

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

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

Manoela Aguiar Cruz, Nicolau Gregori Czecko , Leticia Elizabeth Augustin Czecko Rutz, Matheus Toniolo Malafaia

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.7426>

Submetido em: 2023-11-27

Postado em: 2023-11-27 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

A moderação deste preprint recebeu o endosso de:

Osvaldo Malafaia (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>)

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

WHAT ARE THE CLINICAL- ENDOSCOPIC DIFFERENTIALS OF CELIAC DISEASE IN DYSPEPTIC SYNDROME?

Manoela Aguiar Cruz¹, Nicolau Gregori Czezko¹, Leticia E. A. C. Rutz¹, Matheus Toniolo Malafaia¹

Afiliação dos autores: ¹Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

ORCID

Manoela Aguiar Cruz <https://orcid.org/0000-0002-2384-8333>

Nicolau Gregori Czezko <https://orcid.org/0000-0002-5926-150X>

Leticia E. A. C. Rutz <https://orcid.org/0000-0003-4732-9690>

Matheus Toniolo Malafaia - <https://orcid.org/0000-0002-7893-6883>

Correspondência:

Manoela Aguiar Cruz

Email: gastromanoela@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

Imagem



Duodeno compatível com doença celíaca: presença de atrofia de vilosidades, hiperplasia de criptas e linfocitose intraepitelial. Marsh-Oberhuber 3C

Mensagem Central

Dispepsia é um grupo de sintomas do abdome superior que afeta aproximadamente 10-45% da população mundial e se caracteriza por dor ou desconforto epigástrico, queimação epigástrica, saciedade precoce e plenitude pós-prandial. A doença celíaca é autoimune associada ao glúten que pode gerar diversas manifestações clínicas como alteração do hábito intestinal, distensão abdominal e má-absorção. É importante conhecer melhor as diferenças e/ou a coexistência dessas 2 condições clínicas.

Perspectiva

A prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome dispéptica é de 3% e com sintomas relacionados ao glúten somente em 6%. Na avaliação clínica dos suspeitos tem-se que ter em conta que os sinais endoscópicos estão presentes em 2,5%, histológicos em 3% e a positividade sorológica é 1,5%. Assim, a suspeição clínica e abordagem diagnóstica dirigida é importante. Esta pesquisa enfoca como fazê-la.

Contribuição dos autores

Conceituação: Manoela Aguiar Cruz

Investigação: Manoela Aguiar Cruz

Metodologia: Nicolau Gregori Czezko, Leticia E. A. C. Rutz

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

RESUMO – Introdução: A doença celíaca é doença autoimune relacionada ao glúten que acomete o intestino delgado. A dispepsia é um conjunto de sintomas do abdome superior que inclui queimação epigástrica, plenitude pós-prandial e saciedade precoce e apresenta prevalência de 10-45% da população cursando com diversas possibilidades etiológicas, incluindo a doença celíaca. **Objetivos:** Avaliar a prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome dispéptica e estudar a amostra quanto à epidemiologia, sintomas, achados endoscópicos, histológicos e sorológicos. **Método:** Estudo observacional, baseado na revisão de prontuários de pacientes atendidos por dispepsia não investigada. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, com essa dispepsia e que possuíssem endoscopia, imunoglobulina A total e antitransglutaminase IgA. Foram excluídos os com quadro diarreico, constipação, má-absorção, intolerância à lactose refratária ou que apresentassem sinais ou sintomas extraintestinais sugestivos de doença celíaca. **Resultados:** A amostra inicial foi de 1802 registros e a final de 200 pacientes. Destes, 100 apresentavam endoscopia, histologia e dosagem de anticorpos, e os 100 restantes, endoscopia e dosagem de anticorpos, mas não histologia. Considerando o total da amostra a idade média foi de 45,13 anos e o sexo feminino foi predominante. Os sintomas associados ao glúten foram relatados em 6%. O anticorpo antitransglutaminase foi positivo em 1,5%. Considerando a amostra de 100 pacientes, o diagnóstico de doença celíaca teve prevalência de 3%. **Conclusão:** A prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome dispéptica foi de 3%.

PALAVRAS-CHAVE - Dispepsia. Doença celíaca. Glúten. Prevalência.

