

Luciane Reis Milani

**Frequência da gastrite focal em pacientes com
doença inflamatória intestinal e sua relação
com infecção pelo *Helicobacter pylori***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Gastroenterologia Clínica
Orientador: Prof. Dr. Adérson Omar Mourão
Cintra Damião

São Paulo
2011

Luciane Reis Milani

**Frequência da gastrite focal em pacientes com
doença inflamatória intestinal e sua relação
com infecção pelo *Helicobacter pylori***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Gastroenterologia Clínica
Orientador: Prof. Dr. Adérson Omar Mourão
Cintra Damião

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Milani, Luciane Reis

Frequência da gastrite focal em pacientes com doença inflamatória intestinal e sua relação com infecção pelo *Helicobacter pylori* / Luciane Reis Milani. -- São Paulo, 2011.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Gastroenterologia Clínica.

Orientador: Adérson Omar Mourão Cintra Damião.

Descritores: 1.Doenças inflamatórias intestinais 2.Doença de Crohn 3.Colite ulcerativa 4.Gastrite focal 5. *Helicobacter pylori*

USP/FM/DBD-238/11

Dedicatória

*A meu querido marido Hérbene, o grande amor da minha vida,
pelo carinho, apoio e ajuda a mim dedicados, companheirismo,
paciência e estímulo para conclusão deste trabalho.*

*A meu querido filho Guilherme,
razão, alegria e luz da minha vida.*

*A meus amados pais Otacílio e Ilza,
pelo amor, dedicação e carinho que sempre empregaram
para que este momento pudesse estar se realizando.*

*A meus irmãos Christiane, Eliane e Júnior,
pela admiração e exemplo que sempre quis seguir.*

*A Deus,
pelo dom da vida e sabedoria.*

Agradecimentos

A meu orientador Prof. Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião, pelo apoio, incentivo, confiança e ensinamentos médicos e de vida.

Aos Professores Dr. Aytan Miranda Sypahi e Dr. André Zonetti de Arruda Leite, pela acolhida e muitos ensinamentos no ambulatório de Doenças Intestinais.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP, pelo acolhimento e apoio recebidos.

Ao Departamento de Gastroenterologia Clínica da FMUSP, que há três anos me recebeu de braços abertos e confiou no meu trabalho.

Aos amigos e funcionários do setor de Endoscopia Digestiva do Serviço de Gastroenterologia Clínica, pela colaboração, cordialidade e apoio.

À Dra. Rosely Antunes Patzina, pelo carinho, capacidade, paciência e cooperação neste estudo.

Às amigas Ana Luiza, Luana, Alessandra e ao amigo Flávio, pela amizade, apoio e ajuda na elaboração deste trabalho.

Aos pacientes do ambulatório de Doenças Intestinais, pela disponibilidade e cooperação.

Sumário

Listas de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de abreviaturas e símbolos	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 A doença de Crohn no TGI superior e sua relação com infecção pelo <i>H. pylori</i> ...	6
2. OBJETIVOS	13
3. MÉTODOS	15
3.1 Casuística.....	16
3.1.1 Critérios de seleção.....	16
3.2 Métodos.....	17
3.2.1 Endoscopia digestiva alta.....	19
3.2.2 Detecção da bactéria <i>Helicobacter pylori</i>	20
3.2.3 Histologia.....	20
3.2.4 Imunohistoquímica.....	21
3.3 Análise estatística.....	22
4. RESULTADOS	23
4.1 Descrição da amostra.....	24
4.2 Frequência da infecção pelo <i>H. pylori</i> na DII e controles.....	31
4.3 Associação entre uso de medicamentos atuais e prévios e infecção pelo <i>H. pylori</i> nos grupos de pacientes com DII.....	32
4.4 Frequência da gastrite focal nos pacientes <i>H. pylori</i> negativos.....	36
4.5 Frequência da gastrite focal nos pacientes <i>H. pylori</i> positivos.....	40
4.6 Associação entre as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e gastrite focal nos pacientes com DII <i>H. pylori</i> negativos e positivos.....	42
4.7 Associação entre o uso de medicamentos atuais e prévios e gastrite focal nos pacientes com DII <i>H. pylori</i> negativos e positivos.....	48
4.8 Prevalência de granuloma não caseoso.....	51
5. DISCUSSÃO	52
6. CONCLUSÕES	63
7. ANEXOS	65
8. REFERÊNCIAS	86

Lista de figuras

Figura 1 –	Lesão tipo “nó-de-bambu” em pequena curvatura de corpo gástrico vista em retrovisão durante exame de endoscopia.....	8
Figura 2 –	Distribuição dos pacientes com doença inflamatória intestinal e controles segundo a infecção pelo <i>H. pylori</i>	31
Figura 3 –	Distribuição dos pacientes <i>H. pylori</i> negativos com doença inflamatória intestinal e controles conforme a presença de gastrite focal.....	36
Figura 4 –	Gastrite focal em mucosa de antro de paciente com doença de Crohn, <i>H. pylori</i> negativo. Observar (seta) acúmulo de infiltrado inflamatório periglandular (HE; magnificação 200x).....	37
Figura 5 –	Gastrite focal em mucosa de antro de paciente com doença de Crohn, <i>H. pylori</i> negativo. Observar (seta) acúmulo de linfócitos CD8 periglandular (imunohistoquímica; magnificação 400x).....	38
Figura 6 –	Distribuição dos pacientes <i>H. pylori</i> positivos com doença inflamatória intestinal e controles conforme a presença de gastrite focal.....	40

Lista de Tabelas

Tabela 1 –	Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com doença inflamatória intestinal (n = 94) e controles (n=40).....	25
Tabela 2 –	Localização e comportamento da doença nos pacientes com doença inflamatória intestinal (n = 94; doença de Crohn=60; retocolite ulcerativa=34).....	26
Tabela 3 –	Distribuição dos pacientes com doença inflamatória intestinal segundo a utilização de medicamentos atuais (n = 94).....	27
Tabela 4 –	Distribuição dos pacientes com doença inflamatória intestinal segundo a utilização de medicamentos prévios (n = 94).....	28
Tabela 5 –	Frequência de sintomas relacionados ao TGI superior em pacientes com doença inflamatória intestinal e controles (n= 134).	29
Tabela 6 –	Achados endoscópicos encontrados nos pacientes com doença inflamatória intestinal e controles (n= 134).....	30
Tabela 7 –	Associação entre uso de medicamentos atuais e infecção pelo <i>H. pylori</i> no grupo de pacientes com doença de Crohn (n=60).....	32
Tabela 8 –	Associação entre uso de medicamentos atuais e infecção pelo <i>H. pylori</i> no grupo de pacientes com retocolite ulcerativa (n=34).....	33
Tabela 9 –	Associação entre uso de medicamentos prévios e infecção pelo <i>H. pylori</i> no grupo de pacientes com doença de Crohn (n= 60).....	34
Tabela 10 –	Associação entre uso de medicamentos prévios e infecção pelo <i>H. pylori</i> no grupo de pacientes com retocolite ulcerativa (n= 34)...	35
Tabela 11 –	Perfil imunohistoquímico da gastrite focal em pacientes com doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCU) e controles <i>H. pylori</i> negativos.....	39
Tabela 12 –	Perfil imunohistoquímico da gastrite focal em pacientes com doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCU) e controles <i>H. pylori</i> positivos.....	41
Tabela 13 –	Associação entre características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn <i>H. pylori</i> negativos (n= 42).....	43
Tabela 14 –	Associação entre características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa <i>H. pylori</i> negativos (n= 22).....	44

Tabela 15 –	Associação entre sintomas do TGI superior e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn <i>H. pylori</i> negativos (n=42).....	45
Tabela 16 –	Associação entre sintomas do TGI superior e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa <i>H. pylori</i> negativos (n= 22).....	45
Tabela 17 –	Associação entre sintomas do TGI superior e gastrite focal nos pacientes controles <i>H. pylori</i> negativos (n= 20).....	46
Tabela 18 –	Associação entre os achados endoscópicos e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn <i>H. pylori</i> negativos (n= 42).....	46
Tabela 19 –	Associação entre os achados endoscópicos e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa <i>H. pylori</i> negativos (n= 22).....	47
Tabela 20 –	Associação entre os achados endoscópicos e gastrite focal nos pacientes controles <i>H. pylori</i> negativos (n= 20).....	47
Tabela 21 –	Associação entre uso de medicamentos atuais e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn <i>H. pylori</i> negativos (n= 42)..	49
Tabela 22 –	Associação entre uso de medicamentos atuais e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa <i>H. pylori</i> negativos (n= 22).....	50
Tabela 23 –	Resumo dos principais estudos que avaliaram a frequência da gastrite focal em pacientes com DII e controles <i>H. pylori</i> negativos.....	54

Lista de abreviaturas e símbolos

ASCA	Anticorpo contra <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
CDAI	<i>Crohn's disease activity index</i>
CEP	Colangite esclerosante primária
CMV	Citomegalovírus
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DRGE	Doença do refluxo gastresofágico
EDA	Endoscopia digestiva alta
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HE	Hematoxilina e Eosina
pANCA	Anticorpo contra estruturas citoplasmáticas de neutrófilos padrão perinuclear
PCR	Proteína C reativa
RNM	Ressonância nuclear magnética
RCU	Retocolite ulcerativa
TC	Tomografia computadorizada
TGI	Trato gastrointestinal
US	Ultrassonografia
VHS	Velocidade de hemossedimentação

Resumo

Milani LR. **Frequência da gastrite focal em pacientes com doença inflamatória intestinal e sua relação com infecção pelo *Helicobacter pylori*** [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

Introdução: O envolvimento gastroduodenal pode ocorrer na doença de Crohn (DC). Seu diagnóstico histológico definitivo é habitualmente realizado através da demonstração do granuloma não caseoso. O achado de gastrite focal *H. pylori* negativa em biopsias gástricas de pacientes com DC ileal e/ou colônica, apesar de não ser específico, também sugere o envolvimento da doença neste segmento. **Objetivos:** avaliar a frequência da gastrite focal em pacientes com DC comparada à de pacientes com retocolite ulcerativa (RCU) e controles, assim como as frequências da infecção pelo *H. pylori* nessas populações e correlacioná-las com a presença de gastrite focal; avaliar a capacidade da imunohistoquímica em diferenciar a gastrite focal nos três grupos; avaliar as associações entre dados demográficos, aspectos clínicos, laboratoriais, uso de medicamentos, presença de sintomas do trato gastrointestinal (TGI) superior e achados endoscópicos com presença de gastrite focal em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII); e avaliar a associação entre uso de medicamentos nesses pacientes e infecção pelo *H. pylori*. **Métodos:** Foram estudados 62 pacientes com DC, 35 pacientes com RCU e 40 pacientes controles. Todos foram submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) com biopsias para o teste da urease, exame histológico e imunohistoquímico. **Resultados:** Dos 137 pacientes estudados foram excluídos dois pacientes com DC e um com RCU. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação à idade ($p=0,921$) e sexo ($p=0,192$). A maioria dos pacientes com DC estava em remissão clínica (75%). Cerca de 80% dos pacientes com DC faziam uso de azatioprina. *H. pylori* foi positivo em 18/60 (30%) pacientes com DC, 12/34 (35%) na RCU e 20/40 (50%) no grupo controle sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,131$). Não foram observadas associações estatisticamente significantes entre uso de medicamentos e infecção pelo *H. pylori* nos pacientes com DII. A gastrite focal *H. pylori* negativa foi diagnosticada em 7/42 (16,7%) na DC, 3/22 (13,6%) na RCU e 2/20 (10%) no grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,919$). A gastrite focal *H. pylori* positiva foi diagnosticada em 2/18 (11%) na DC, 3/12 (25%) na RCU e 7/20 (35%) no grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,213$). Não foram observadas associações estatisticamente significantes entre características clínicas, laboratoriais, uso de medicamentos, sintomas do TGI superior, achados endoscópicos e gastrite focal. No entanto, foi observado que o uso de azatioprina nos pacientes com DC *H. pylori* negativos apresentou uma tendência a reduzir a gastrite focal. A imunohistoquímica da gastrite focal dos pacientes com DC e

RCU *H. pylori* negativos foi semelhante e diferiu do grupo controle por este apresentar um maior acúmulo de linfócitos B (CD20). Já a imunohistoquímica da gastrite focal dos pacientes com DC, RCU e controles *H. pylori* positivos foi indistinguível. **Conclusões:** Pacientes com DII tendem a ser menos infectados pela bactéria *H. pylori*. A frequência de gastrite focal *H. pylori* negativa diagnosticada em nosso estudo foi menor do que a descrita na literatura. O uso de imunossupressor (azatioprina) pode estar relacionado com tal achado.

