de capacidade diagnóstica e concordância entre a análise dos achados macroscópicos da colonoscopia em relação à análise histopatológica das biópsias.

Tabela 6: Alterações histológicas e achados endoscópicos mais comumente encontradas nos exames de pacientes submetidos à Colonoscopia.

Alterações macroscópicas		Número	Alterações histológicas	Número
Íleo terminal	Hiperplasia linfoide Ileíte	10	Hiperplasia linfoide	24
		5	Ileíte	10
			Ileíte eosinofílica	2
Ceco e cólons	Pólipos Colite Úlceras / erosões	16	Colite	58
		10	Colite eosinofílica	5
		8	Doença de Crohn	3
			RCUI	3
			Criptite	2
			Microabscessos	2
			Microgranulomas	2
Reto	Retite	1	Retite	19
			Retite eosinofílica	10
			RCUI	3

RCUI = Retocolite Ulcerativa Inespecífica.

Tabela 7: Concordância e capacidade diagnóstica entre achados endoscópicos e histopatológicos dos exames de colonoscopia.

	COL	HIST	S %	E %	VPP %	VPN %	Acur %	1 - S %	ROC	Kappa
Íleo terminal (N = 80)	22	46	34,78	82,35	72,73	48,28	55	33,78	0,5857	0,1569
Ceco (N = 97)	19	65	20	81,25	68,42	33,3	40,21	19	0,5063	0,0092
Cólons (N = 143)	74	116	54,31	59,26	85,14	23,19	55,24	53,31	0,5679	0,085
Reto (N = 120)	60	88	54,55	62,50	80	33,3	56,67	53,55	0,5853	0,1333
Todos os segmentos (N = 177)	121	155	69,03	36,36	88,43	14,29	65	68,03	0,5277	0,0324

COL = alterações macroscópicas em colonoscopia; HIST = alterações microscópicas na histologia; S = Sensibilidade; E = Especificidade; VPP = Valor Preditivo Positivo; VPN = Valor Preditivo Negativo; Acur = Acurácia; 1 - S = Taxa de falso negativo; ROC = área sob curva ROC.

Se biópsias tivessem sido obtidas somente em áreas de mucosa anormal, não seria feito diagnóstico histológico em todos os segmentos em 85,7%, no íleo terminal em 51,7%, no ceco em 66,6%, nos cólons em 76,8% e no reto em 66,6% dos casos.

Considerando todas as indicações, a conduta inicial foi alterada em 34,45% dos pacientes submetidos à colonoscopia com biópsias, como resultado direto da alteração histológica encontrada, apesar da aparência normal da mucosa. Da mesma forma que nas endoscopias digestivas altas, as alterações iniciais do tratamento incluíram mudanças de dieta, comportamental, medicamentos, cirurgia e retorno precoce às consultas.

Foi realizada regressão logística. Os dados estão dispostos na Tabela 8, onde pode-se observar que não houve associação significativa entre as variáveis analisadas.

Tabela 8: Regressão logística simples das indicações dos exames de colonoscopia e dados demográficos dos pacientes.

Característica clínica	OR	IC	p*
Diarreia	1,109	0,45 - 2,72	0,820
Dor abdominal	0,767	0,13 - 4,71	0,777
DII	1,135	0,55 - 2,33	0,727
Constipação	0,496	0,14 - 1,78	0,281
Sangramento	1,08	0,58 - 2,01	0,799
Idade	0,942	0,89 - 1,00	0,058
Sexo	1,393	0,76 - 2,54	0,280

OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de confiança.

DII = Doença Inflamatória Intestinal.

* Considerado significativo se $p < 0,05$.

5. Discussão

Publicada inicialmente em 2008, a diretriz da *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* – ASGE (Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal) sugere a realização de biópsias rotineiras em endoscopias digestivas altas e colonoscopias em crianças devido à inabilidade em diagnosticar adequadamente as diferenças macroscópicas entre mucosa normal e anormal (5). No entanto, este argumento foi apoiado apenas em um único estudo, com pequeno número de pacientes, onde foram realizadas apenas biópsias duodenais (4). As mesmas recomendações foram mantidas em uma atualização da diretriz em 2014 (6), desta vez com base em dois estudos, sendo o mesmo utilizado na diretriz anterior (4) e outro que analisou um pequeno grupo de crianças com suspeita de doença inflamatória intestinal (10). A *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* – ESGE (Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal), em sua diretriz publicada em 2016, se posicionou de forma similar, sugerindo a realização de biópsias rotineiras, porém, como recomendação fraca e baixa qualidade de evidência (7). Estes fatos, confirmam os escassos dados encontrados na literatura.

Recentemente, foi publicado uma análise com 1000 endoscopias digestivas altas em crianças e os autores mostraram que a não realização de biópsias em áreas macroscopicamente normais perderia diagnósticos em quase metade dos casos (3). Com isso, discutiram a considerável discrepância entre endoscopia e histologia na população pediátrica e recomendaram a manutenção da realização de biópsias endoscópicas altas rotineiras em crianças. Até o momento da pesquisa, esta foi a maior casuística publicada sobre o tema. Em nosso estudo, analisamos uma amostra similar (Tabela 1), encontrando resultados semelhantes ao estudo citado. No entanto,

adicionamos dados da colonoscopia e análise da mudança no tratamento inicial após os exames.

Diversos trabalhos discutiram sintomas e situações específicas na indicação da endoscopia digestiva alta em crianças. Duas análises prospectivas avaliaram o impacto da realização de biópsias em endoscopia digestiva alta feitas por dor abdominal em crianças e mostraram que houve alteração no manejo destes pacientes em aproximadamente 67% casos (11,12). Outro estudo prospectivo incluindo endoscopias digestivas altas e colonoscopias envolvendo somente crianças com Doença Inflamatória Intestinal, mostrou que houve alteração global de conduta em aproximadamente 42% (13). Em nosso estudo, considerando todas as indicações e não somente dor abdominal, a conduta inicial foi alterada em 54,6% dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta com biópsias e 34,45% dos pacientes submetidos à colonoscopia com biópsias, como resultado direto da alteração histológica encontrada, demonstrando a importância da realização de biópsias rotineiras em exames endoscópicos pediátricos com macroscopia normal. Em uma revisão sistemática, foi concluído que o rendimento diagnóstico em endoscopia digestiva alta em crianças com dor abdominal é pouco claro e baixo, que os estudos existentes até aquele momento eram inadequados e o efeito sobre a mudança no tratamento, qualidade de vida, melhora da dor abdominal e a relação custo-eficácia são desconhecidos (14). Até o momento da pesquisa, não foram encontrados estudos sobre endoscopia digestiva acerca de custo efetividade em crianças.