ABSTRACT – Introduction: Celiac disease is an autoimmune disease related to gluten that affects the small intestine. Dyspepsia is a set of symptoms of the upper abdomen that includes epigastric burning, postprandial fullness and early satiety and has a prevalence of 10-45% of the population with different etiological possibilities, including celiac disease. **Objectives:** To evaluate the prevalence of celiac disease in patients with a clinical diagnosis of dyspeptic syndrome and to study the sample regarding epidemiology, symptoms, endoscopic, histological and serological findings. **Method:** Observational research, based on a review of medical records of patients treated for uninvestigated dyspepsia. Patients over 18 years of age, with this dyspepsia and who had endoscopy, total immunoglobulin A and IgA antitransglutaminase were included. Those with diarrhea, constipation, malabsorption, refractory lactose

intolerance or who presented extraintestinal signs or symptoms suggestive of celiac disease were excluded. **Results:** The initial sample was 1802 records and the final 200 patients. Of these, 100 had endoscopy, histology and antibody measurement, and the remaining 100 had endoscopy and antibody measurement, but not histology. Considering the total sample, the average age was 45.13 years and the female sex was predominant. Symptoms associated with gluten were reported in 6%. The antitransglutaminase antibody was positive in 1.5%. Considering the sample of 100 patients, the diagnosis of celiac disease had a prevalence of 3%. **Conclusion:** The prevalence of celiac disease in patients with a clinical diagnosis of dyspeptic syndrome was 3%.

KEYWORDS - Dyspepsia. Celiac disease. Gluten. Prevalence.

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

Tendo em vista o exposto e considerando que existem discrepâncias em relação à prevalência de doença celíaca na síndrome dispéptica, faz-se necessário mais estudos epidemiológicos para que, futuramente, se consiga estabelecer em quem deve-se realizar a pesquisa de doença celíaca.

Os objetivos deste estudo foram: avaliar a prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome dispéptica, estudando-se:

epidemiologia da amostra; sintomas; resultado endoscópico; achados histológicos; resultado sorológico.

MÉTODO

É estudo de prevalência, observacional, baseado na revisão de prontuário de pacientes atendidos por dispepsia não investigada e recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná sob o número 5.123.320 na data de 24 de novembro de 2021 CAAE 53310321.3.0000.0103 Foi considerada dispepsia: dor ou desconforto epigástrico, queimação epigástrica, saciedade precoce e plenitude pós prandial, podendo ou não incluir diversos sintomas como eructações, náusea, vômitos, pirose, regurgitação, anorexia e distensão em abdome superior. Dispepsia não investigada foi quando, até a avaliação inicial, não houve qualquer investigação para revelar o diagnóstico subjacente

Coleta de dados e amostra

A coleta de dados ocorreu em uma clínica privada de gastroenterologia em Curitiba, PR, iniciada em dezembro de 2021 e finalizada em fevereiro de 2022. O método de coleta foi por meio da emissão de relatório referente a todos os atendimentos do período de novembro de 2020 a novembro de 2021. A amostra inicial foi constituída por 1802 registros de atendimentos. Foi acessado o prontuário de cada um para inclusão na amostra. Desses, 990 tinham queixas dispépticas, totalizando 441 pacientes, pois havia pacientes com mais de um atendimento.

Foram considerados critérios de inclusão: pacientes atendidos por dispepsia não investigada; idade acima de 18 anos; ter realizado endoscopia digestiva alta com descrição da segunda porção duodenal e pesquisa de *Helicobacter pylori* pelo método da urease e/ou anatomopatológico; ter realizado dosagem de IgA total e coleta do anticorpo antitransglutaminase IgA; exames realizados em vigência de dieta rica em glúten.

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

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão e retirados os pacientes em duplicidade, a amostra final resultou em 200 pacientes. Destes, 100 possuíam dosagem do anticorpo, endoscopia digestiva alta e histologia duodenal. Os outros 100 tinham dosagem do anticorpo e endoscopia digestiva alta. A Figura 1, exemplifica as etapas de seleção dos pacientes.

FIGURA 1- Seleção de pacientes

Foi avaliada a idade mínima, a idade máxima e a média das idades. Após, os pacientes foram agrupados por décadas, iniciando pelo grupo de até 20 anos e finalizando com o grupo dos 81 aos 90 anos.