Descritores: Doenças inflamatórias intestinais; doença de Crohn; colite ulcerativa; gastrite focal; *Helicobacter pylori*.

Summary

Milani LR. **Frequency of focally enhanced gastritis in inflammatory bowel disease patients and the relationship with *Helicobacter pylori* infection [dissertation]**. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

Introduction: Gastroduodenal involvement may occur in Crohn's disease (CD). Definitive histological diagnosis of CD in the upper gastrointestinal (GI) tract normally relies on the demonstration of epithelioid granuloma which is considered the histological hallmark of gastric CD. If granulomas are absent, the description of focally enhanced gastritis (FEG) or focal active gastritis in gastric biopsies of patients with known ileal and/or colonic CD, although not exclusive to CD, suggests the involvement of the disease at this site. **Objectives:** To access the prevalence of FEG in CD patients compared with a group of ulcerative colitis (UC) and CD/UC-free controls, as well as the frequencies of *H. pylori* infection in those population and correlate them to the presence of FEG; evaluate the capacity of immunohistochemistry in differentiating FEG in the three groups; evaluate the correlation with demographic and clinical characteristics, laboratory findings, current medical therapy as well as the presence of forgot symptoms and mucosal lesions at endoscopy with the presence or absence of FEG in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and evaluate the association between medical therapy and *H. pylori* infection in IBD patients. **Methods:** We studied 62 patients with CD, 35 patients with UC and 40 patients from control group. All underwent upper GI endoscopy. Biopsy specimens taken from angulus, antrum and gastric body were evaluated by urease test, histology and immunohistochemistry. **Results:** Of the 137 patients studied we excluded 2 patients with CD and 1 with UC. There was no statistically significant difference among the groups in terms of age ($p=0.921$) and gender ($p=0.192$). The majority of CD patients were in clinical remission (75%). Around 80% of CD patients were taking azathioprine. *H. pylori* was positive in 18/60 (30%) CD patients, in 12/34 (35%) UC and in 20/40 (50%) controls with no statistically significance difference among the groups ($p=0.131$). No association was found between use of medications and *H. pylori* infection in IBD patients. In *H. pylori* negative patients, FEG was diagnosed in 16.7% cases (7/42) of CD, compared with 13.6% (3/22) of UC patients and 10% (2/20) of controls, with no statistically significance difference among them ($p=0.919$). In *H.pylori* positive patients, FEG was diagnosed in 11% cases (2/18) of DC, 25% (3/12) in UC and 35% (7/20) of controls with no significant difference among them ($p=0.213$). There was no statistical interrelationship between FEG and demographic and clinical characteristics, laboratory findings, use of medications, upper GI symptoms and endoscopic findings. However, it was observed that use of azathioprine in *H. pylori* negative CD patients presented a tendency to reduce FEG. In *H. pylori* negative patients,

immunohistochemistry of FEG of CD and UC was similar and differed from controls as it presented a higher accumulation of B lymphocytes (CD20). On the other hand in *H. pylori* positive IBD patients, immunohistochemistry of FEG was indistinguishable from controls. **Conclusions:** IBD patients tend to be less infected by *H. pylori*. The frequency of *H. pylori* negative FEG diagnosed in our study was lower than described in literature. The use of immunosuppressants (azathioprine) may be related to such findings.

Descriptors: Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; focally enhanced gastritis; *Helicobacter pylori*

1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) engloba um amplo espectro de desordens que afetam o trato gastrintestinal (TGI). A doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) representam os dois tipos principais de DII com etiologia não totalmente esclarecida¹. Outras causas menos frequentes, neste grupo, são as colites microscópicas (linfocítica e colagenosa), eosinofílica, doença de Behçet, colite por derivação e bolsite (“pouchitis”)^{2,3}.

A incidência e a prevalência da DII possuem ampla variação de acordo com a localização geográfica. Os países do norte da Europa, Inglaterra e América do Norte são considerados países de alta incidência de DII^{4,5}. Entretanto, nas últimas décadas, tem sido observado um crescimento na frequência da DII, particularmente da DC, em áreas consideradas de baixa incidência como o sul da Europa, Ásia (em particular leste da Ásia) e América do Sul, incluindo o Brasil⁶⁻⁸.

Com relação à distribuição por sexo, a DC acomete mais mulheres do que homens entre os jovens. Nos últimos anos, entretanto, tem-se observado tendência ao aumento da incidência da doença entre os homens na faixa etária adulta. Deste modo, com o passar do tempo, parece ocorrer um equilíbrio na distribuição entre os sexos⁷. Na RCU, homens e mulheres são, em geral, igualmente afetados, embora algumas casuísticas revelem um leve predomínio masculino. O pico de incidência da DC ocorre principalmente na 3^a – 4^a décadas de vida, o mesmo ocorrendo na RCU, embora neste último caso, a incidência seja mais estável entre a 3^a e a 7^a décadas de vida^{6,7}.

A DII é mais comum entre os brancos e os judeus. Pacientes de áreas urbanas assim como os indivíduos de nível socioeconômico mais elevado tendem a ser mais acometidos^{6,7,9}.

A etiologia da DII ainda não está totalmente esclarecida, mas acredita-se que ela seja multifatorial, envolvendo a interação de fatores genéticos (ex., mutação no gene NOD2/CARD15 no cromossoma 16q, locus IBD1), ambientais (ex., aspectos geográficos, estilo de vida, saneamento básico, tabagismo, uso de antiinflamatórios não esteróides), fatores

relacionados à barreira intestinal (ex., alterações nas “tight junctions”, redução na produção de defensinas, mucinas, etc.), luminais (antígenos alimentares e bacterianos presentes no lume intestinal) e imunológicos (déficit na imunidade inata e exacerbação da resposta adaptativa ou adquirida com conseqüente amplificação do processo inflamatório, redução da apoptose de células T e monócitos da lâmina própria, redução da atividade T reguladora)^{10,11,12,13,14,15}.

A RCU é uma doença inflamatória crônica restrita à mucosa do cólon e reto, enquanto a DC caracteriza-se por ocasionar um processo inflamatório crônico, transmural, granulomatoso, que pode ocorrer ao longo de todo o TGI, desde a boca até o ânus, com predileção pela região ileal e ileocecal¹⁶. Tipicamente, a DC ocorre de forma segmentar ou descontínua, enquanto a RCU é contínua, a partir do reto. A DC, por seu caráter transmural, também se relaciona com o surgimento de complicações como abscessos, fístulas e estenoses¹⁷.

Do ponto de vista clínico, os pacientes com RCU apresentam-se, caracteristicamente, com diarreia com sangue, muco, pus, tenesmo e dor abdominal¹⁷. A manifestação clínica da DC é variável e depende da localização, do comportamento e gravidade da doença, assim como das manifestações extraintestinais. A diarreia crônica é o sintoma mais comum. Dor abdominal e perda de peso são observadas em 60-80% dos pacientes antes da confirmação do diagnóstico. A presença de muco e/ou sangue nas fezes está presente em 40-50% dos pacientes com DC de cólon^{17,18}. Fístulas perianais estão presentes em 10-20% dos pacientes no momento do diagnóstico, mas podem ocorrer em até 50-60% dos casos ao longo da evolução da doença, particularmente em centros de referência¹⁹.

Manifestações extraintestinais podem ocorrer em até metade dos casos e incluem artralgia/artrite, aftas orais, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveíte, episclerite, sacroileíte, espondilite anquilosante, colelitíase (na DC) e colangite esclerosante primária (CEP)^{2,3,17}.

O diagnóstico da DII, bem como sua diferenciação entre DC e RCU, pode ser feito com exatidão na maioria dos pacientes, com base na história clínica, exame físico, dados laboratoriais, exames endoscópicos, exames radiológicos e histologia^{20,21}.

O exame de colonoscopia é de grande importância para o diagnóstico da DII. Na RCU, a colonoscopia evidencia um processo inflamatório contínuo a partir do reto, atingindo diferentes segmentos do cólon (RCU distal, RCU do hemicólon esquerdo e RCU universal ou pancolite). O estabelecimento da extensão da RCU é fundamental para a programação da estratégia terapêutica. As lesões na RCU caracterizam-se por erosões e ulcerações difusas, recobertas por fibrina e sem áreas intercaladas de mucosa aparentemente normal. A friabilidade da mucosa costuma ser evidente com sangramento espontâneo ou ao toque do aparelho²². No caso da DC, os achados endoscópicos incluem o aspecto descontínuo (segmentar), úlceras aftoides, úlceras serpiginosas, profundas e longitudinais. Estas últimas, quando circundadas por mucosa normal ou edemaciada, geram o padrão característico denominado “cobblestone” ou em paralelepípedo. Outros achados na DC são: estreitamento luminal, pseudopólipos, alteração do padrão vascular da mucosa e orifícios de fístulas^{22,23}. Cápsula endoscópica e enteroscopia com duplo balão estão indicadas em casos selecionados para avaliação mais detalhada da mucosa do intestino delgado^{20,24}.

Laboratorialmente, os pacientes com DII apresentam elevação das provas de atividade inflamatória como proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e alfa-1-glicoproteína ácida. Podem também ser identificados anemia, leucocitose, déficits vitamínicos e de eletrólitos. Trombocitose pode ocorrer especialmente na DC ativa. A dosagem fecal da calprotectina e/ou lactoferrina tem sido empregada e se correlaciona com atividade endoscópica e histológica^{17,20,25}.

Os exames de imagem também são muito úteis no diagnóstico da DII. Na RCU, dilatação colônica no RX simples, em especial do transversal, ocorre no megacólon tóxico. Pneumoperitônio reflete perfuração intestinal.

Na DC, o exame de RX simples pode evidenciar níveis hidroaéreos, o que denuncia suboclusão ou obstrução intestinal. Ainda na DC, o trânsito intestinal de delgado (tradicional ou digital) pode revelar espessamento e edema das válvulas coniventes, espiculações, retificação da borda mesentérica, falhas de enchimento (“cobblestone”), efeito de “massa” por compressão extrínseca (ex., abscesso), presença de estenoses e/ou fístulas^{3,17,20}. A ultrassonografia abdominal (US), a tomografia computadorizada (TC) “multislice” e a ressonância nuclear magnética (RNM) são utilizadas para o diagnóstico de complicações como abscessos, massas e detecção de trajetos fistulosos²⁰. A enterografia por TC ou por RNM são métodos valiosos para avaliação tanto das alterações luminais e da parede intestinal quanto das lesões extraluminais (ex., região mesentérica). Também auxiliam na diferenciação de lesões estenosantes de natureza fibrótica versus inflamatória^{24,26,27}.