Em situações específicas, existem discussões sobre qual o número e o local ideal para realização de biópsias. Considerando a Esofagite Eosinofílica (EoE), Gonsalves *et al.* reportaram um estudo somente com adultos em que o número de biópsias endoscópicas necessárias para o diagnóstico de EoE variou de acordo com

o número de eosinófilos encontrados em Campo de Grande Aumento (CGA) (15). Ao usar 15 eosinófilos por CGA, verificaram que um espécime de biópsia apresentou sensibilidade de 55%, enquanto em cinco espécimes o valor subiu para 100%. Em 2017, a *United European Gastroenterology - UEG* (União Europeia de Gastroenterologia) em sua diretriz recomenda que pelo menos 6 biópsias sejam obtidas de pelo menos dois locais diferentes no esôfago, nas metades distal e proximal, e que sejam realizadas biópsias de estômago e duodeno a fim de descartar o diagnóstico de gastroenterite eosinofílica (16). Esta recomendação foi baseada em quatro estudos (15,17–19), sendo apenas um deles específico da população pediátrica (19). Este mostrou que ao usar o critério de 15 eosinófilos / CGA, a sensibilidade diagnóstica de um único espécime de biópsia foi de 73%, aumentando para 84%, 97% e 100% para duas, três e seis espécimes de biópsia, respectivamente. Em nosso estudo foram realizadas 2 biópsias em seguimento proximal e distal esofágico (4 espécimes). No entanto, considerando o pequeno diâmetro esofágico de crianças mais jovens, a retirada de mais de 2 fragmentos por segmento poderia aumentar a morbidade do procedimento. Em comparação com os dados da literatura (19), acreditamos não ter perdido diagnósticos.

Em nosso estudo, tivemos 14 pacientes que foram diagnosticados com giardíase após realizar endoscopia digestiva alta com biópsias. Condições, como a giardíase, podem mostrar aparência da mucosa normal na endoscopia digestiva alta, mas os organismos podem ser observados na análise histológica. O diagnóstico, no entanto, é frequentemente realizado no exame das fezes, com várias amostras coletadas em dias diferentes, maximizando o diagnóstico (20). No entanto, esses 14 pacientes tiveram exame de fezes negativo, mostrando a relevância da biópsia endoscópica no diagnóstico dessa parasitose.

Alguns trabalhos estudaram a realização de biópsias colonoscópicas em situações específicas nas crianças. Uma tentativa de padronizar a realização de biópsias para crianças com Doença Inflamatória Intestinal (DII) foi feita pela *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* – NASPGHAN (Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica), em 2007 (21). Esta diretriz é baseada em consensos e opiniões de especialistas, mais uma vez reforçando a escassez de literatura sobre o assunto. Em 2006, um estudo revisou 162 pacientes com diarreia crônica e aparência endoscópica normal do cólon e encontraram alterações histológicas em 52 pacientes (32%), concluindo que a análise histopatológica destas biópsias pode contribuir positivamente para um diagnóstico etiológico mais preciso (21).

Devido à falta de padronização, vários endoscopistas optam pela realização da técnica de obtenção de múltiplas biópsias aleatórias em áreas macroscopicamente normais do cólon em crianças (22). Badizadegan *et al.* em 2011, realizaram 100 colonoscopias pediátricas, com 770 biópsias, alertando para o fato de que as colonoscopias pediátricas representaram 12% do total de exames, mas 38% do total de biópsias realizadas, sugerindo a diminuição do número de biópsias, passando de aleatórias e múltiplas à 4 fragmentos, de íleo terminal, ceco, cólons e reto, sem comprometimento no diagnóstico (8).

Esses resultados foram corroborados por Manfredi *et al.* em 2014, onde realizaram análise retrospectiva de 390 colonoscopias pediátricas e mostraram boa concordância entre macroscopia e biópsias, com discordância em 16% dos casos, onde o endoscopista achou alterações e o patologista não, portanto, sem perda de casos diagnosticados e com isso não recomendaram a realização de biópsias rotineiras em colonoscopias pediátricas (23). No entanto, como é alertado em editorial

da mesma revista (24), 90% da amostra desse estudo eram de crianças acima de 20 kg e maiores de 5 anos de idade, e justamente na população menor de 5 anos e abaixo de 20 kg, é sabido que há a inflamação da mucosa relacionada a intolerâncias alimentares, sem alterações endoscópicas consideráveis, onde a obtenção de biópsias pode auxiliar no diagnóstico histopatológico, tendo impacto direto no manejo clínico. Por isso, cuidado deve ser tomado ao extrapolar esses resultados para populações mais jovens. Outras condições como colite microcítica, colite linfocítica e colágena só podem ser diagnosticadas por análise histopatológica de biópsias da mucosa (24). Pacientes com doença inflamatória intestinal podem ter alterações na histologia com mucosa de aspecto normal, fazendo-se importante a coleta de material para análise. Neste editorial, a recomendação é que seja mantida a realização rotineira de biópsias, mesmo em áreas normais, até que se tenham mais evidências (24).

Na análise de regressão logística simples realizada em nosso estudo de endoscopias digestivas altas e colonoscopias, não houve associação estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis analisadas (25). Além disso, os valores do índice *Kappa* mostraram uma discrepância considerável, principalmente para biópsias de duodeno, ceco e cólon, reforçando a necessidade de biópsias endoscópicas na população pediátrica, mesmo quando a aparência normal da mucosa está presente. Os exames de endoscopia digestiva alta e colonoscopia pediátrica apresentam valor limitado como método diagnóstico, pois são necessárias biópsias para complementação diagnóstica e isso pode ser comprovado através da análise da área sob a curva ROC. Outro ponto que deve ser cuidadosamente considerado é que valores e resultados podem variar devido à incidência e prevalência de certas doenças em diferentes partes do mundo, como a doença celíaca, que tem maior incidência e

prevalência nos países desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento (26–28).

As limitações do nosso estudo são inerentes à população heterogênea, sua natureza retrospectiva e ao único centro. No Brasil, existem poucos centros que realizam endoscopias digestivas pediátricas e poucos profissionais habilitados para tal, levando dificuldade e demora para os pacientes pediátricos em realizar estes exames. Até o momento, os dados disponíveis na literatura são oriundos de estudos de natureza semelhante ao nosso, esbarrando nas mesmas limitações citadas. Com isso, trabalhos com metodologia de maior nível de evidência, como ensaios clínicos randomizados, provavelmente esbarrariam no comitê de ética e pesquisa das instituições, demonstrando a dificuldade em se obter dados científicos de maior qualidade.

Este estudo confirma os limitados dados encontrados na literatura, mostrando a existência de considerável discrepância entre os achados endoscópicos e histológicos em exames de endoscopia digestiva em crianças. Não existe até o momento na literatura, a padronização de qual é o local ideal de cada órgão para coletar os espécimes de biópsias e nem a quantidade adequada para exames rotineiros em crianças. Nosso grupo sugere a realização de biópsias endoscópicas rotineiras nas endoscopias digestivas altas em 4 frascos: segunda porção do duodeno (1 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). Nas colonoscopias, biópsias em íleo terminal, ceco, outros segmentos de cólon e reto, e colocados em frascos separados, ao menos 2 fragmentos de cada segmento (4 frascos). Por serem exames invasivos, o potencial diagnóstico deve ser explorado ao máximo, com a realização de biópsias.