Foram consideradas como comorbidades autoimunes relacionadas à doença as seguintes: diabetes melito tipo 1, doenças autoimunes da tireoide, síndrome poliglandular autoimune tipo III (tireoidite autoimune e diabetes imunomediado) e dermatite atópica. Era investigada no histórico pessoal e familiar a prévia existência da doença celíaca na família em primeiro grau, intolerância à lactose diagnosticada previamente, e sintomas dispépticos associados ao glúten na anamnese.

Endoscopia digestiva alta

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

Histologia duodenal

A histologia duodenal foi realizada em 100 pacientes e seu estudo foi feito com coloração hematoxilina-eosina e interpretada por um patologista. O resultado foi descrito como normal ou como condizente com doença celíaca. Para tal, foi utilizada a classificação de Marsh–Oberhuber e considerada doença celíaca quando condizente com os tipos 2 e 3¹³⁻¹⁶ (Figura 2).

FIGURA 2- Classificação de Marsh-Oberhuber

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

	IIIa - atrofia vilosa parcial; vilos:cripta <2:1; IIIb - atrofia vilosa subtotal; vilos:cripta 1:1; IIIc - atrofia vilosa total. vilos:cripta < 1:1
--	---

Adaptado de Kelly, 2022¹⁶

Sorologia

A dosagem do IgA total foi considerada normal ou reduzida de acordo com o valor de referência do laboratório coletado. Resultado da dosagem do anticorpo antitransglutaminase IgA também foi considerado negativo ou positivo de acordo com o valor de referência do laboratório coletado.

Diagnóstico de doença celíaca

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

Análise estatística

Os dados foram coletados e plotados em tabela Excel que continha as seguintes variáveis: idade, sexo, presença de comorbidade autoimune relacionada à doença celíaca, história familiar de doença celíaca em familiar de primeiro grau, presença de intolerância à lactose, resultado da endoscopia digestiva alta, presença de biópsia duodenal (n=100), resultado da patologia duodenal quando presente, sintomas associados ao glúten, resultado da dosagem de IgA, resultado da dosagem do anticorpo antitransglutaminase IgA e diagnóstico de doença celíaca. Todos os dados coletados e armazenados foram codificados de modo a preservar a identidade do participante. Os resultados foram descritos através de resultados numéricos absolutos e percentuais. As variáveis quantitativas foram descritas por médias, valores mínimos e valores máximos. Foi calculada a prevalência da sorologia positiva para doença celíaca, bem como a prevalência do diagnóstico de doença celíaca dentro da amostra estudada. O intervalo de confiança considerado foi de 95% e para o seu cálculo foi utilizada a abordagem de Clopper–Pearson.

RESULTADOS

Características epidemiológicas

Dos 200 pacientes da amostra, 156 eram mulheres (78%) e 44 homens (22%). A idade variou de 18 a 83 anos com média de 45,13 anos (Figura 3).

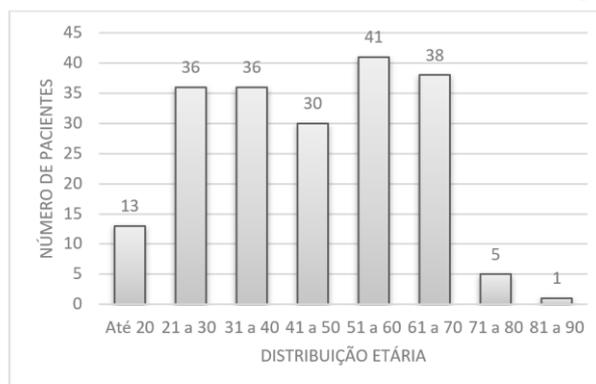


FIGURA 3 – Distribuição etária

Dos 200 pacientes, 23 (11,5%) relataram apresentar comorbidade associada, o hipotireoidismo em todos os casos; 5 (2,5%) diagnóstico de doença celíaca em familiares de primeiro grau; 58 (29%) diagnóstico prévio de intolerância à lactose; e 12 (6%) sintomas dispépticos relacionados ao glúten.