Histologicamente, a RCU caracteriza-se por redução do contingente de células caliciformes, infiltrado inflamatório intenso na mucosa e, eventualmente, na submucosa, representado principalmente por polimorfonucleares (neutrófilos), criptite e abscessos de cripta²¹. A DC caracteriza-se por inflamação transmural com infiltrado linfoplasmocitário, alterações da arquitetura das criptas e granulomas não caseosos²⁰.

O diagnóstico diferencial da DC ileocecal deve ser feito com apendicite aguda, diverticulite cecal, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, neoplasias ginecológicas e intestinais (linfoma, carcinoide, carcinoma) além de causas infecciosas como *Yersinia enterocolitica*, tuberculose ileocecal e citomegalovírus (CMV) nos imunossuprimidos. Em pacientes com DC e comprometimento colônico, diferenciar de RCU, infecções agudas por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, CMV, ameba, colite isquêmica, colite actínica (por radiação) e colite associada ao uso de antibióticos (colite pseudomembranosa)^{3,17}.

Na RCU, cabem os mesmos diagnósticos diferenciais, incluindo a DC colônica e as situações e infecções acima citadas que comprometem o cólon^{3,17}.

Em aproximadamente 5-10% dos casos de colite não é possível a diferenciação entre DC e RCU. Estes casos são atualmente denominados doença inflamatória intestinal não classificada (DII não classificada), ficando o termo “colite indeterminada” reservado aos casos em que a colectomia é realizada e, mesmo assim, não é possível realizar o diagnóstico definitivo de DC ou RCU²⁸.

A avaliação combinada dos testes sorológicos pANCA (anticorpos IgG contra estruturas citoplasmáticas de neutrófilos, padrão perinuclear) e ASCA (anticorpos - IgG e IgA - contra *Saccharomyces cerevisiae*) pode contribuir para o diagnóstico diferencial entre DC e RCU nos pacientes com DII não classificada. O pANCA é encontrado principalmente na RCU, enquanto o ASCA é mais frequentemente associado à DC. O padrão de associação mais relacionado à RCU ocorre com ASCA negativo e pANCA positivo. Na DC acontece o contrário, ou seja, ASCA positivo e pANCA negativo. Atualmente outros marcadores sorológicos têm sido testados e a positividade para um número maior de marcadores aumenta substancialmente a especificidade para o diagnóstico da DII, especialmente DC^{29,30}.

A endoscopia digestiva alta (EDA) pode também auxiliar no diagnóstico definitivo de DC ou RCU no caso da DII não classificada através da identificação em biopsias gástricas do granuloma não caseoso e/ou da gastrite focal *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) negativa, o que sugere o diagnóstico de DC^{20,31-33}.

1.1 A doença de Crohn no TGI superior e sua relação com infecção pelo *H. pylori*

O envolvimento gastroduodenal na DC está quase sempre associado ao envolvimento simultâneo do intestino delgado e/ou cólon^{31,32}. Sua frequência era classicamente considerada baixa, variando de 2 a 4 % dos pacientes com comprometimento ileocolônico³⁴. Porém, estudos posteriores demonstraram que esta frequência pode chegar a 20-72% dos casos^{31-33,35}.

A sintomatologia clínica desta localização é rara ocorrendo em menos de 4% dos pacientes. Quando presente pode variar desde sintomas leves como epigastria, pirose, plenitude, saciedade precoce, anorexia e náuseas, até sintomas mais graves como os de suboclusão intestinal (distensão, dor abdominal, vômitos pós-prandiais) e emagrecimento³⁶.

Os achados endoscópicos, quando presentes, são mais frequentes no antro gástrico e duodeno^{32,33,37}. No estômago são achados endoscópicos comuns: edema, enantema, erosões, nodularidade, rigidez da mucosa de antro, úlceras aftoides ou lineares e estenoses³⁸. Contudo, boa parte dessas alterações endoscópicas (edema, enantema, erosões), observadas na DC, também é comum em pessoas sem DII³⁷. No duodeno pode-se observar: edema, enantema, erosões, lesões aftoides, espessamento irregular das pregas duodenais, lesões polipóides e ulcerações. O aspecto clássico em “paralelepípedo” ou “pavimentoso” (“cobblestone”) também pode ser identificado, tanto no estômago quanto no duodeno^{36,37}. O corpo gástrico é raramente acometido. Em 1997, Yokota et al.³⁹ descreveram uma lesão endoscópica sugestiva de DC. Denominaram-na lesão em aspecto de “nó-de-bambu” correspondente ao espessamento das pregas gástricas, cortadas transversalmente por sulcos ou erosões, localizadas principalmente em pequena curvatura de corpo e cárdia. Histologicamente, estas lesões apresentam hiperplasia de glândulas fúndicas (sem atrofia glandular ou metaplasia), infiltrado inflamatório em lâmina própria, dilatação de vasos linfáticos e formação de folículos linfóides. Granulomas não caseosos foram identificados em 45% dessas lesões, aumentando para 67% quando o “nó-de-bambu” era entrecortado por erosões (Figura 1). Vale ressaltar, no entanto, que grande parte dos pacientes com DC apresenta mucosa gastroduodenal sem alterações à endoscopia^{31-33,36}.



Figura 1 – Lesão tipo “nó-de-bambu” em pequena curvatura de corpo gástrico vista em retrovisão durante exame de endoscopia^a

O diagnóstico definitivo da DC do TGI superior habitualmente depende do achado do granuloma epitelióide não caseoso. Estes são encontrados em 4 a 34% dos casos^{31-33,35,40,41}, mas há relatos de frequência de até 83% em trabalhos em que um número maior de fragmentos de biópsias foi analisado⁴². Na ausência deste achado, a identificação de gastrite focal com *H. pylori* negativo, em pacientes com DC ileal e/ou colônica, pode sugerir o envolvimento gástrico na DC. A gastrite focal *H. pylori* negativa é descrita como um comprometimento de uma foveola/glândula gástrica ou um grupo de foveolas/glândulas gástricas entremeado por processo inflamatório focal composto por linfócitos, histiócitos e neutrófilos^{31-33,35}.

^a Adaptado de: Kuriyama M, Kato J, Morimoto N et al. Specific gastroduodenoscopic findings in Crohn's disease: comparison with findings in patients with ulcerative colitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Disease* 2008; 40:468-75.

Halme et al.³⁵, em 1996, em um estudo retrospectivo, estudaram 62 pacientes com DC. Observaram que 56/62 (90,3%) pacientes eram *H. pylori* negativos e que 34% destes pacientes apresentaram gastrite focal. Evidenciaram também associação entre atividade da doença e presença de gastrite focal.

Em 1997, Oberhuber et al.³¹ realizaram estudo com o objetivo de avaliar a frequência da gastrite focal nos pacientes com DC *H. pylori* negativos. Setenta e cinco pacientes com DC foram comparados com um grupo controle, composto por 193 pacientes com queixas gastrintestinais sem DII e sete com RCU. Os autores observaram que 50 (66,7%) pacientes com DC não apresentaram infecção pelo *H. pylori* (*H. pylori* negativos) à biópsia gástrica. Em 36 (72%) destes pacientes foi possível identificar a gastrite focal (“focally enhanced gastritis”). No exame histológico convencional pela coloração com hematoxilina e eosina (HE), o infiltrado inflamatório da gastrite focal foi composto por linfócitos, histiócitos e granulócitos. Linfócitos e histiócitos estavam presentes em todos os pacientes. Já os granulócitos foram observados na maioria dos casos. À imunohistoquímica, o achado característico foi o acúmulo perifoveolar / periglandular de histiócitos CD68/CD68R e de linfócitos CD3. No grupo controle, a gastrite focal foi identificada em apenas um (0,8%) paciente *H. pylori* negativo. O infiltrado inflamatório observado pela HE no grupo controle foi constituído predominantemente por granulócitos (neutrófilos). A imunohistoquímica não revelou o acúmulo típico de histiócitos (CD68/CD68R) e linfócitos CD3, confirmando-se apenas a presença de granulócitos. Nesse estudo, não foi observada a ocorrência da gastrite focal nos poucos pacientes com RCU (n=7). Além disso, os autores não observaram correlação entre a presença de gastrite focal e lesões endoscópicas (enantema, erosões, lesões aftoides), achados clínicos, laboratoriais e sintomas do TGI superior. No entanto, notaram que o uso de corticoide diminuiu significativamente a ocorrência de gastrite focal, porém o mesmo não aconteceu com o uso de salicilatos. A frequência do granuloma não caseoso foi de 16% nesse estudo. Os autores concluíram que a gastrite

focal e/ou granuloma foi observada em 76% dos pacientes com DC *H. pylori* negativos, com valor preditivo positivo de 97,5%. Vale ressaltar que os autores tiveram o cuidado de excluir os pacientes *H. pylori* positivos, uma vez que a gastrite focal, nesses casos, poderia ser eventualmente explicada ou mascarada pela ação inflamatória do *H. pylori*^{31,43}.

Em 1997, Meining et al.³³ realizaram estudo também com o objetivo de avaliar a frequência da gastrite focal em pacientes com DC. Estudaram 36 pacientes com DC e 36 controles (sem DII). Os autores constataram que a gastrite focal ocorreu em 23 dos 36 (63,9%) pacientes com DC e em 7 dos 36 (19,4%) pacientes do grupo controle, porém não excluíram os pacientes *H. pylori* positivos da análise. Os autores não observaram correlação entre gastrite focal e: a) duração e atividade da doença; b) achados endoscópicos; c) uso de medicamentos (sulfassalazina e corticoide) no tratamento da DC. Descreveram que incisura angularis e antro foram os locais com maior frequência de infiltrado inflamatório focal. Eles documentaram ainda baixa prevalência de infecção pelo *H. pylori* nos pacientes com DC (apenas 8,3%) comparada ao grupo controle (36,1%).

Em 2000, Parente et al.³² avaliaram a prevalência da gastrite focal em pacientes com DC, RCU e controles (pacientes com dispepsia e/ou doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), sem DII) *H. pylori* negativos. Estudaram 141 pacientes com DC, 79 com RCU e 141 controles. Destes, 94 (67%) pacientes com DC, 42 (53%) com RCU e 61 (40%) controles eram *H. pylori* negativos. Observaram a ocorrência da gastrite focal em 40/94 (43%) dos pacientes com DC, 5/42 (12%) dos com RCU e 11/61 (19%) do grupo controle. Os achados histológicos da gastrite focal analisados pela coloração HE foram semelhantes nos três grupos. Todavia, à imunohistoquímica, tanto pacientes com DC quanto RCU apresentaram infiltrado composto por linfócitos (CD4 e CD8) e histiócitos CD68. Já nos controles, a imunohistoquímica revelou um infiltrado composto por linfócitos T, linfócitos B e histiócitos, notando-se um predomínio de linfócitos CD8. Evidenciaram ainda que a gastrite focal apresentou baixa sensibilidade para DC (43%), porém houve boa especificidade (84%) e valor preditivo positivo de 71% nos pacientes com DC *H. pylori* negativos.