6. Conclusão

Este estudo confirma que é necessária a realização de biópsias rotineiras em áreas macroscopicamente normais em exames de endoscopia digestiva alta e colonoscopia na população pediátrica.

7. English version

7.1 Introduction

There are differences between digestive endoscopy performed in children and adolescents and endoscopy performed in adults (1). The characteristics of each age group and diseases must be considered when such examinations are performed. In the pediatric group, malignant diseases are very rare whereas benign diseases (such as gastroesophageal reflux, gastritis and celiac disease) are the most frequent (2).

Despite the advances in the field of endoscopy in the last few decades, little attention has been given to the efficiency and validity of performing endoscopic biopsies of the macroscopically normal areas during pediatric examinations. Only a few pediatric studies have correlated macroscopic and histological findings, and low sensitivity and specificity as well as poor agreement were reported in these studies (3,4).

Biopsies have been routinely performed during upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy, as recommended by the *American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)* (5,6) and *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* (7). However, performing multiple biopsies in macroscopically normal areas increases associated costs, morbidity, and duration of the procedure (8). Therefore, it is necessary to assess the value of performing such biopsies during upper digestive endoscopies (UDEs) and colonoscopies in children.

This study investigated the necessity of performing routine biopsies in macroscopically normal areas during UDEs and colonoscopies in children by comparing the macroscopic data and histological findings. Our study is novel because

it is one of the exceedingly few reports to compare macroscopic and histological findings for endoscopic biopsies, and the first performed in a developing country and latin population and thus assess the validity of ASGE and ESGE recommendations.

7.2 Methods

The data from pediatric UDEs and colonoscopies, performed at the Pediatric Digestive Endoscopy Unit of the Botucatu Medical School Hospital (São Paulo State University - Unesp), from 2006 to 2016 were retrospectively analyzed. All patients aged 0–18 years were included. The exclusionary criteria were as follows: examinations during which biopsy was not performed, inadequate preparation for the procedure, and procedures performed for therapeutic purposes.

All UDEs and colonoscopies were performed by the same staff experienced in pediatric endoscopic procedures (all members over 10-year experience), reason why no analysis was performed among endoscopists. The histopathology of all biopsies was analyzed by a pediatric pathologist specialized in the digestive tract.

Olympus® (Tokyo, Japan) brand Q150 and XP150N endoscopes and a Q150L colonoscopes were connected to a 180-series video processor. In children younger than 5 years, UDE tubes were used for colonoscopies due to small colon diameter. The examinations were performed in standard white light.

Biopsies were routinely collected during UDEs in 4 bottles: second duodenal portion (1 to 4 fragments), stomach (antrum and body in the same bottle - 2 fragments per segment), and esophagus (distal and proximal in 2 bottles - 2 fragments per segment). During colonoscopies, biopsies were collected in separate bottles each corresponding to either the terminal ileum, cecum, colon, and rectum (4 separate

bottles). Colon samples were collected in only one bottle due to the difficulty in determining the exactly colon segment, especially in younger children than 5 years, who do not have triangular-shaped folds identifying the transverse colon and no distinction was made between the colon segments biopsies. The number of specimens collected during colonoscopies at each site was not recorded.

Gender, age, clinical indication for the procedure, endoscopic findings, and histological findings were extracted from the study populations' medical records.

The data were statistically analyzed using IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM SPSS®, Chicago, USA).

The agreement between the endoscopy and histopathology findings was determined by the *Kappa* index with a 95% confidence interval.

The results of endoscopic analysis were compared with the results of histopathological analysis of the biopsies, that were considered the gold standard examination. Thus, it was possible to evaluate the diagnostic capacity of endoscopic examinations by determining the values of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), false negative rate, accuracy and area under the ROC curve.

A simple logistic regression analysis was performed to identify potential dependency relationships between clinical and epidemiological variables and agreement between the results of endoscopic examinations and histopathological analysis of endoscopic biopsies. For UDEs, dyspepsia, dysphagia, nausea and vomiting, abdominal pain, gastroesophageal reflux disease, age and gender and for colonoscopies, diarrhea, abdominal pain, inflammatory bowel disease, constipation, bleeding, age, and gender were analyzed.

The treatment plan modifications that directly resulted from discordance between macroscopic and histological findings were also recorded.

This study was approved by the Ethics Committee of Botucatu Medical School (CAAE protocol 58451216.9.0000.5411), that waived the requirement for obtaining consent and was guided by the international Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies (STARD) guidelines (9).

7.3 Results

Upper Gastrointestinal Endoscopy

A total of 1541 UDEs were performed in the study period. According to the eligibility criteria, data for 761 examinations were included. The demographic data and indications for UDE are shown in Table 1.

The histological and endoscopic findings most commonly found are listed in Table 2. Giardiasis was diagnosed in 14 patients, that had their UDEs indicated for chronic abdominal pain with negative stool examination.

The number by segment of macroscopically normal exams for esophagus were 524 (71.2%), stomach 224 (30.8%), duodenum 482 (69%) and considering all segments together were 139 (18.2%).

The macroscopy in was abnormal with normal histology esophagus in 56 patients (26.5%), stomach in 142 (28.3%), duodenum in 67 (31%) and considering all segments together were 174 (27.9%).

Table 1: Demographic data and indications for Upper Digestive Endoscopies.

Demographic data	Number of exams (% of total)
Included exams	761
Gender	
Male	334 (43.88%)
Female	427 (56.12%)
Age	
< 1	18 (2.36%)
1 – 4	130 (17.08%)
5 – 12	387 (50.86%)
13 – 18	226 (29.70%)
Indication of exams	
Abdominal pain	180 (23.65%)
Dyspepsia	175 (22.99%)
Gastroesophageal Reflux Disease	139 (18.26%)
Another clinical indications *	115 (15.12%)
Dysphagia	72 (9.46%)
Another surgical indications **	42 (5.53%)
Nausea and / or vomiting	38 (4.99%)

* Another clinical indications = malnutrition, food refusal, growth retardation, weight loss, neuropathy and swallowing disorders.

** Another surgical indications = pre and postoperative evaluation of esophagoplasty, esophagectomy, percutaneous or surgical endoscopic gastrostomy and total or partial gastrectomy.

Table 2: Histological and endoscopic findings most commonly found in the examinations of patients submitted to Upper Digestive Endoscopy.