Endoscopia digestiva alta

Ela foi considerada normal em 44 pacientes (22%) e em 30 (15%) havia infecção pelo *Helicobacter pylori*. Em 1 (0,5%) caso houve diagnóstico de úlcera péptica e em outro (0,5%) câncer gástrico. Em relação à aparência duodenal, 5 (2,5%) tinham aspecto sugestivo de doença celíaca, como atrofia, redução de pregas, irregularidade, nodularidade mucosa, fissuras ou aspecto em mosaico. Cento e cinquenta endoscopias (75%) apresentaram outros achados sem impacto no diagnóstico. Tais achados não somam 100% dos casos, pois um mesmo paciente poderia apresentar mais de uma alteração (Figura 4).

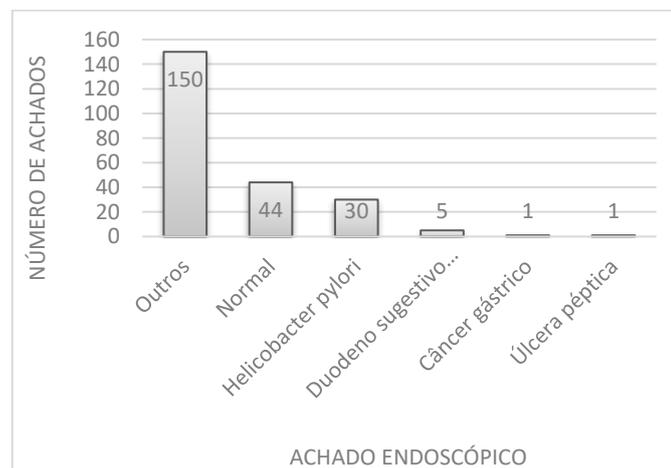
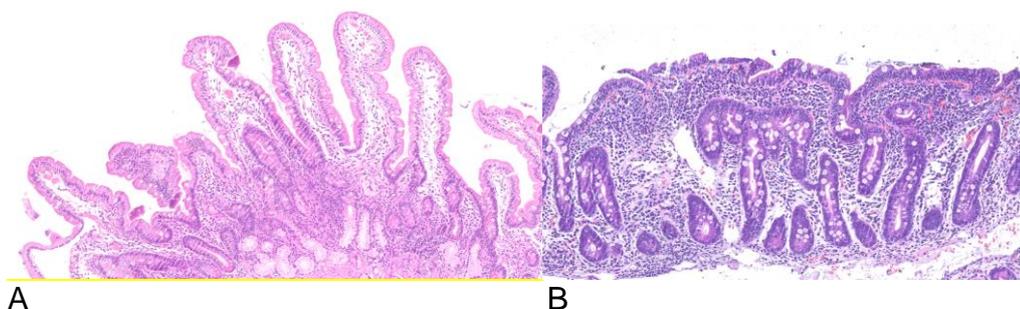


FIGURA 4 – Resultado da endoscopia digestiva alta

Histologia duodenal

Metade da amostra (n=100) foi submetida à realização de biópsia duodenal e análise histológica para investigação de doença celíaca. Destes, 3 apresentaram achados compatíveis com doença celíaca Marsh–Oberhuber 2 e 3 (Figuras 5B). Os demais, histologia duodenal sem achados para doença celíaca (Figuras 5A).



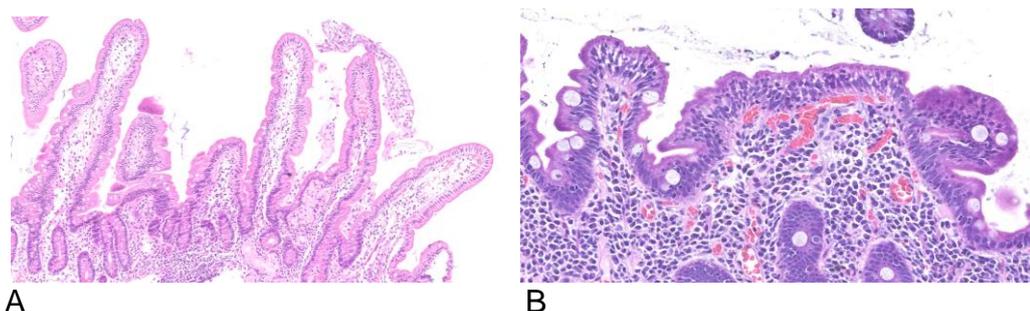


FIGURA 5 – Histologia de duodeno corada em hematoxilina - eosina: A) normal, com presença de vilosidades altas, delgadas, em proporção igual ou superior à 3:1 em relação às criptas; ausência de linfocitose intraepitelial; B) compatível com doença celíaca, com presença de atrofia de vilosidades, hiperplasia de criptas e linfocitose intraepitelial.