Concluíram que a gastrite focal, embora não fosse 100% específica para a DC, poderia sugerir fortemente o envolvimento gástrico pela doença, em pacientes com DC mais distal e *H. pylori* negativos.

Em 2002, Sharif et al.⁴⁴, em estudo retrospectivo envolvendo crianças, apresentaram resultados semelhantes aos documentados em adultos. Os pesquisadores demonstraram que a gastrite focal ocorreu em 28/43 (65%) pacientes com DC, 5/24 (21%) na RCU, 3/132 (2,3%) pacientes controle *H. pylori* negativos e 1/39 (2,6%) pacientes controle *H. pylori* positivos. Não observaram correlações entre características clínicas, endoscópicas e uso de medicamentos (corticoide e mesalazina) com a gastrite focal.

Em 2009, Luther et al.⁴⁵ publicaram metanálise sobre a associação entre infecção pelo *H. pylori* e DII. Os autores concluíram que a maioria dos estudos confirma a baixa frequência da infecção pelo *H. pylori* nos pacientes com DC, quando comparados com grupo controle. Treze dos 23 estudos revelaram um risco relativo < 1 para a infecção pelo *H. pylori* nos pacientes com RCU e DC versus controles, sugerindo possível efeito protetor da infecção pelo *H. pylori* no desenvolvimento da DII.

Os motivos para a baixa prevalência da infecção pelo *H. pylori* em pacientes com DII são controversos. El Omar et al.⁴⁶ atribuíram esta baixa prevalência ao uso de sulfassalazina, sugerindo que a medicação pudesse suprimir ou erradicar a bactéria. Já Parente et al.⁴⁷ sugeriram que somente o uso da sulfassalazina não seria suficiente para erradicar a bactéria, sendo necessária associação com um antibiótico (ex., metronidazol). Outra razão aventada é que a própria DC propiciaria proteção da mucosa gástrica, tornando-a menos suscetível à infecção pelo *H. pylori*⁴⁸. É possível que a explicação para tal observação esteja relacionada com a dinâmica das células T reguladoras. Rad et al.⁴⁹ demonstraram que pacientes infectados pelo *H. pylori* expressaram altos níveis de Foxp3 (marcador de célula T reguladora). A indução da diminuição das células T reguladoras em camundongos resultou em redução na colonização pelo *H. pylori*⁴⁹. Na DII, um dos mecanismos etiopatogênicos para o desencadeamento da inflamação é a redução da atividade T reguladora¹⁴.

A prevalência da infecção pelo *H. pylori* em nosso meio, avaliada por método sorológico⁵⁰⁻⁵² ou por biopsia gástrica (teste da urease)⁵³, oscila entre 48,8% e 97,9% e sofre variações de acordo com a localização geográfica, idade e condições socioeconômicas⁵⁴: 48,8%⁵⁰ a 53%⁵³ na população urbana no Sudeste, 65% no Sul do país⁵¹, 97,9% na região Amazônica⁵². Ao mesmo tempo, temos tido uma elevação na prevalência da DII, especialmente da DC em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil⁶⁻⁸. Assim, o presente trabalho visa avaliar, em um país de alta prevalência da infecção pelo *H. pylori*, a frequência da gastrite focal em pacientes portadores de DC, comparada à de pacientes com RCU e controles (indivíduos sem evidências de DII), assim como sua relação com a infecção pelo *H. pylori*.

2. OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivos:

- 1) Avaliar a frequência da gastrite focal em pacientes com doença de Crohn, retocolite ulcerativa e controles.
- 2) Avaliar as frequências da infecção pelo *Helicobacter pylori* nessas populações e correlacioná-las com a presença da gastrite focal.
- 3) Avaliar a correlação entre o uso de medicamentos atuais e prévios e infecção pelo *Helicobacter pylori*.
- 4) Avaliar a capacidade da imunohistoquímica em diferenciar a gastrite focal nos três grupos.
- 5) Avaliar a correlação entre presença de gastrite focal e dados demográficos, clínicos, laboratoriais, sintomatologia do TGI superior, achados endoscópicos e uso de medicamentos atuais e prévios nos pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

3. MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Critérios de Seleção

Entre Agosto de 2008 e Setembro de 2009, pacientes com DII e pacientes com dispepsia e/ou DRGE, ou em investigação de doença celíaca por dermatite herpetiforme, sem evidências de DII, que preencheram os devidos critérios de inclusão, foram convidados a participar da pesquisa. Os pacientes com DII foram recrutados dos Ambulatórios do Grupo de Doenças Intestinais do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (A2MG 500 e A2MG 502) e os pacientes que compuseram o grupo controle foram provenientes do Ambulatório do Grupo de Estômago do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (A2MG 300).

O estudo foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo. Os pacientes que aceitaram participar do trabalho, voluntariamente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

Critérios de inclusão

- a) Idade \geq 18 anos;
- b) Pacientes com DII, com diagnóstico bem estabelecido tanto de DC quanto de RCU, de acordo com critérios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos^{20,21};
- c) Pacientes com dispepsia e/ou DRGE ou em investigação de doença celíaca por dermatite herpetiforme, sem diagnóstico de DII, com indicação de realização de endoscopia digestiva alta.

Critérios de exclusão

- a) Tratamento prévio do *H. pylori*;
- b) Uso de antibióticos nos últimos dois meses;
- c) Uso de antiinflamatórios não hormonais;
- d) Uso de inibidores de bomba de prótons e/ou bloqueadores H2 nas últimas duas semanas;
- e) Doença ulcerosa péptica prévia;
- f) Doenças metabólicas, sistêmicas e psiquiátricas graves;
- g) Hepatopatias crônicas.

3.2 Métodos

Os pacientes com DII tiveram seus prontuários revistos e responderam a um questionário (Anexo B). Foram analisados aspectos relativos ao sexo, idade, raça, ocupação, grau de escolaridade, tabagismo, peso, altura, tempo de início dos sintomas e diagnóstico da doença, localização da doença (distal, colite esquerda, pancolite para RCU e ileal, colônica, ileocólica e TGI superior para DC), comportamento da DC (inflamatório, estenosante e penetrante), atividade da doença (ativa ou em remissão), sintomas da doença, uso de medicamentos, atual e prévio, história de cirurgia prévia, manifestações extraintestinais e presença de sintomas do TGI superior.

No que diz respeito à raça, os pacientes foram agrupados em dois grupos, denominados brancos e não brancos. Neste último grupo foram incluídos negros e indivíduos de origem asiática e indígena.

A atividade da DC foi estabelecida através do sistema de pontuação CDAI (“Crohn’s Disease Activity Index”)⁵⁵, que classifica a doença em fase de remissão (CDAI<150), leve (CDAI 150-250), moderada (CDAI 250-350)

ou grave (CDAI >350) (Anexo C). No caso da RCU, a atividade da doença foi avaliada pelo tradicional índice de Truelove & Witts, que classifica a doença em leve, moderada ou grave (Anexo D)⁵⁶.

Em virtude do número reduzido de pacientes no grupo CDAI leve (n=20), moderado (n=5) e grave (n=0), optou-se por agrupá-los em uma só categoria (com ou sem atividade de doença) para as devidas correlações.

Quanto ao tempo de diagnóstico da doença, optamos por dividir os pacientes em dois grupos (< 5 anos e ≥ 5 anos de doença) no intuito de avaliar sua associação com a presença ou ausência de gastrite focal.

Foram avaliados o uso prévio e o uso atual dos seguintes medicamentos: azatioprina, sulfassalazina, mesalazina, prednisona, infliximabe/adalimumabe, ciprofloxacina e metronidazol. O uso destes dois antibióticos não foi considerado critério de exclusão no grupo de pacientes com DII, uma vez que se desejava avaliar a influência destas drogas na frequência da infecção pelo *H. pylori*.

Com relação à história de cirurgia prévia, foram considerados aqueles que já haviam sido submetidos à enterectomia ou colectomia, parcial ou total.

As manifestações extraintestinais investigadas foram artralgia, artrite, sacroileíte, espondilite anquilosante, CEP, manifestações dermatológicas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), manifestações oculares (irite e uveíte) e outras quando presentes.

Quanto à sintomatologia do TGI superior, foi avaliada a presença de epigastria, plenitude ou saciedade precoce, pirose retroesternal, regurgitação e outros (tosse crônica, distensão abdominal, emagrecimento, sangramento), assim como a sua frequência e o tempo do início dos sintomas.

Exames laboratoriais dos pacientes com DII foram analisados quanto à presença de alterações nas provas de atividade inflamatória (PCR, VHS e alfa 1- glicoproteína ácida), presença de anemia, leucocitose, hipoalbuminemia e déficits de eletrólitos e vitamina B12.

O grupo controle foi constituído por indivíduos sem DII, com sintomas sugestivos de DRGE e/ou com queixa dispéptica e pacientes em investigação de doença celíaca (dermatite herpetiforme). Com relação à sintomatologia do TGI superior, foi avaliada a presença de sintomas de acordo com os critérios de Roma III⁵⁷ para dispepsia (síndrome da dor epigástrica: epigastralgia; síndrome do desconforto pós-prandial: plenitude ou saciedade precoce), sintomas sugestivos de DRGE (pirose retroesternal e regurgitação) e outros (tosse crônica, distensão abdominal, emagrecimento, sangramento), assim como a sua frequência e o tempo do início dos sintomas. Foi também efetuada revisão de prontuários e aplicação de questionário contendo dados sobre sexo, idade, raça, ocupação profissional, grau de escolaridade, tabagismo, presença de doenças associadas e medicações de uso habitual (Anexo E).

3.2.1 Endoscopia digestiva alta

Os exames de EDA foram feitos no Setor de Endoscopia Digestiva e Colonoscopia do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foi utilizado aparelho de endoscopia da marca Olympus, modelo GIF 100. Os exames foram realizados pela pesquisadora e/ou pelos médicos do serviço de endoscopia, todos com mesma experiência.

O exame de EDA seguiu a rotina do serviço de endoscopia. Após jejum de 6-8 horas, o paciente recebeu xilocaína spray a 10% para anestesia da orofaringe e sedação intravenosa com benzodiazepínico (midazolan, 0,05mg/Kg peso) e medicação opióide (fentanil, 25-50mcg). Durante o exame, foram coletadas duas biopsias gástricas (uma de antro e outra de corpo) para a realização do teste da urease. Para a pesquisa da gastrite focal e detecção da bactéria *H. pylori* por histologia, foram realizadas biopsias nas seguintes localizações gástricas: dois fragmentos da pequena curvatura do antro, dois fragmentos da parede anterior do corpo distal e um fragmento da incisura. Biopsias adicionais foram colhidas na presença de lesões macroscópicas.

3.2.2 Detecção da bactéria *Helicobacter pylori*

Foram utilizados dois métodos para o diagnóstico do *H. pylori*: o teste da urease e o exame histológico. Para o teste da urease dois fragmentos (um de antro e um de corpo gástrico) foram inseridos no mesmo tubo estéril contendo solução reagente (ureia + vermelho fenol). Na presença do *H. pylori* nos fragmentos, a ureia é desdobrada em amônia e gás carbônico, provocando elevação do pH da solução. Neste caso, o vermelho fenol, que possui coloração amarelada em pH ácido, passa a apresentar cor lilás sob pH alcalino. O teste da urease apresenta sensibilidade acima de 90% e especificidade ao redor de 95%⁵⁸.