	Endoscopic alterations	Number	Histological alterations	Number
Esophagus	Esophagitis	102	Esophagitis	306
	Stenosis	28	Eosinophilic esophagitis	8
	Varicose veins	20	CMV	2
	Moniliasis	2	Moniliasis	2
Stomach	Gastritis	297	Gastritis	212
	PHG	21	<i>Helicobacter pylori</i>	216
	Ulcers	16	Eosinophilic gastritis	2
	Scars	6		
Duodenum	Duodenitis	75	Duodenitis	161
	Off-white dotted	53	Eosinophilic duodenitis	20
	Atrophy	30	Giardiasis	14
	H. Brunner	21	Atrophy	10
			Celiac disease	2

CMV = Cytomegalovirus; PHG = Portal Hypertension Gastropathy;
H. Brunner = Brunner's gland hyperplasia.

Table 3 details the indicators of diagnostic capacity and agreement between the macroscopic findings of the UDEs and the histopathological analysis of the biopsies. If biopsies were performed only in the areas with the abnormal mucosa, a precise diagnosis could not have been established for all the segments in 53.9% of the cases. A diagnosis would have been missed specifically in the esophagus in 36% of the cases, in the stomach in 18.3% of the cases, and in the duodenum in 29.04% of the cases. Considering all indications, the initial management was modified in 54.6% of the patients that underwent UDE with biopsies as a direct result of the histological alterations detected and despite the normal appearance of the mucosa. Initial treatment changes included dietary, behavioral, drugs, surgical, and early return to appointments.

Table 3: Agreement and diagnostic capacity between endoscopic and histopathological findings of upper digestive endoscopy exams.

	EDA	HIST	S %	E %	VPP %	VPN %	Acur %	1 - S %	ROC	Kappa
Esophagus (N = 735)	211	318	40,57	80,34	61,14	63,93	63,13	39,57	0,6046	0,2177
Stomach (N = 726)	502	250	83,60	38,45	41,63	81,70	54	82,60	0,6103	0,1779
Duodenum (N = 698)	216	212	33,96	70,37	33,3	70,95	59,31	32,96	0,5217	0,0431
All segments (N = 761)	622	523	85,66	26,89	72,03	46,04	67,28	84,66	0,5628	0,141

EDA = macroscopic changes in upper digestive endoscopy; HIST = microscopic changes in histology; S = Sensitivity; E = Specificity; PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value; Accur = Accuracy; 1 - S = false negative rate; ROC = area under the ROC curve.

Simple logistic regression was performed. The data are presented in Table 4, where it can be observed that there was no association among the variables analyzed.

Table 4: Simple logistic regression of upper digestive endoscopy - indications and patient demographics.

Clinical feature	OR	CI	p *
Dyspepsia	1.1822	0.82 – 1.69	0.361
Dysphagia	1.0099	0.60 – 1.68	0.969
Nausea and Vomiting	1.2995	0.63 – 2.65	0.463
Abdominal pain	0.9391	0.66 – 1.33	0.724
GERD	1.1857	0.79 – 1.76	0.398
Age	1.0136	0.98 – 1.04	0.390
Gender	0.8942	0.66 – 1.19	0.450

OR = Odds Ratio; CI = Confidence interval.
 GERD = Gastroesophageal Reflux Disease.
 Considering significant if $p < 0.05$.

Colonoscopy

A total of 209 colonoscopies were performed during the study period. According to the eligibility criteria, 177 examinations were included in the study. The demographic data and indications for the examinations are shown in Table 5.

The histological and colonoscopic findings most commonly found are listed in Table 6.

The number by segment of macroscopically normal exams for terminal ileum were 58 (72.5%), cecum 78 (80%), colon 69 (48.3%), rectum 60 (50%) and considering all segments together was 56 (31.6%).

The macroscopy in colonoscopies was abnormal with normal histology terminal ileum in 5 patients (22.7%), cecum in 1 (5.3%), colon in 8 (6.9%), rectum in 9 (10.2%) and considering all segments together were 17 (10.9%).

Table 5: Demographic data and indications for the colonoscopies.

Demographic data	Number of exams (% of total)
Included exams	177
Genger	
Male	70 (39.55%)
Female	107 (60.45%)
Age	
< 1	9 (5.09%)
1 – 4	42 (23.74%)
5 - 12	86 (48.58%)
13 - 18	40 (22.59%)
Indication of exams	
Bleeding	70 (39.54%)
Inflammatory bowel disease	44 (24.85%)
Diarrhea	25 (14.12%)
Another clinical indications *	16 (9.05%)
Constipation	10 (5.66%)
Another surgical indications **	7 (3.96%)
Abdominal pain	5 (2.82%)

* Another clinical indications = malnutrition, food refusal, growth retardation, weight loss and neuropathy.

** Another surgical indications = pre and postoperative evaluation of colectomies, total proctocolectomy and ileal pouch.

Table 6: Histological and endoscopic findings most commonly found in exams of patients undergoing colonoscopy.

	Colonoscopic alterations	Number	Histological alterations	Number
Terminal ileum	Lymphoid hyperplasia	10	Lymphoid hyperplasia	24
	Ileitis	5	Ileitis	10
			Eosinophilic ileitis	2
Cecum and colon			Colitis	58
	Polyps	16	Eosinophilic colitis	5
	Colitis	10	Crohn's disease	3
	Ulcers / erosions	8	Ulcerative colitis	3
			Cryptitis	2
			Microabscesses	2
			Microgranulomas	2
Rectum			Retite	19
	Retite	1	Eosinophilic retitis	10
			Ulcerative colitis	3

Table 7 details the indicators of diagnostic capacity and agreement between the macroscopic findings of the colonoscopy and the histopathological analysis of the biopsies. If biopsies were obtained only in areas of abnormal mucosa, diagnosis would be lost in all segments in 85.7% of patients. For specific organs, diagnosis would have been lost in the terminal ileum in 51.7% of cases, in the cecum in 66.6% of cases, in the colon in 76.8% of cases, and in the rectum in 66.6% of cases. Considering all the indications, the initial management was changed in 34.45% of the patients submitted to colonoscopy with biopsies as a direct result of the histological alterations found and despite the normal appearance of the mucosa. Initial treatment changes included dietary, behavioral, drug, surgical, and early return to appointments.

Table 7: Agreement and diagnostic capacity between endoscopic and histopathological findings of colonoscopy exams.

	COL	HIST	S %	E %	VPP %	VPN %	Acur %	1 - S %	ROC	Kappa
Terminal ileum (N = 80)	22	46	34,78	82,35	72,73	48,28	55	33,78	0,5857	0,1569
Cecum (N = 97)	19	65	20	81,25	68,42	33,3	40,21	19	0,5063	0,0092
Colons (N = 143)	74	116	54,31	59,26	85,14	23,19	55,24	53,31	0,5679	0,085
Rectum (N = 120)	60	88	54,55	62,50	80	33,3	56,67	53,55	0,5853	0,1333
All segments (N = 177)	121	155	69,03	36,36	88,43	14,29	65	68,03	0,5277	0,0324

COL = macroscopic changes in colonoscopy; HIST = microscopic changes in histology; S = Sensitivity; E = Specificity; PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value; Accur = Accuracy; 1 - S = false negative rate; ROC = area under the ROC curve.