Sorologia

Todos os pacientes apresentaram dosagem de IgA total dentro da normalidade. Sendo assim, nenhum tinha deficiência de IgA. Em relação ao total dos 200 pacientes, 3 apresentaram o anticorpo antitransglutaminase IgA positivo, resultando em prevalência estimada de 1,5% (CI 95% dado por 0,3% a 4,3%).

Diagnóstico de doença celíaca

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

DISCUSSÃO

Características epidemiológicas

Neste estudo houve predominância do sexo feminino (78%) e idade média de 45,13 anos compatíveis com literatura para dispepsia.^{2,17,18} Dentre as doenças autoimunes associadas à doença celíaca, as desordens da tireoide são as mais comumente encontradas.¹⁹ Na amostra, a única comorbidade associada à doença celíaca encontrada foi o hipotireoidismo. Esta comorbidade foi relatada por 23 pacientes (11,5%), sendo que um deles apresentou o diagnóstico de doença celíaca.

A literatura médica demonstra que há aumento do risco de doença celíaca em familiares de primeiro grau de indivíduos celíacos.¹³ O presente estudo relatou 5 com tal relação familiar (2,5%), porém não houve associação positiva entre o diagnóstico celíaco e história familiar. Entretanto, Behforouz et al.¹⁷ identificaram 3 pacientes em amostra de 530 indivíduos dispépticos estudados para doença celíaca, os quais possuíam maior associação de doença celíaca com história familiar positiva em primeiro grau.

A intolerância à lactose foi relatada em 29% da amostra. Esta prevalência é inferior ao encontrado em estudo brasileiro que a relatou em 44,11% na Região Sul, valor que inclui pacientes com outras manifestações clínicas além da dispepsia, impossibilitando a comparação direta dos resultados.²⁰ Referências globais apontam como incerta a prevalência de intolerância à lactose ao redor do mundo por conta de

suas variáveis regionais e das diferentes metodologias de testagens. Apesar disso, acredita-se que a presença de má-digestão da lactose seja em torno de 68% ao redor do mundo.²¹ Na amostra, dentre os 3 celíacos, apenas 1 tinha relatado intolerância à lactose. Não há dados em relação a associação de doença celíaca e intolerância à lactose em pacientes com dispepsia não investigada para que seja possível comparação.

Doze pacientes relataram a piora dos sintomas dispépticos com ingestão de glúten; desses, a doença se confirmou em 1. Tal fato pode ser justificado por 2 possibilidades: presença de doença celíaca cursando com sintomas dispépticos (n=1), ou presença de sensibilidade ao glúten não celíaca (n=11), caracterizada pela presença de sintomas com ingestão de glúten, sem a presença de anticorpos e sem sinais histológicos.^{8,22}

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

Endoscopia digestiva alta

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

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

Avaliação duodenal

Em relação à aparência duodenal na endoscopia digestiva alta, 5 apresentaram alterações sugestivas de doença celíaca. Porém, apenas 1 teve a alteração confirmada histologicamente e anticorpo positivo, fechando assim o diagnóstico de doença celíaca. Os demais apresentaram tanto histologia quanto sorologia negativas, afastando o diagnóstico. O estudo de Lecleire et al.²⁸ afirma que os marcadores endoscópicos não são confiáveis para a detecção de doença celíaca em indivíduos dispépticos, dificultando a definição de quem biopsiar. Apesar disso, Behforouz et al.¹⁷ referem que biopsiar rotineiramente o duodeno de indivíduos dispépticos não é a melhor forma de investigar a doença celíaca em pacientes dispépticos, mas sim, individualizar conforme resultado de sorologia, história completa e avaliação endoscópica cuidadosa.

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

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

Dentro destes 100 pacientes que foram biopsiados, 3 apresentavam histologia compatível com doença celíaca. Dois deles, tinham aparência duodenal normal, o que está em concordância com o estudo Leclaire et al.²⁸ que refere que os marcadores endoscópicos não são confiáveis para a detecção de doença celíaca em indivíduos dispépticos.