O exame histológico, além de possibilitar a identificação da bactéria, permite a avaliação do tipo e intensidade da inflamação da mucosa gástrica. A especificidade e a sensibilidade do método histológico são igualmente elevadas, em torno de 95%⁵⁹.

Somente foram considerados *H. pylori* positivos os pacientes que apresentaram positividade nos dois testes.

3.2.3 Histologia

Os fragmentos das biopsias foram fixados em formol, identificados e encaminhados para o exame de histologia no Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo os quais foram analisados pela mesma patologista, que desconhecia a condição clínica dos pacientes.

As colorações utilizadas foram HE e Giemsa. A classificação da gastrite e a detecção da bactéria *H. pylori* foram realizadas de acordo com a classificação de Sidney⁶⁰.

A gastrite focal foi identificada no HE como um infiltrado inflamatório composto por linfócitos, histiócitos e alguns neutrófilos circundando uma foveola/glândula gástrica ou um grupo de foveolas/glândulas gástricas.

A análise da gastrite focal foi realizada tanto nos pacientes *H. pylori* negativos quanto nos *H. pylori* positivos no intuito de avaliar os tipos de células inflamatórias envolvidas e se haveria diferenças entre esses dois tipos de gastrites, visto que existem poucos dados na literatura sobre gastrite focal em pacientes *H. pylori* positivos.

3.2.4 Imunohistoquímica

A imunohistoquímica foi realizada utilizando-se os seguintes anticorpos monoclonais: anticorpo anti-CD68 (marca Dako), anticorpo anti-CD8 (marca Novocastra), anticorpo anti-CD4 (marca Dako), anticorpo anti-CD20 (marca Novocastra), pela técnica da imunoperoxidase de acordo com o protocolo de reações: 1) desparafinização à quente (em xilol a 60°C, 30 minutos); 2) desparafinização à frio (em xilol a temperatura ambiente, 10 minutos); 3) hidratação dos cortes: álcool absoluto (duas vezes), álcool 95% (duas vezes) e álcool 70%; lavagens em água corrente e destilada; 4) bloqueio da peroxidase endógena com água oxigenada 6% durante 20 minutos; lavagem em água corrente e destilada; 5) pré-tratamento: recuperação à quente (panela de pressão - 2 a 5 minutos) com solução de ácido cítrico 0,01, pH 6,0 ou TRIS/EDTA pH 9,0; lavagem em água corrente, destilada e tampão PBS, pH 7,4 (três vezes); 6) incubação do anticorpo primário (específico para o antígeno) diluído em solução de albumina a 1% em PBS, em câmara úmida: 18hs (overnight) a 4°C; lavagens em tampão PBS (três vezes); 7) incubação com anticorpo secundário marcado com biotina (LSAB+, Dako) ou com polímero (Picture Max, Invitrogen ou EnVision Dual Link, Dako) em câmara úmida por 30-60 minutos a 37°C; lavagens com PBS (três vezes); 8) revelação com substrato cromogênico diaminobenzidina; lavagem com água corrente e destilada; 9) contracoloração em Hematoxilina de Harrys, Mayer ou Carazzi; lavagem com água corrente e destilada; 10) desidratação dos cortes em álcool a 70%, álcool a 95% (duas vezes), álcool absoluto (duas vezes) e xilol (três vezes); 11) montagem com Entellan.

A contagem das células foi feita qualitativamente: □: nenhuma célula; +: raras células; ++: células envolvendo parcialmente a glândula; +++: células envolvendo toda a glândula.

3.3 Análise estatística

As informações adquiridas para cada paciente foram armazenadas em planilha eletrônica do programa Excel (Microsoft, USA) e a análise dos dados foi realizada utilizando-se o pacote estatístico PASW V.18 e R. 2010 (Viena, Áustria).

Para a comparação da distribuição das variáveis quantitativas foi utilizado o teste “t” de Student ou o teste Wilcoxon. Para as características expressas como variáveis quantitativas foram calculados média e desvio padrão.

Foi calculado o intervalo de confiança, considerando nível de confiança de 95%, para as variáveis quantitativas.

Para a comparação da distribuição de frequências das variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher.

O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes e níveis descritivos (p) inferiores a este valor foram considerados significativos ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1 Descrição da amostra

Fizeram parte deste estudo 137 pacientes, sendo 62 com DC, 35 com RCU e 40 controles (37 pacientes com dispepsia e/ou DRGE e 3 pacientes em investigação de doença celíaca por dermatite herpetiforme, todos sem DII). Dos 137 pacientes estudados, três pacientes foram excluídos, sendo dois com DC e um com RCU (um caso com DC e um caso com RCU por divergência nos resultados dos testes da urease e histologia e um caso com DC por amostra histológica insatisfatória). Após a aplicação dos critérios de exclusão, restaram 134 pacientes, os quais foram incluídos na pesquisa, sendo que 60 apresentavam diagnóstico de DC, 34 de RCU e 40 indivíduos controles. As características sociodemográficas e os aspectos clínicos dos pacientes com DII e controles estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com doença inflamatória intestinal (n = 94) e controles (n=40)

	DC (n=60) (%)	RCU (n=34) (%)	Controle (n=40) (%)	p
Sexo				
Masculino	27 (45,0)	9 (26,5)	14 (35,0)	0,192
Feminino	33 (55,0)	25 (73,5)	26 (65,0)	
Raça				
Branca	44 (73,3)	21 (61,8)	27(67,5)	0,477
Não branca	16 (26,7)	13 (38,2)	13(32,5)	
Idade em anos (média e desvio padrão)				
	41,95 ± 12,3	42,12 ± 8,66	41,5 ± 7,5	0,921
Tempo início dos sintomas em anos (média e desvio padrão)				
	11,78 ± 7,32	9,62 ± 5,29	-	0,320
Tempo de diagnóstico em anos (média e desvio padrão)				
	9,50 ± 6,50	7,24 ± 4,62	-	0,382
Atividade da doença				
Remissão	45 (75,0) ¹			
Leve	12 (20,0)	28 (82,4) ²	-	-
Moderada	3 (5,0)	6 (17,6)		
Grave	0	0		
Cirurgia prévia				
Não	30 (50,0)	33 (97,1)	-	<0,001
Sim	30 (50,0)	1 (2,9)	-	
Manifestações extraintestinais				
Não	38 (63,3)	18 (52,9)	-	0,413
Sim	22 (36,7)	16 (47,1)	-	
• Artralgia/artrite	20	12		
• Sacroileíte	1	1		
• Uveíte	1	1		
• Eritema nodoso	1	0		
• Pioderma gangrenoso	0	1		
• CEP	0	1		

DC - doença de Crohn; RCU - retocolite ulcerativa; n – número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

¹ CDAI (Crohn's Disease Activity Index)- Remissão: <150; Leve: 150-250; Moderada: 250-350; Grave: >350

² Truelove & Witts- leve, moderada, grave; CEP- colangite esclerosante primária

NOTA: O número de manifestações extraintestinais é maior do que o número de pacientes porque um paciente apresentou mais de uma manifestação extraintestinal.

Foi observado, nesta amostra, que os pacientes com DC apresentaram um longo tempo de diagnóstico da doença (média de 9,5 anos) e que a maioria (75% dos pacientes) estava em remissão clínica (CDAI < 150) no momento da pesquisa. No caso da RCU, constatamos uma média de tempo de diagnóstico da doença de 7,24 anos e que 82,4% dos pacientes apresentavam atividade leve da doença.

Quanto à localização da doença na DC, 28 (46,6%) pacientes apresentaram acometimento da região ileocólica, seguida pelas localizações ileal 22 (36,7%), colônica 9 (15%) e TGI superior 1 (1,7%). No caso do comportamento da DC, as formas inflamatória e estenosante foram as mais frequentes. Na RCU, pancolite foi diagnosticada na metade dos pacientes (50%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Localização e comportamento da doença nos pacientes com doença inflamatória intestinal (n = 94; doença de Crohn=60; retocolite ulcerativa=34)

	n	%
Doença de Crohn (n=60)		
Localização ¹		
• L1 (ileal)	22	36,7
• L2 (colônica)	9	15,0
• L3 (ileocólica)	28	46,6
• L4 (TGI superior)	1	1,7
Comportamento ¹		
• B1: inflamatório	24	40,0
• B2: estenosante	23	38,3
• B3: penetrante	13	21,7
• p: doença perianal ²	5	
Retocolite ulcerativa (n=34)		
• Distal	5	14,7
• Hemicólon esquerdo	12	35,3
• Pancolite	17	50,0

n - número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

¹ Classificação de Montreal 2006²⁸

² Doença perianal foi identificada em 2 pacientes com forma inflamatória (B1p), 1 paciente com doença estenosante (B2p) e 2 pacientes com doença penetrante (B3p)

Na tabela 3 estão listados os medicamentos atuais utilizados pelos pacientes com DII. Pacientes com DC faziam maior uso de azatioprina (81,7%) do que os com RCU (23,5%) no momento da pesquisa. Como era de se esperar, pacientes com RCU utilizavam mais os derivados salicílicos (sulfassalazina e mesalazina) que os com DC. No momento do trabalho, a maioria dos pacientes não utilizava prednisona. Antibióticos (metronidazol e ciprofloxacina) estavam sendo empregados por cerca de um terço dos pacientes com DC, frequência pelo menos três vezes maior que a constatada para os pacientes com RCU (Tabela 3). Quanto ao uso de infliximabe, 25% dos pacientes com DC utilizavam-no. Nenhum paciente com RCU fazia uso de infliximabe. Nenhum paciente com DII utilizava adalimumabe na época do estudo.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes com doença inflamatória intestinal segundo a utilização de medicamentos atuais (n = 94)

	DC n=60 n (%)	RCU n=34 n (%)	p
Azatioprina			
Sim	49 (81,7)	8 (23,5)	< 0,001
Não	11 (18,3)	26 (76,5)	
Sulfassalazina			
Sim	9 (15,0)	23 (67,6)	< 0,001
Não	51 (85,0)	11 (32,4)	
Mesalazina			
Sim	16 (26,7)	15 (44,1)	0,171
Não	44 (73,3)	19 (55,9)	
Prednisona			
Sim	3 (5,0)	3 (8,8)	0,664
Não	57 (95,0)	31 (91,2)	
Ciprofloxacina			
Sim	19 (31,7)	2 (5,9)	0,004
Não	41 (68,3)	32 (94,1)	
Metronidazol			
Sim	15 (25,0)	4 (11,8)	0,182
Não	45 (75,0)	30 (88,2)	
Infliximabe			
Sim	15 (25,0)	0	<0,001
Não	45 (75,0)	34 (100)	

DC- doença de Crohn; RCU- retocolite ulcerativa; n – número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Na tabela 4 estão listados os medicamentos previamente utilizados pelos pacientes com DII.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com doença inflamatória intestinal segundo a utilização de medicamentos prévios (n = 94)

	DC n=60 n (%)	RCU n=34 n (%)	p
Azatioprina			
Sim	8 (13,3)	6 (17,6)	0,563
Não	52 (86,7)	28 (82,4)	
Sulfassalazina			
Sim	33 (55,0)	10 (29,4)	0,019
Não	27 (45,0)	24 (70,6)	
Prednisona			
Sim	20 (33,3)	10 (29,4)	0,819
Não	40 (66,7)	24 (70,6)	
Ciprofloxacina			
Sim	25 (41,7)	6 (17,6)	0,022
Não	35 (58,3)	28 (82,4)	
Metronidazol			
Sim	24 (40,0)	6 (17,6)	0,037
Não	36 (60,0)	28 (82,4)	
Infliximabe			
Sim	2 (3,3)	2 (5,9)	0,618
Não	58 (96,7)	32 (94,1)	

DC- doença de Crohn; RCU- retocolite ulcerativa
n – número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Na tabela 5 estão assinaladas as frequências dos sintomas do TGI superior nos pacientes com DII e no grupo controle. Nos pacientes do grupo controle, apenas 7,5% dos pacientes não referiram sintomas do TGI superior, sendo epigastralgia verificada em 60% dos casos. Por outro lado, pacientes com DII, frequentemente foram assintomáticos (55% na DC e 38,3% na RCU).