Simple logistic regression was performed. The data are shown in Table 8. There was no significant association between the analyzed variables.

Table 8: Simple logistic regression of colonoscopy - indications and patient demographics.

Clinical feature	OR	CI	p*
Diarrhea	1.109	0.45 – 2.72	0.820
Abdominal pain	0.767	0.13 – 4.71	0.777
IBD	1.135	0.55 – 2.33	0.727
Constipation	0.496	0.14 – 1.78	0.281
Bleeding	1.08	0.58 – 2.01	0.799
Age	0.942	0.89 – 1.00	0.058
Gender	1.393	0.76 – 2.54	0.280

OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval.
 IBD = Inflammatory Bowel Disease.
 Considering significant if $p < 0.05$.

7.4 Discussion

The guidelines of the ASGE published in 2008 suggest routine biopsies in UDEs and colonoscopies in children due to the inability to adequately diagnose macroscopic differences between normal and abnormal mucosa (5). However, this recommendation was only supported by a single study with a small number of patients, where only duodenal biopsies were taken (4). The same recommendations were maintained in a recent update of the guidelines in 2014 (6). These two studies, one that supported the previous guidelines (4) and another that analyzed a small group of children with suspected inflammatory bowel disease (10). The ESGE, in a guideline published in 2016, positioned itself in a similar way, suggesting the performance of routine biopsies, however, as a weak recommendation and low quality of evidence (7). These facts confirm highlight the paucity of data in the literature.

An analysis of 1000 upper endoscopies in children was recently published and the authors showed that not performing biopsies in macroscopically normal areas would result in misdiagnosis in almost half of the cases (3). Thus, the authors

discussed the considerable discrepancy between endoscopy and histology in the pediatric population and recommended the maintenance of routine upper endoscopic biopsies in children. As far as we know, this was the largest study published on the subject. In our study, we analyzed a similar sample (Table 1) and found similar results for UDEs, however, we also added data of colonoscopy and analysis of changed initial treatment management after exams.

Several authors have discussed specific symptoms in the indication for UDE in children. Two prospective studies evaluated the impact of biopsies taken during UDE prompted by abdominal pain in children: management modifications occurred in approximately 67% of cases (11,12). Another prospective study including UDE and colonoscopy involving only children with inflammatory bowel disease showed that there was an overall alteration of the management in approximately 42% of the cases (13). In the present study, considering all indications and not merely abdominal pain, the initial management was changed in 54.6% of the patients subjected to UDE with biopsies and 34.45% of the patients subjected to colonoscopy with biopsies as a direct result of the histological findings. This confirms the importance of routine biopsies in pediatric endoscopic examinations with normal mucosa appearance. A systematic review showed that the efficacy of UDE in children with abdominal pain was limited; the quality of the studies enrolled in the review were inadequate; and the effect on treatment, quality of life, abdominal pain, and cost-effectiveness were unknown (14). Until that systematic review was published, no cost-effectiveness studies had been completed regarding pediatric endoscopic examinations.

There is no agreement regarding the ideal number of biopsies or the location for biopsies. For diagnosis of Eosinophilic Esophagitis (EoE) in adults specifically, Gonsalves *et al.* reported that the number of endoscopic biopsies required for the

diagnosis of EoE varied according to the number of eosinophils found in a high-power field (HPF) (15). When using 15 eosinophils per HPF, they verified that a single biopsy specimen showed a sensitivity of 55% whereas 5 specimens showed a sensitivity of 100%. In 2017, a *United European Gastroenterology (UEG)* recommended in its recent guidelines that at least 6 biopsies should be obtained from at least 2 different sites in the esophagus, typically in the distal and proximal parts, and that biopsies of the stomach and duodenum should be performed in order to rule out the diagnosis of eosinophilic gastroenteritis (16). The recommendation of esophageal biopsies was based on four studies (15,17–19), with only one of them specific to the pediatric population (19). This study showed that when using the 15 eosinophils/HPF criteria, the diagnostic sensitivity of a single biopsy was 73%, which increased to 84%, 97%, and 100% for two, three, and six biopsies, respectively (19). In our study, 2 biopsies were taken from the proximal and distal esophagus (4 specimens total). Considering the small esophageal diameter of younger children, the removal of more than 2 fragments per segment could increase the morbidity of the procedure. Compared to the literature data (19), we believe that we have not lost diagnoses.

In our study, we had 14 patients who were diagnosed with giardiasis after performing UDE with biopsies. Conditions, such as giardiasis, may show normal mucosal appearance in UDE, but organisms can be observed on histological analysis. The diagnosis, however, is often made on stool examination, with multiple samples collected on different days, maximizing the diagnosis (20). However, these 14 patients had negative stool examination, showing the relevance of endoscopic biopsy in the diagnosis of this parasitosis.

Some studies have reported the performance of colonoscopic biopsies in specific situations in children. An attempt to standardize biopsies for children with

inflammatory bowel disease was made by the North American Society of Gastroenterology, Hepatology, and Pediatric Nutrition (NASPGHAN) in 2007 (29). This guideline was based on consensus and expert opinions, reinforcing the few publications on the subject another time. In 2006, a study reviewed 162 patients with chronic diarrhea and normal endoscopic colon appearance and found histological changes in 52 patients (32%). They concluded that the histopathological analysis of these biopsies may contribute positively to a more precise etiological diagnosis (21).

Due to lack of standardization, several endoscopists choose to obtain multiple random biopsies in macroscopically normal areas of the colon in children (22). In 2011, Badizadegan *et al.* performed 100 pediatric colonoscopies with 770 biopsies, bringing attention to the fact that pediatric colonoscopies accounted for 12% of total exams but 38% of the total biopsies performed, suggesting a decrease in the number of biopsies from random and multiple to one fragment from each of the four large anatomical areas of the large intestine, without diagnostic impairment (8).

These results were corroborated by Manfredi *et al.* in 2014, who performed a retrospective analysis of 390 pediatric colonoscopies and showed good concordance between macroscopy and histology, with disagreement in 16% of cases in which the endoscopist found alterations and the pathologist did not; therefore, there was no loss of diagnosed cases. They did not recommend performing routine biopsies in pediatric colonoscopies (23). However, an editorial in the same journal argued that 90% of the patients in this study were children over 20 kg and older than 5 years old (24). It is known that there is inflammation of the mucosa related to food intolerances with no changes in macroscopy in the population under 5 years and below 20 kg. In these latter cases, biopsies could help in diagnosis with a direct impact on clinical management. Therefore, caution is needed when extrapolating recommendations to

younger populations. Other conditions such as microcytic, lymphocytic, and collagen colitis can only be diagnosed by mucosal biopsies (24). Patients with inflammatory bowel disease may have histological changes with normal mucosa, reinforcing the importance of biopsies. In the previously mentioned editorial, the recommendation was that routine biopsies should be maintained in pediatric colonoscopies, even in normal areas, until further evidence is available (24).