Sorologia

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

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

Considerando o total de 200 pacientes, a prevalência de positividade do anticorpo antitransglutaminase IgA, no presente estudo, foi de 1,5%. O intervalo de confiança calculado estimou que exista 95% de chance de que o intervalo de 0,3% a 4,3% contivesse a verdadeira prevalência de resultados positivos do anticorpo na população alvo. A prevalência de positividade do anticorpo antitransglutaminase IgA na população mundial geral e na brasileira é em torno de 1,4 a 1,5%.^{6,14,33}

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

Em contrapartida destes resultados internacionais, estudo brasileiro de 2012, realizado por Machado et al.³⁷, avaliou 399 pacientes dispépticos e encontrou 1,3% de positividade de sorologia celíaca com predominância em mulheres e idade média

de 49,6 anos. A prevalência sorológica do presente estudo (1,5%) é abaixo do encontrado na literatura médica que investiga a doença celíaca na dispepsia, porém muito semelhante ao estudo brasileiro de Machado et al.³⁷ Isso sugere a possibilidade da soroprevalência brasileira ser menor do que a mundial no contexto da dispepsia.

Doença celíaca

A prevalência de doença celíaca na população mundial é de 0,7%, sendo inferior na população brasileira, que é estimada entre 0,3-0,4%.^{6,14,33,38,39} Na literatura médica os resultados são conflitantes quando se estuda doença celíaca na dispepsia. Metanálise de revisão sistemática de 2022 refere haver bastante heterogeneidade e moderado risco de viés na literatura do tema.¹²

Considerando que de acordo com Kelly (2022)¹⁶ o diagnóstico de doença celíaca exige a combinação de positividade do anticorpo, com IgA total normal e histologia compatível com Marsh-Oberhuber 2 ou 3, nosso estudo pôde avaliar a prevalência da doença celíaca em 100 pacientes. A prevalência dela na síndrome dispéptica encontrada no presente estudo foi de 3%. O intervalo de confiança calculado estima que exista 95% de chance de que o intervalo de 0,6% a 8,5% contenha a verdadeira prevalência de resultados positivos do anticorpo e da biópsia na população alvo. Tal resultado refere-se a metade de nossa amostra, ou seja, 100 pacientes, pois é necessária a análise da sorologia e da histologia duodenal para tal diagnóstico. O valor de 3% é acima do esperado para a população mundial e para a população brasileira saudável doadora de sangue.^{33,38,39}

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

Porém, também há resultados inferiores como os obtidos por Lasa et al.¹¹, Dekante et al.⁴⁰, Altintas et al.⁴¹, Sharma et al.³⁶, Özslan et al.⁴² e Singh et al.¹² que encontraram prevalência de doença celíaca na dispepsia de 1,25%, 0,9%, 1,44%, 1,1%, 1,5% e 1,5% respectivamente. Valores próximos do esperado para a população geral.

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

Este estudo tem como limitação para análise em relação ao fato de que nele a doença celíaca tenha sido mais alta, de que ela apresenta somente metade da amostra computada, excluindo-se todos os outros pacientes que apresentavam sorologia negativa. Na literatura mundial, a doença celíaca soronegativa apresenta prevalência de 2-15% dos celíacos. É caracterizada por ser situação especial em que a dosagem do anticorpo é negativa, mas há alteração de histologia duodenal e positividade genética compatíveis com doença celíaca. Essa condição pode ser avaliada no grupo de 100 pacientes que realizaram biópsia duodenal onde não foi encontrado nenhum paciente com tal característica, possivelmente pelo baixo número de casos biopsiados.

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

CONCLUSÕES

A prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico clínico de síndrome dispéptica foi de 3%. A dispepsia acomete mais mulheres em idade média de 45 anos, com sintomas relacionados ao glúten somente em 6%. Os sinais endoscópicos de doença celíaca estão presentes em 2,5% e histológicos em 3%. A positividade sorológica é de 1,5%.