Tabela 5 – Frequência de sintomas relacionados ao TGI superior em pacientes com doença inflamatória intestinal e controles (n= 134)

	DC n=60 n (%)	RCU n=34 n (%)	Controle n=40 n (%)	p
Epigastralgia	14 (23,3)	13 (38,3)	24 (60,0)	0,020
Plenitude	3 (5,0)	1 (2,9)	0	0,372
Pirose	7 (11,7)	5 (14,7)	5 (12,5)	0,947
Outros ¹	3 (5,0)	2 (5,8)	8 (20,0)	0,039
Assintomáticos	33 (55,0)	13 (38,3)	3 (7,5) ²	0,002

DC- doença de Crohn; RCU- retocolite ulcerativa

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

¹Outros na DC- distensão abdominal (2); emagrecimento (1)

Outros na RCU- emagrecimento (2)

Outros no grupo controle- tosse crônica (5); emagrecimento (1); sangramento (2)

² Assintomáticos no grupo controle- investigação de doença celíaca em 3 pacientes com dermatite herpetiforme

Na tabela 6 estão listados os principais achados endoscópicos nos pacientes com DII e controles. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os vários achados endoscópicos nos grupos avaliados.

Exame endoscopicamente normal foi verificado em 30% na DC, 26,5% na RCU e 35% no grupo controle. As lesões endoscópicas descritas como sugestivas de DC (úlceras aftoides, espessamento cicatricial de mucosa esofágica, espessamento da mucosa antral) foram evidenciadas somente no grupo com DC. Não foi identificada a lesão tipo “nó-de-bambu” em corpo gástrico ou cárdia em nenhum paciente estudado. Os três pacientes com dermatite herpetiforme, assintomáticos do ponto de vista gastroenterológico e que realizaram o exame endoscópico com o propósito de se afastar doença celíaca, apresentaram exame normal e as biopsias duodenais não confirmaram doença celíaca e nenhum deles apresentou gastrite focal. Dois deles eram *H. pylori* negativos e um era positivo para *H. pylori*.

Tabela 6 – Achados endoscópicos encontrados nos pacientes com doença inflamatória intestinal e controles (n= 134)

	DC n=60 n (%)	RCU n=34 n (%)	Controle n=40 n (%)	p
Erosões	21 (35,0)	15 (44,1)	17 (42,5)	0,637
Enantema	13 (21,7)	6 (17,6)	4 (10,0)	0,358
Úlcera gástrica	1 (1,7)	0	1 (2,5)	0,526
Úlceras aftoides	1 (1,7)	0	0	1,000
Úlcera duodenal	7 (11,7)	0	0	0,066
Bulboduodenite	10 (16,7)	2 (5,9)	3 (7,5)	0,230
Esofagite	8 (13,3)	3 (8,8)	5 (12,5)	0,887
Outros ¹	6 (10,0)	5 (14,7)	2 (5,0)	0,335
Normal	18 (30,0)	9 (26,5)	14 (35,0)	0,715

DC- doença de Crohn; RCU- retocolite ulcerativa

n– número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

¹Outros DC- Hérnia hiatal (1); espessamento esofágico (1); padrão nodular de mucosa de corpo gástrico (2); espessamento de mucosa de antro gástrico (2)

Outros na RCU- Hérnia hiatal (2); pólipos (2); Padrão nodular de mucosa de corpo gástrico (1)

Outros controle- Hérnia hiatal (1); pólipos (1)

NOTA: O número de lesões é maior do que o número de pacientes porque alguns pacientes apresentaram mais de uma lesão à endoscopia.

4.2 Frequência da infecção pelo *H. pylori* na DII e controles

Dos 60 pacientes com DC, 18 (30%) foram *H. pylori* positivos e 42 (70%) *H. pylori* negativos (IC_{95%}: 56,79% a 81,16%). Dentre os 34 pacientes com RCU, 12 (35%) foram *H. pylori* positivos e 22 (65%) *H. pylori* negativos (IC_{95%}: 46,49% a 80,25%). Nos pacientes do grupo controle, 20 (50%) foram *H. pylori* positivos e 20 (50%) foram *H. pylori* negativos (IC_{95%}: 33,8% a 66,2%). Conquanto a frequência de *H. pylori* tenha sido menor no grupo de pacientes com DII quando comparada com o grupo controle, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,131$) (Figura 2).

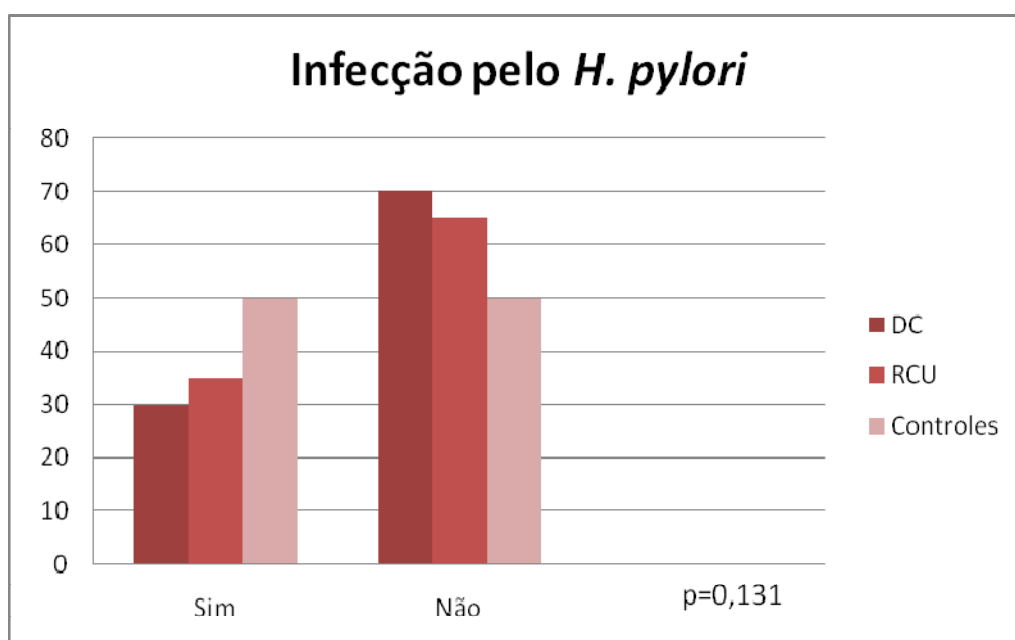


Figura 2 – Distribuição dos pacientes com doença inflamatória intestinal e controles segundo a infecção pelo *H. pylori*

4.3 Associação entre uso de medicamentos atuais e prévios e infecção pelo *H. pylori* nos grupos de pacientes com DII

Não foram observadas associações estatisticamente significantes entre uso de medicamentos atuais e prévios e infecção pelo *H. pylori* nos grupos de pacientes com DC e RCU (Tabelas 7, 8, 9 e 10).

Tabela 7 – Associação entre uso de medicamentos atuais e infecção pelo *H. pylori* no grupo de pacientes com doença de Crohn (n=60)

	Doença de Crohn (n=60)		p
	Hp positivo (n=18) n (%)	Hp negativo (n=42) n (%)	
Azatioprina			
Sim	14 (28,6)	35 (71,4)	0,719
Não	4 (36,4)	7 (63,6)	
Sulfassalazina			
Sim	2 (22,2)	7 (77,8)	0,710
Não	16 (31,4)	35 (68,6)	
Mesalazina			
Sim	3 (18,8)	13 (81,2)	0,346
Não	15 (34,1)	29 (65,9)	
Ciprofloxacina			
Sim	4 (21,1)	15 (78,9)	0,375
Não	14 (34,1)	27 (65,9)	
Metronidazol			
Sim	2 (13,3)	13 (86,7)	0,192
Não	16 (35,6)	29 (64,4)	
Infliximabe			
Sim	5 (33,3)	10 (66,7)	0,754
Não	13 (28,9)	32 (71,1)	
Prednisona			
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000
Não	17 (29,8)	40 (70,2)	

Hp- *Helicobacter pylori*

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Tabela 8 – Associação entre uso de medicamentos atuais e infecção pelo *H. pylori* no grupo de pacientes com retocolite ulcerativa (n=34)

	Retocolite ulcerativa (n=34)		p
	Hp positivo (n=12) n (%)	Hp negativo (n=22) n (%)	
Azatioprina			
Sim	1 (12,5)	7 (87,5)	0,210
Não	11 (42,3)	15 (57,7)	
Sulfassalazina			
Sim	9 (39,1)	14 (60,9)	0,705
Não	3 (27,3)	8 (72,7)	
Mesalazina			
Sim	4 (26,7)	11 (73,3)	0,476
Não	8 (42,1)	11 (57,9)	
Ciprofloxacina			
Sim	1 (50,0)	1 (50,0)	1,000
Não	11 (34,4)	21 (65,6)	
Metronidazol			
Sim	1 (25,0)	3 (75,0)	1,000
Não	11 (36,7)	19 (63,3)	
Infliximabe			
Sim	0	0	-
Não	12 (35,3)	22 (64,7)	
Prednisona			
Sim	0	3 (100)	0,537
Não	12 (38,7)	19 (61,3)	

Hp- *Helicobacter pylori*

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Tabela 9 – Associação entre uso de medicamentos prévios e infecção pelo *H. pylori* no grupo de pacientes com doença de Crohn (n= 60)

	Doença de Crohn (n=60)		p
	Hp positivo (n=18) n (%)	Hp negativo (n=42) n (%)	
Azatioprina			
Sim	4 (50,0)	4 (50,0)	0,225
Não	14 (26,9)	38 (73,1)	
Sulfassalazina			
Sim	12 (36,4)	21 (63,6)	0,270
Não	6 (22,2)	21 (77,8)	
Ciprofloxacina			
Sim	11 (44,0)	14 (56,0)	0,085
Não	7 (20,0)	28 (80,0)	
Metronidazol			
Sim	11 (45,8)	13 (54,2)	0,058
Não	7 (24,4)	29 (75,6)	
Infliximabe			
Sim	1 (50,0)	1 (50,0)	0,514
Não	17 (29,3)	41 (70,7)	
Prednisona			
Sim	7 (35,0)	13 (65,0)	0,564
Não	11 (27,5)	29 (72,5)	

Hp- *Helicobacter pylori*

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Tabela 10 – Associação entre uso de medicamentos prévios e infecção pelo *H. pylori* no grupo de pacientes com retocolite ulcerativa (n= 34)

	Retocolite ulcerativa (n=34)		p
	Hp positivo (n=12) n (%)	Hp negativo (n=22) n (%)	
Azatioprina			
Sim	2 (33,2)	4 (66,8)	1,000
Não	10 (35,7)	18 (64,3)	
Sulfassalazina			
Sim	4 (40,0)	6 (60,0)	0,714
Não	8 (33,3)	16 (66,7)	
Ciprofloxacina			
Sim	2 (33,3)	4 (66,7)	1,000
Não	10 (35,7)	18 (64,3)	
Metronidazol			
Sim	2 (33,3)	4 (66,7)	1,000
Não	10 (35,7)	18 (64,7)	
Infliximabe			
Sim	0	2 (100)	0,529
Não	12 (37,5)	20 (62,5)	
Prednisona			
Sim	4 (40,0)	6 (60,0)	0,714
Não	8 (33,3)	16 (66,7)	

Hp- *Helicobacter pylori*

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

4.4 Frequência da gastrite focal nos pacientes *H. pylori* negativos

A gastrite focal foi diagnosticada em 12 pacientes *H. pylori* negativos, sendo 7/42 (16,7%) pacientes com DC, 3/22 (13,6%) pacientes com RCU e 2/20 (10%) pacientes do grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p= 0,919$) (Figura 3). Na DC, a gastrite focal foi evidenciada em antro gástrico e incisura angularis em dois pacientes, somente antro gástrico em um e somente corpo gástrico em quatro pacientes. Na RCU, um paciente apresentou a alteração em antro gástrico e dois na incisura angularis. No grupo controle, gastrite focal foi identificada na incisura (um paciente) e no corpo gástrico (um paciente).