In simple logistic regression analysis performed in our study of UDEs and colonoscopies, there was no statistically significant association for any of the analyzed variables (24). In addition, the low values of *Kappa* index, especially for duodenum, cecum and colon biopsies, showing no agreement between macroscopy and histology, reinforced the need of endoscopic biopsies in the pediatric population even when the normal mucosa appearance is present. The examinations of UDEs and pediatric colonoscopy have limited value as a diagnostic method, as biopsies are necessary for diagnostic complementation and this can be confirmed through the analysis of the area under the ROC curve. Another point that should be carefully considered is that values and outcomes may vary due to the incidence and prevalence of certain diseases in different parts of the world, such as the celiac disease that has a higher incidence and prevalence in developed countries (25-26).

The limitations of our study are those inherent to a heterogeneous population, retrospective study design, and single-center analysis. In Brazil, there are few centers that perform endoscopic pediatric endoscopies with few qualified professionals, so these exams are difficult for pediatric patients to receive and involve long wait times. To date, the data available in the literature come from studies of a similar nature to ours, encountering the same limitations mentioned. Thus, studies with a more rigorous methodology, such as randomized clinical trials, would probably not be approved by

institutions' ethics committees, demonstrating the difficulty in obtaining higher quality scientific data pertaining to this topic.

This study confirms the limited data found in the literature, showing the existence of a considerable discrepancy between macroscopic and histological findings in endoscopic examinations in children. Our group suggest collected during UDEs in 4 bottles: second duodenal portion (1 to 4 fragments), stomach (antrum and body in the same bottle - 2 fragments per segment), and esophagus (distal and proximal in 2 bottles - 2 fragments per segment). During colonoscopies, biopsies were collected in separate bottles each corresponding to either the terminal ileum, cecum, colon, and rectum (4 separate bottles). Because of the invasive nature of these exams, their diagnostic potential should be explored further but based on our findings and those of others, routine biopsies should be performed.

8. Referências bibliográficas

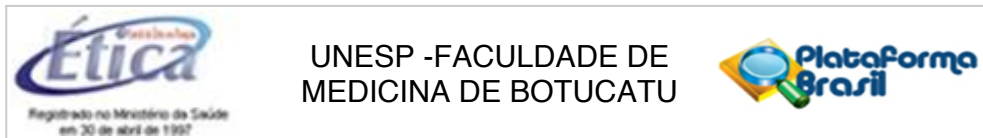
1. Dias da Silva M. Endoscopia Pediátrica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 101–18 p.
2. Bittencourt PFS, Ferreira AR, Alberti LR NJ. Endoscopia Pediátrica. In: Endoscopia Digestiva – diagnóstica e tratamento. Rio de Janeiro: Revinter; 2013. p. 115–26.
3. Sheiko MA, Feinstein JA, Capocelli KE, Kramer RE. The concordance of endoscopic and histologic findings of 1000 pediatric EGDs. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2015;81(6):1385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440693>
4. 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* [Internet]. 2003 Jul;37(1):39–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12811207>
5. ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE, Lee KK, Anderson MA, Baron TH, Banerjee S, Cash BD, et al. Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2008 Jan;67(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155419>
6. Lightdale JR, Acosta R, Shergill AK, Chandrasekhara V, Chathadi K, Early D, et al. Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2014 May;79(5):699–710. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510713022979>
7. 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* [Internet]. 2016 Sep 12;49(01):83–91. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-111002>
8. Badizadegan K, Thompson KM. Value of information in nonfocal colonic biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2011 Dec;53(6):679–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681109>
9. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016 Nov;6(11):e012799.
10. Hummel TZ, ten Kate FJW, Reitsma JB, Benninga MA, Kindermann A. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2012 Jun;54(6):753–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584746>
11. Thakkar K, Dorsey F, Gilger MA. Impact of endoscopy on management of chronic abdominal pain in children. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2011 Feb;56(2):488–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20596777>

12. Thakkar K, Chen L, Tessier ME, Gilger MA. Outcomes of Children After Esophagogastroduodenoscopy for Chronic Abdominal Pain. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Jun;12(6):963–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356513012962>
13. Thakkar K, Lucia CJ, Ferry GD, McDuffie A, Watson K, Tsou M, et al. Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Mar;104(3):722–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209163>
14. Thakkar K, Gilger MA, Shulman RJ, El Serag HB. EGD in children with abdominal pain: a systematic review. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Mar;102(3):654–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222318>
15. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2006 Sep;64(3):313–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923475>
16. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J* [Internet]. 2017 Apr 23;5(3):335–58. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050640616689525>
17. Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, Rendon G, Roberts CA. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Apr;109(4):515–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445569>
18. Salek J, Clayton F, Vinson L, Saffari H, Pease LF, Boynton K, et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Jun;41(12):1288–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25898774>
19. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BUK, Hirano I. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Mar;104(3):716–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209168>
20. Beer KD, Collier SA, Du F, Gargano JW. Giardiasis Diagnosis and Treatment Practices Among Commercially Insured Persons in the United States. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 May 1;64(9):1244–50. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cix138>
21. da Silva JGN, De Brito T, Cintra Damião AOM, Laudanna AA, Sipahi AM. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006 Jan;40(1):44–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16340633>
22. Sanderson IR, Boyle S, Williams CB, Walker-Smith JA. Histological abnormalities in biopsies from macroscopically normal colonoscopies. *Arch Dis Child* [Internet]. 1986 Mar 1;61(3):274–7. Available from:

<http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.61.3.274>

23. Manfredi MA, Jiang H, Borges LF, Deutsch AJ, Goldsmith JD, Lightdale JR. Good agreement between endoscopic findings and biopsy reports supports limited tissue sampling during pediatric colonoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2014 Jun;58(6):773–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464229>
24. Winter H, Heyman M. Value of endoscopic mucosal biopsies in normal-appearing colonic mucosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2014 Jun;58(6):676–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866780>
25. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977 Mar;33(1):159–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571>
26. Saeed A, Assiri A, Cheema H. Celiac disease in children. *J Nat Sci Med* [Internet]. 2019;2(1):23. Available from: <http://www.jnsmonline.org/text.asp?2019/2/1/23/242164>
27. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* [Internet]. 2019 Dec 23;17(1):142. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1380-z>
28. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease. *JAMA* [Internet]. 2017 Mar 28;317(12):1258. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.10395>
29. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and N, Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2007 May;44(5):653–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17460505>

Apêndice 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: É necessário a realização rotineira de biópsias em endoscopia digestiva alta e colonoscopia em áreas macroscopicamente normais em crianças? Estudo retrospectivo de 10 anos.

Pesquisador: Rodrigo Corsato Scomparin

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58451216.9.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.714.777

Apresentação do Projeto:

A endoscopia tem grande valor na análise propedêutica do trato digestivo alto, principalmente no diagnóstico das doenças funcionais e na exclusão de doenças neoplásicas precoces.