REFERÊNCIAS

1. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 Jul;112(7):988–1013. DOI: 10.1038/ajg.2017.154.
2. Tack, J. Dyspepsia. In: FELDMAN, Mark; FRIEDMAN Lawrence S.; BRANDT Lawrence J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 11th edition*. Philadelphia: Elsevier, 2021.p 177-190.
3. Lebowhl B, Green HR. Celiac Disease. In: FELDMAN, Mark; FRIEDMAN Lawrence S.; BRANDT Lawrence J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 11th edition*. Philadelphia: Elsevier, 2021. p. 1736 - 1755.
4. Murray JA, Frey MR, Oliva-Hemker M. Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jun;154(8):2005–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.026.
5. Lebowhl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018 Jan;391(10115):70–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
6. Lebowhl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2020 Sep;160(1). DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.
7. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009 Jul;30(1):28–36. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04008.x>
8. Nejad MR, Dabiri Reza, Ehsani-ardakani MJ, Mojarad, EN; Derakhshan F, Telkabadi M, Rostami K. Gluten associated dyspepsia; serology and histological characteristics. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5(4):197-201. PMID: 24834226
9. Bardella MT, Minoli G, Ravizza D. Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients With Dyspepsia. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):489-1491. DOI: 10.1001/archinte.160.10.1489
10. Lima V, Gandolfi L, De Araújo JA, Pratesi R. Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(3):153-156. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032005000300005>
11. Lasa J, Spallone L, Gandara S, Chaar E, Berman S, Zagalsky D. Celiac disease prevalence is not increased in patients with functional dyspepsia. *Arquivos de Gastroenterologia*.2017;54(1):37–40. DOI: <https://doi.org/10.1590/S00042803.2017v54n1-07>
12. Singh AD, Ellias S, Singh P; Ahui, V, Makharia GK. The Prevalence of the Celiac Disease in Patients with Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022;67(7):3067–3079. DOI: 10.1007/s10620-021-07142-8.
13. Singh P, Arora S; Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(11):1539-1548. DOI: 10.1038/ajg.2015.296.
14. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(6):823- 836. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
15. Schuppan D, Dieterich W. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in adults. Up to Date, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults> Acesso em: 02/11/2022.
16. Kelly CP. Diagnosis of celiac disease in adults Up to Date, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-adults?search=celiac&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1 Acesso em: 02/11/2022.
17. Behforouz A, Esmaeelzadeh A, Mozaffari HM, Mokhtarifar A, Faravani E, Amoueian S, Khooei, A, Jarahi, L, Goshayeshi La. Routine Multiple Duodenal Biopsy during Endoscopy of Dyspeptic Patients Seems