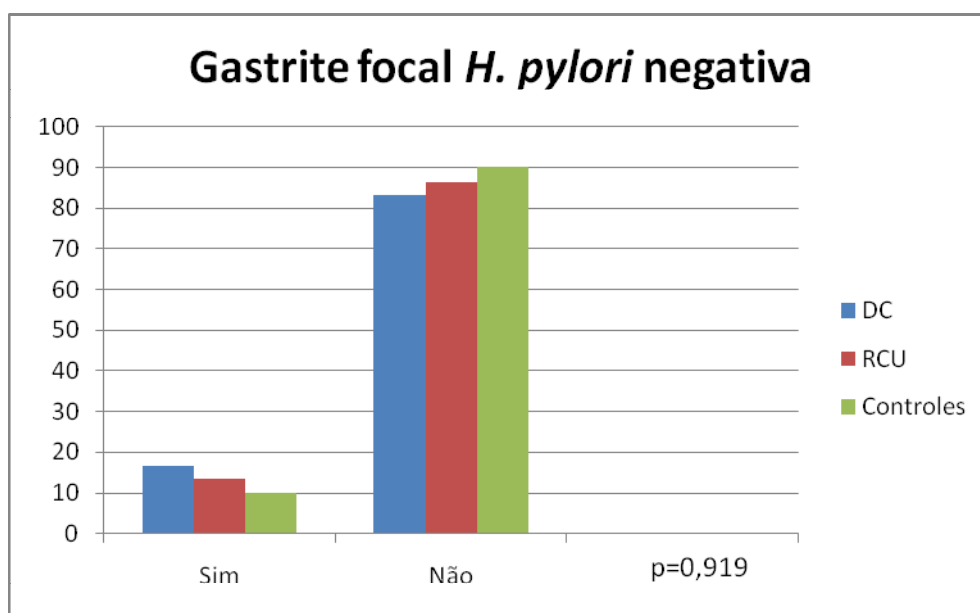


Figura 3 – Distribuição dos pacientes *H. pylori* negativos com doença inflamatória intestinal e controles conforme a presença de gastrite focal

Nos 12 pacientes, a gastrite focal *H. pylori* negativa foi identificada na HE como um processo inflamatório focal composto por linfócitos e histiócitos circundando as glândulas gástricas (Figura 4). Em um dos pacientes do grupo controle, além do infiltrado de linfócitos e histiócitos, foi observado também acúmulo de neutrófilos. O mesmo não ocorreu com o outro paciente controle, assim como nos demais pacientes com DC e RCU.

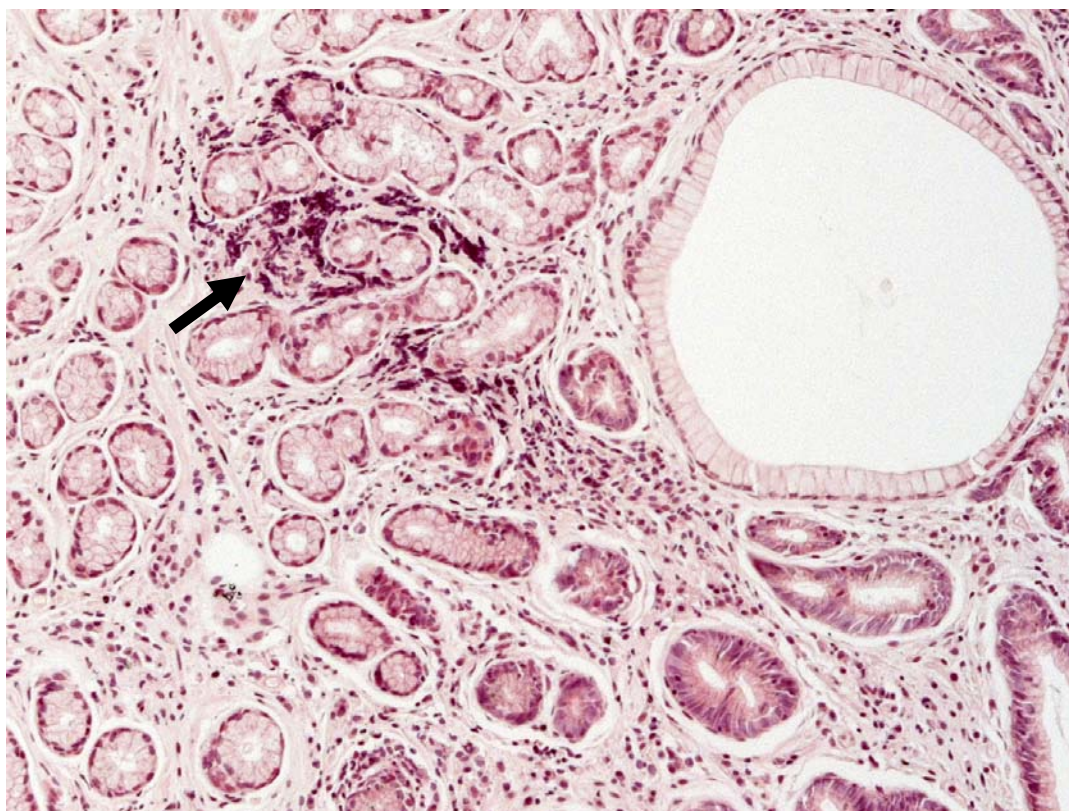


Figura 4 – Gastrite focal em mucosa de antro de paciente com doença de Crohn, *H. pylori* negativo. Observar (seta) acúmulo de infiltrado inflamatório periglandular (HE; magnificação 200x)

A imunohistoquímica foi realizada em todos os pacientes com gastrite focal, porém em três pacientes com DC não houve material suficiente para realização de todos os anticorpos. Desse modo, esses três pacientes não foram considerados para a análise comparativa com RCU e controle.

A imunohistoquímica dos pacientes com DC e RCU foi semelhante. Houve o acúmulo de linfócitos CD4, CD8 e de histiócitos CD68. Linfócitos B, identificados como CD20, não foram observados em todos os pacientes e, quando presentes, ocorreram em pequeno número (Figura 5). Já os pacientes do grupo controle apresentaram perfil de linfócitos CD4, CD8 e histiócitos CD68 semelhantes aos pacientes com DII, porém o número de linfócitos CD20 foi nitidamente maior (Tabela 11).

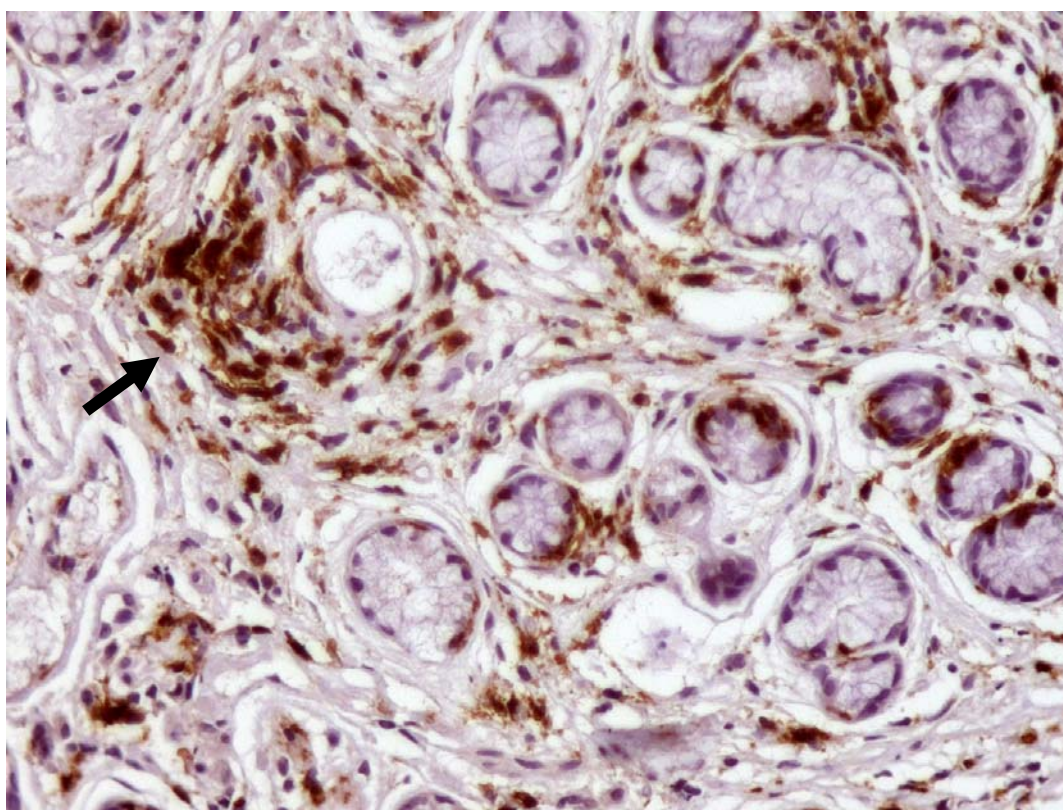


Figura 5 – Gastrite focal em mucosa de antro de paciente com doença de Crohn, *H. pylori* negativo. Observar (seta) acúmulo de linfócitos CD8 periglandular (Imunohistoquímica; magnificação 400x)

Tabela 11 – Perfil imunohistoquímico da gastrite focal em pacientes com doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCU) e controles *H. pylori* negativos

Gastrite focal <i>H. pylori</i> negativo				
	CD4	CD8	CD68	CD20
DC				
Paciente 1	++	+++	++	-
Paciente 2	+++	+++	++	+
Paciente 3	++	+++	++	+
Paciente 4	+++	++	+	+
RCU				
Paciente 1	++	+++	++	-
Paciente 2	+++	+++	+	+
Paciente 3	+	++	+	-
CONTROLE				
Paciente 1	+	+++	++	++
Paciente 2	+	+++	++	+++

DC- doença de Crohn; RCU- retocolite ulcerativa

H. pylori- *Helicobacter pylori*

-: ausência de células

+: raras células

++: células envolvendo parcialmente a glândula

+++ : células envolvendo totalmente a glândula

O achado histológico de gastrite focal *H. pylori* negativo para diagnóstico de DC gastroduodenal apresentou baixa sensibilidade (16,8%; IC_{95%}: 7% a 31,4%) e boa especificidade (88,1%; IC_{95%}: 74,4% a 96%), com valor preditivo positivo de 58,3% e valor preditivo negativo de 51,39%.