A colonoscopia é o padrão ouro para exame da mucosa do cólon. É um exame invasivo, útil em todos os grupos etários, incluindo crianças e idosos e o conhecimento técnico adequado, associado à utilização de modernos endoscópios, com recursos variados para melhoria da imagem resulta também, em benefício inquestionável.

A endoscopia digestiva alta em crianças e adolescentes apresenta algumas particularidades que a difere do exame em adultos. Na faixa etária pediátrica, as doenças malignas são muito raras, sendo as doenças funcionais e as malformações congênitas as mais frequentemente encontradas.

Apesar dos avanços das últimas décadas que permitiram definir as indicações, metodologia e possíveis abordagens terapêuticas em endoscopias digestivas altas e baixas pediátricas, pouca atenção tem sido dada à eficiência e validade da realização de biópsias endoscópicas em áreas macroscopicamente normais.

A diretriz da Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) em 2008 sugere a realização de biópsias rotineiras em endoscopias digestivas altas e baixas em crianças devido à inabilidade de diagnosticar adequadamente as diferenças macroscópicas entre mucosa normal e

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

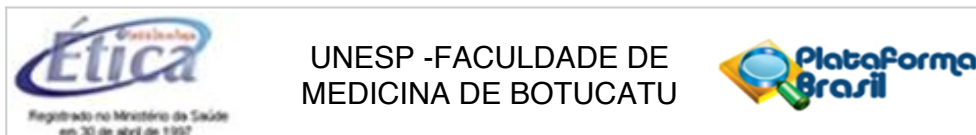
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.714.777

anormal. As mesmas recomendações foram mantidas em uma atualização recente da diretriz em 2014.

Os autores discutiram a considerável discrepância entre endoscopia e histologia na população pediátrica e recomendam a manutenção da realização de biópsias endoscópicas rotineiras em crianças.

No Serviço de Endoscopia Digestiva Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, são realizadas biópsias endoscópicas altas e baixas rotineiramente há 10 anos. A realização de biópsias múltiplas em áreas endoscopicamente normais aumenta os custos, a morbidade e a duração do procedimento.

O estudo tem como objetivo investigar a necessidade de realização de biópsias rotineiras em endoscopia digestiva alta e colonoscopia em áreas macroscopicamente normais em crianças, através da comparação dos achados macroscópicos e resultados histopatológicos.

Será realizada análise retrospectiva das endoscopias digestivas altas e baixas pediátricas do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, no período de 2006 à 2016. Serão incluídos todos os pacientes com idade entre 0 e 18 anos e excluídos aqueles seguimentos que não foram coletadas biópsias, preparo inadequado do cólon ou exame incompleto.

Através do estudo dos prontuários de 1900 pacientes selecionados serão analisados os seguintes dados: sexo, idade, indicação clínica do procedimento, laudo da endoscopia digestiva alta e baixa, necessidade da realização de procedimento endoscópico terapêutico conjunto e a histologia das biópsias.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem como objetivo investigar a necessidade de realização de biópsias rotineiras em endoscopia digestiva alta e colonoscopia em áreas macroscopicamente normais em crianças, através da comparação dos achados macroscópicos e resultados histopatológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: não há riscos, pois é um estudo retrospectivo, onde os pacientes já realizaram os exames com biópsias por indicações de suas patologias, sem nenhuma relação com a pesquisa.

Benefícios: se for encontrada alguma relação que exclua a necessidade de biópsias rotineiras, haverá grande ganho em tempo de execução do exame, com consequente diminuição do gasto de anestésicos, menores custos e menor morbidade.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

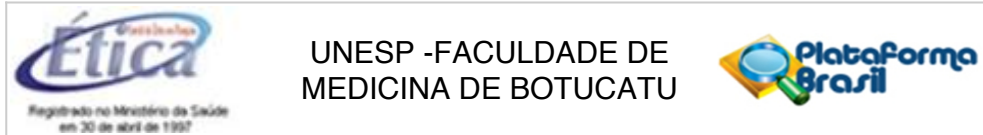
UF: SP

Telefone: (14)3880-1608

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.714.777

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta título adequado, objetivos claros, critérios de inclusão e exclusão bem definidos, metodologia bem descrita, avaliação de riscos e benefícios, apresentando relevância clínica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de Rosto: preenchida corretamente.
- Projeto completo de pesquisa e informações básicas do projeto: corretos.
- Documento de Anuência do EAP: correto.
- TCLE: foi elaborada a solicitação de dispensa do TCLE, considerando ser um estudo retrospectivo, onde os exames endoscópicos e biópsias já foram realizados, muitas vezes há vários anos. A maioria desses pacientes compareceram ao Setor de Endoscopia apenas para realização do exame e não são acompanhados pelo HC-UNESP, por isto não haverá contato com os pacientes e este estudo não mudará a conduta no tratamento.
- Cronograma de execução: prevê início de atividades em 08/08/2016. Esclareço que a pesquisa somente poderá ter início à partir de 05/09/2016.

Recomendações:

Ao final da execução desta pesquisa apresentar Relatório Final de Atividades.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

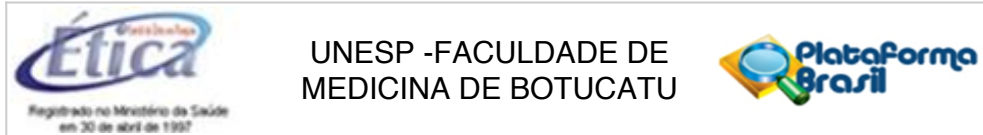
Sugiro aprovação sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 05 de Setembro de 2016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, 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".

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.714.777

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADO APÓS DIA 05/09/2016 – DATA DA 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_755603.pdf	05/08/2016 15:26:03		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_TCLE.pdf	05/08/2016 15:25:00	Rodrigo Corsato Scomparin	Aceito
Outros	termo_de_anuencia.pdf	05/08/2016 15:14:28	Rodrigo Corsato Scomparin	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/08/2016 15:12:51	Rodrigo Corsato Scomparin	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa.docx	07/07/2016 11:49:15	Rodrigo Corsato Scomparin	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 06 de Setembro de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Apêndice 2

Diretrizes internacionais STARD – *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*.