- Unnecessary for Screening of Celiac Disease. *Gastroenterology Research and Practice*.2020. DOI: 10.1155/2020/6664741.
18. Mahadeva S, Goh K, Lee K. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661–2666. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2661
 19. Lundin KEA, Wijmenga, C. Coeliac disease and autoimmune disease - Genetic overlap and screening. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015;12 (9):507-515. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.136.
 20. Pereira Filho D, Furlan SA. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo: experiência do Laboratório Dona Francisca, Joinville (SC). *Revista Saúde e ambiente*. 2004; 5 (1): 24-30
 21. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019; 68 (11): 2080-2091. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318404.
 22. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review. *JAMA*. 2017; 318 (7): 647-656. DOI: 10.1001/jama.2017.9730.
 23. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, Assumpção PP, Barbosa AJA, Barbuti R, Braga LL, Breyer H, Carvalhães A, Chinzon D, Cury M, Domingues G, Jorge JL, Maguilnik I, Marinho FP, Moraes-Filho JP, Parente JML, Paula-E-Silva CM, Pedrazzoli-Junior J, Ramos AFP, Seidler H, Spinelli JN, Zir JV. IVth Brazilian consensus conference on helicobacter pylori infection. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2018; 55 (2): 97–121. DOI: 10.1590/s0004-2803.201800000-20.
 24. Toscano EP, Madeira FF, Dutra-Rulli MP, Gonçalves LOM, Proença MA, Borghi VS, Cadamuro ACT, Mazzale GW, Acayaba R, Silva AE. Epidemiological and clinical-pathological aspects of helicobacter pylori infection in brazilian children and adults. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/8454125.
 25. Mezmale L, Coelho LG, Bordin D, Leja M. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori. *Helicobacter*. 2020; 25 (S1). DOI: 10.1111/hel.12734.
 26. Harer KN, Hasler WL. Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options. *Gastroenterology & Hepatology*. 2020; 16 (2): 66-17. PMID: 34035704
 27. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *The Lancet*. 2020; 396 (10263): 1689-1702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4.
 28. Leclaire S, Di Fiore F, Antoniette M, Savoye G, Lemoine F, Le Pessot F, Lerebours E, Ducrotté P. Endoscopic markers of villous atrophy are not useful for the detection of celiac disease in patients with dyspeptic symptoms. *Endoscopy*. 2006; 38 (7): 696–701. DOI: 10.1055/s-2006-925373.
 29. Raju SA, White WL, Lau MS, Mooney PD, Rees MA, Burden M, Ciacci C, Sanders DS. A comparison study between Magniview and high definition white light endoscopy in detecting villous atrophy and coeliac disease: A single centre pilot study. *Digestive and Liver Disease*. 2018; 50 (9): 920–924. DOI: 10.1016/j.dld.2018.03.037.
 30. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885-889. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.010.
 31. Penny HA, Raju SA, Sanders DS. Progress in the serology-based diagnosis and management of adult celiac disease. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 14 (3): 147-154. DOI: 10.1080/17474124.2020.1725472.
 32. Rubio-Tapia A; Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2013; 108 (5): 656–676. DOI: 10.1038/ajg.2013.79.
 33. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, Cortez AJP, Carvalho FO, Bordin JO, Soares MAC, Patricio FRS, Kawakami E, Morais MB, Fagundes-Neto U. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA antitissue transglutaminase antibody. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2007; 19 (1):43-49. DOI: 10.1097/01.meg.0000250586.61232.a3.
 34. Roshanzamir N, Zakeri Z, Rostami-Nejad M, Sadeghi A, Pourhoseingholi MA, Shahbakhsh Y, Asadzadeh-Aghdai H, Elli L, Zali MR, Rezaei-Tavirani M. Prevalence of celiac disease in patients with atypical presentations. *Arab Journal of Gastroenterology*, 2021; 22 (3): 220–223. DOI: 10.1016/j.ajg.2021.05.015.
 35. Keshavarz AA, Bashiri H, Ahmadi A, Bazargan-Hejazi S. The Prevalence of Occult Celiac Disease among patients with functional dyspepsia: A study from the Western Region of Iran. *Gastroenterology Research and Practice*. 2010. DOI: 10.1155/2010/170702.
 36. Sharma H, Verma AK, Das P, Dattagupta S, Ahuja V, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Indian patients with irritable bowel syndrome and uninvestigated dyspepsia. *Journal of Digestive Diseases*, 2015;16 (8):443–448. DOI: 10.1111/1751-2980.12260.
 37. Machado DCM, Carvalho ATP, Paiva DD, Carvalho LT. Prevalência de doença celíaca em pacientes dispépticos sem diarreia. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2012; 11 (1): 37-47.
 38. Melo SBC, Fernandes MIM, Peres LC, Troncon LEA, Galvão LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Digestive diseases and sciences*. 2006; 51 (5): 1020-1025. DOI: 10.1007/s10620-006-9340-9
 39. Alencar ML, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Damião AOMC, Abrantes-Lemos CP, Leite AZA, Brito T, Chamone DAF, Silva MERS, Gianella-Neto D, Sipahi AM. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo: the most populated city in Brazil. *Clinics*.2012;67(9):1013-1018. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(09\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(09)05)

40. Dekante A, Daugule I, Pavlovic S, Kikuste I, Polaka I, Tzivian L, Kojalo I, Putnis V, Tolmanis I, Rumba-Rozenfelde I, Boka S, Vanags Ai, Leja M. Low prevalence of celiac disease among patients with functional gastrointestinal disorders in Latvia. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2020; 29 (1): 33–39. DOI: [10.15403/jgld-233](https://doi.org/10.15403/jgld-233).
41. Altintas E, Senli MS, Sezgin Orhan. Prevalence of celiac disease among dyspeptic patients: a community-based case-control study. *Turk J Gastroenterol*. 2008; 19 (2): 81-84. PMID: 19110661.
42. Özaslan E, Akkorlu S, Eskioğlu E, Kayhan B. Prevalence of silent celiac disease in patients with dyspepsia. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007; 52 (3): 692–697. DOI: [10.1007/s10620-006-9453-1](https://doi.org/10.1007/s10620-006-9453-1).
43. Kotze LMS, Utiyama SRR, Kotze LR, Nisihara R. Seronegative celiac disease in brazilian patients: a series of cases. *Arq Gastroenterol*. 2021 Apr; 52 (2): 216-6. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-39>

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.