Section & Topic	No	Item	Reported on page #
TITLE OR ABSTRACT			
	1	Identification as a study of diagnostic accuracy using at least one measure of accuracy (such as sensitivity, specificity, predictive values, or AUC)	8,9
ABSTRACT			
	2	Structured summary of study design, methods, results, and conclusions (for specific guidance, see STARD for Abstracts)	8,9
INTRODUCTION			
	3	Scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test	10
	4	Study objectives and hypotheses	12
METHODS			
<i>Study design</i>	5	Whether data collection was planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)	13
<i>Participants</i>	6	Eligibility criteria	13
	7	On what basis potentially eligible participants were identified (such as symptoms, results from previous tests, inclusion in registry)	13,14
	8	Where and when potentially eligible participants were identified (setting, location and dates)	13,14
	9	Whether participants formed a consecutive, random or convenience series	13,14
<i>Test methods</i>	10a	Index test, in sufficient detail to allow replication	14,15
	10b	Reference standard, in sufficient detail to allow replication	14,15
	11	Rationale for choosing the reference standard (if alternatives exist)	14,15
	12a	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the index test, distinguishing pre-specified from exploratory	14,15
	12b	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the reference standard, distinguishing pre-specified from exploratory	14,15
	13a	Whether clinical information and reference standard results were available to the performers/readers of the index test	14,15
	13b	Whether clinical information and index test results were available to the assessors of the reference standard	14,15
<i>Analysis</i>	14	Methods for estimating or comparing measures of diagnostic accuracy	14,15
	15	How indeterminate index test or reference standard results were handled	14,15
	16	How missing data on the index test and reference standard were handled	14,15
	17	Any analyses of variability in diagnostic accuracy, distinguishing pre-specified from exploratory	14,15
	18	Intended sample size and how it was determined	13,14,15
RESULTS			
<i>Participants</i>	19	Flow of participants, using a diagram	13,16,20
	20	Baseline demographic and clinical characteristics of participants	16,20
	21a	Distribution of severity of disease in those with the target condition	16,20
	21b	Distribution of alternative diagnoses in those without the target condition	16,20

	22	Time interval and any clinical interventions between index test and reference standard	17,18,19,21,22
<i>Test results</i>	23	Cross tabulation of the index test results (or their distribution) by the results of the reference standard	17,18,29,21,22
	24	Estimates of diagnostic accuracy and their precision (such as 95% confidence intervals)	17,18,29,21,22
	25	Any adverse events from performing the index test or the reference standard	17,18,29,21,22
DISCUSSION			
	26	Study limitations, including sources of potential bias, statistical uncertainty, and generalisability	27,28
	27	Implications for practice, including the intended use and clinical role of the index test	27,28
OTHER INFORMATION			
	28	Registration number and name of registry	CAAE 58451216.9.0000.54.11
	29	Where the full study protocol can be accessed	REPOSITORIO.UNESP.BR
	30	Sources of funding and other support; role of funders	OWN FINANCIAL

Apêndice 3

Tabelas 2x2 e dados estatísticos.

EDA GERAL

	Biópsia alterada (doente)	Biópsia normal (não doente)	Total
Exame alterado	448	174	622
Exame normal	75	64	139
Total	523	238	761

S = 85,66%

E = 26,89%

VPP = 72,03%

VPN = 46,04%

Acurácia = 67,28%

1 – S = 84,66%

Curva ROC = 0,5628

Kappa = 0,141 (0,054 – 0,229) IC 95%.

Perderíamos diagnóstico em 53,95% dos pacientes com EDA normal.

EDA ESÔFAGO

	Biópsia alterada (doente)	Biópsia normal (não doente)	Total
Exame alterado	129	82	211
Exame normal	189	335	524
Total	318	417	735

S = 40,57%

E = 80,34%

VPP = 61,14%

VPN = 63,93%

Acurácia = 63,13%

1 – S = 39,57%

Curva ROC = 0,6046

Kappa = 0,2177 (0,143 – 0,291) IC 95%.

Perderíamos diagnóstico em 36% dos pacientes com EDA esôfago normal.

EDA ESTÔMAGO

	Biópsia alterada (doente)	Biópsia normal (não doente)	Total
Exame alterado	209	293	502
Exame normal	41	183	224
Total	250	476	726

S = 83,60%

E = 38,45%

VPP = 41,63%

VPN = 81,70%

Acurácia = 54%

1 – S = 82,60%

Curva ROC = 0,6103

Kappa = 0,1779 (0,1131 – 0,2427) IC 95%.

Perderíamos diagnóstico em 18,30% dos pacientes com EDA estômago normal.

EDA DUODENO

	Biópsia alterada (doente)	Biópsia normal (não doente)	Total
Exame alterado	72	144	216
Exame normal	140	342	482
Total	212	486	698

S = 33,96%

E = 70,37%

VPP = 33,3%

VPN = 70,95%

Acurácia = 59,31%

1 – S = 32,96%

Curva ROC = 0,5217

Kappa = 0,0431 (0 – 0,1288) IC 95%.

Perderíamos diagnóstico em 29,04% dos pacientes com EDA duodeno normal.

COLONO GERAL

	Biópsia alterada (doente)	Biópsia normal (não doente)	Total
Exame alterado	107	14	121
Exame normal	48	8	56
Total	155	22	177

S = 69,03%

E = 36,36%

VPP = 88,43%

VPN = 14,29%

Acurácia = 65%

1 – S = 68,03%

Curva ROC = 0,5277

Kappa = 0,0324 (0 – 0,2265) IC 95%.

Perderíamos diagnóstico em 85,7% dos pacientes com colonoscopia normal.

COLONO ÍLEO

	Biópsia alterada (doente)	Biópsia normal (não doente)	Total
Exame alterado	16	6	22
Exame normal	30	28	58
Total	46	34	80

S = 34,78%

E = 82,35%

VPP = 72,73%

VPN = 48,28%

Acurácia = 55%

1 – S = 33,78%

Curva ROC = 0,5857

Kappa = 0,1569 (0 – 0,3611) IC 95%.

Perderíamos diagnóstico em 51,7% dos pacientes com íleo terminal normal.

COLONO CECO

	Biópsia alterada (doente)	Biópsia normal (não doente)	Total
Exame alterado	13	6	19
Exame normal	52	26	78
Total	65	32	97

S = 20%

E = 81,25%

VPP = 68,42%

VPN = 33,3%

Acurácia = 40,21%

1 – S = 19%

Curva ROC = 0,5063

Kappa = 0,0092 (0 – 0,1709) IC 95%.

Perderíamos diagnóstico em 66,6% dos pacientes com ceco normal.

COLONO CÓLONS

	Biópsia alterada (doente)	Biópsia normal (não doente)	Total
Exame alterado	63	11	74
Exame normal	53	16	69
Total	116	27	143

S = 54,31%

E = 59,26%

VPP = 85,14%

VPN = 23,19%

Acurácia = 55,24%

1 – S = 53,31%

Curva ROC = 0,5679

Kappa = 0,085 (0-0,2516) IC 95%.

Perderíamos diagnóstico em 76,8% dos pacientes com cólons normais.

COLONO RETO

	Biópsia alterada (doente)	Biópsia normal (não doente)	Total
Exame alterado	48	12	60
Exame normal	40	20	60
Total	88	32	120

S = 54,55%

E = 62,50%

VPP = 80%

VPN = 33,3%

Acurácia = 56,67%

1 – S = 53,55%

Curva ROC = 0,5853

Kappa = 0,1333 (0 – 0,3106) IC 95%.

Perderíamos diagnóstico em 66,6% dos pacientes com reto normal.