4.5 Frequência da gastrite focal nos pacientes *H. pylori* positivos

A gastrite focal foi diagnosticada em 12 pacientes *H. pylori* positivos, sendo 2/18 (11%) pacientes com DC, 3/12 (25%) pacientes com RCU e 7/20 (35%) pacientes do grupo controle sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,213$) (Figura 6). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre gastrite focal nos grupos *H. pylori* positivos e *H. pylori* negativos na DC ($p=0,710$), na RCU ($p=0,641$) e controles ($p=0,127$).

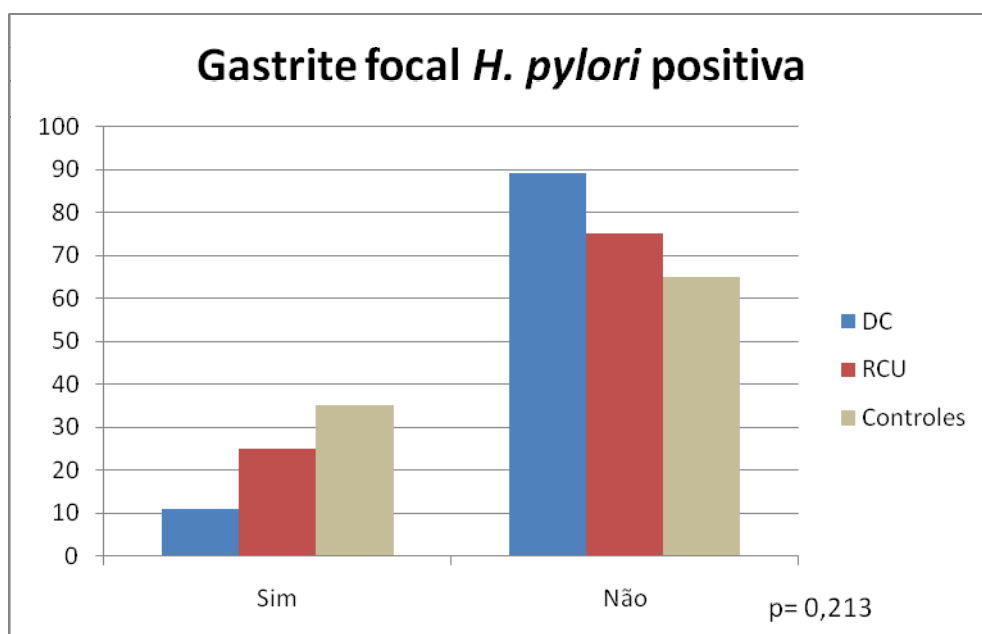


Figura 6 – Distribuição dos pacientes *H. pylori* positivos com doença inflamatória intestinal e controles conforme a presença de gastrite focal

Na HE os pacientes com DC e RCU apresentaram gastrite focal constituída por um predomínio de linfócitos e histiócitos. Infiltrado de neutrófilos foi observado em apenas um paciente com DC. Já no grupo controle, o infiltrado foi constituído de linfócitos, histiócitos e neutrófilos. Este último somente não foi identificado em um paciente do grupo controle.

A imunohistoquímica foi realizada em todos os pacientes e foi indistinguível nos três grupos. Houve o acúmulo de linfócitos T (CD4 e CD8), histiócitos (CD68) e linfócitos B (CD20) (Tabela 12). Neste caso, a imunohistoquímica não contribuiu para a diferenciação entre gastrite focal de pacientes com DII e do grupo controle.

Tabela 12 – Perfil imunohistoquímico da gastrite focal em pacientes com doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCU) e controles *H. pylori* positivos

	Gastrite focal <i>H. pylori</i> positivo			
	CD4	CD8	CD68	CD20
DC				
Paciente 1	++	+	++	++
Paciente 2	+++	++	+	+++
RCU				
Paciente 1	+++	++	+	++
Paciente 2	++	++	+	+++
Paciente 3	-	+	++	++
CONTROLE				
Paciente 1	++	++	+	+++
Paciente 2	+++	++	+	+++
Paciente 3	-	++	+	++
Paciente 4	++	++	+	++
Paciente 5	+	+	+	+++
Paciente 6	+++	+	+	++
Paciente 7	++	+	+	+++

DC- doença de Crohn; RCU- retocolite ulcerativa

H. pylori- *Helicobacter pylori*

-: ausência de células

+: raras células

++: células envolvendo parcialmente a glândula

+++ : células envolvendo totalmente a glândula

4.6 Associação entre as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e gastrite focal nos pacientes com DII *H. pylori* negativos e positivos

Não foram observadas associações estatisticamente significantes entre as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e presença ou ausência de gastrite focal nos pacientes com DC e RCU *H. pylori* negativos (Tabelas 13 e 14). O mesmo ocorreu nos pacientes *H. pylori* positivos (Anexos F e G).

Tabela 13 – Associação entre características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn *H. pylori* negativos (n= 42)

	Doença de Crohn (n=42)		p
	Gastrite focal presente (n=7) n (%)	Gastrite focal ausente (n=35) n (%)	
Sexo			
- masculino	6 (28,6)	15 (71,4)	0,093
- feminino	1 (4,8)	20 (95,2)	
Raça			
- branca	4 (12,9)	27 (87,1)	0,353
- não branca	3 (27,3)	8 (72,7)	
Manifestações extraintestinais			
- sim	3 (16,7)	15 (83,3)	1,000
- não	4 (16,7)	20 (83,3)	
Comportamento			
- B1 (inflamatório)	3 (18,7)	13 (81,3)	0,551
- B2 (estenossante)	3 (17,6)	14 (82,4)	
- B3 (penetrante)	1 (11,2)	8 (88,8)	
Localização			
- L1 (ileal)	3 (21,4)	10 (78,6)	0,638
- L2 (colônica)	2 (25,0)	6 (75,0)	
- L3 (ileocólica)	2 (10,0)	18 (90,0)	
- L4 (TGI superior)	0	1 (100)	
Tempo do diagnóstico			
< 5 anos	2 (20,0)	8 (80,0)	1,000
> 5 anos	5 (15,6)	27 (84,4)	
Atividade da doença ¹			
Remissão	5 (16,7)	25 (83,3)	1,000
Leve/moderada	2 (16,7)	10 (83,3)	
PCR			
- positivo	2 (9,5)	19 (90,5)	0,410
- negativo	5 (23,8)	16 (76,2)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

¹ CDAI- remissão: <150; Leve: 150-250; Moderada: 250-350

PCR- proteína C reativa

Tabela 14 – Associação entre características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa *H. pylori* negativos (n= 22)

	Retocolite ulcerativa (n=22)		p
	Gastrite focal presente (n=3) n (%)	Gastrite focal ausente (n=19) n (%)	
Sexo			
- masculino	0	7 (100)	1,000
- feminino	3 (20,0)	12 (80,0)	
Raça			
- branca	2 (14,3)	12 (85,7)	0,523
- não branca	1 (12,5)	7 (87,5)	
Manifestações extraintestinais			
- sim	2 (22,2)	7 (77,8)	0,544
- não	1 (7,7)	12 (92,3)	
Localização			
Distal	0	1 (100)	1,000
Hemicolon E	1 (12,5)	7 (87,5)	
Pancolite	2 (15,4)	11(84,6)	
Tempo do diagnóstico			
< 5 anos	2 (25,0)	6 (75,0)	0,651
> 5 anos	1 (7,1)	13 (92,9)	
Atividade da doença ¹			
Leve	3 (17,6)	14 (82,4)	1,000
Moderada	0	5 (100)	
PCR			
- positivo	3 (33,3)	6 (66,7)	0,07
- negativo	0	13 (100)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

¹ Truelove & Witts

PCR- proteína C reativa

Também não foram observadas associações estatisticamente significantes entre os sintomas relacionados ao TGI superior e gastrite focal nos pacientes com doença inflamatória intestinal e nos controles *H. pylori* negativos (Tabelas 15, 16 e 17). O mesmo valeu para os pacientes *H. pylori* positivos (Anexo H).

Tabela 15 – Associação entre sintomas do TGI superior e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn *H. pylori* negativos (n=42)

	Doença de Crohn (n=42)		p
	Gastrite focal presente n (%)	Gastrite focal ausente n (%)	
Epigastralgia	2 (22,2)	7 (77,8)	0,631
Pirose	0	3 (100)	1,000
Plenitude	0	3 (100)	1,000
Outros	1 (33,3)	2 (66,7)	0,430
Assintomáticos	4 (16,7)	20 (83,3)	0,762

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes
Outros- distensão abdominal (2); emagrecimento (1)

Tabela 16 – Associação entre sintomas do TGI superior e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa *H. pylori* negativos (n= 22)

	Retocolite ulcerativa (n=22)		p
	Gastrite focal presente n (%)	Gastrite focal ausente n (%)	
Epigastralgia	1 (12,5)	7 (87,5)	0,527
Pirose	1 (25,0)	3 (75,0)	0,470
Plenitude	1 (100)	0	0,316
Outros	0	1 (100)	1,000
Assintomáticos	0	8 (100)	1,000

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes
Outros- emagrecimento (1)

Tabela 17 – Associação entre sintomas do TGI superior e gastrite focal nos pacientes controles *H. pylori* negativos (n= 20)

	Controles (n=20)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Epigastralgia	1 (11,1)	8 (88,9)	1,000
Pirose	0	3 (100)	1,000
Plenitude	0	0	-
Outros	1 (16,7)	5 (83,3)	0,521
Assintomáticos	0	2 (100)	1,000

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Outros- tosse crônica (4); emagrecimento (1); sangramento (1)

Assintomáticos- investigação de doença celíaca em pacientes com dermatite herpetiforme

Também não foram observadas associações estatisticamente significantes entre os achados endoscópicos e gastrite focal nos pacientes com doença inflamatória intestinal e nos controles *H. pylori* negativos (Tabelas 18,19 e 20). Semelhantemente, os pacientes *H. pylori* positivos não apresentaram essas associações (Anexo I).

Tabela 18 – Associação entre os achados endoscópicos e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn *H. pylori* negativos (n= 42)

	Doença de Crohn (n=42)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Erosão	3 (20,0)	12 (80,0)	0,686
Enantema	0	8 (100)	0,312
Úlcera gástrica	0	1 (100)	1,000
Úlcera duodenal	1 (33,3)	2 (66,7)	0,430
Úlceras aftoides	0	1 (100)	1,000
Bulboduodenite	1 (25,0)	3 (75,0)	0,532
Esofagite	0	4 (100)	0,532
Outros	1 (25,0)	3 (75,0)	1,000
Normal	3 (21,4)	11 (78,6)	0,668

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Outros- espessamento esofágico (1); padrão nodular de mucosa de corpo gástrico (2); espessamento de mucosa de antro gástrico (1)

Tabela 19 – Associação entre os achados endoscópicos e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa *H. pylori* negativos (n= 22)

	Retocolite ulcerativa (n=22)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Erosão	1 (10,0)	9 (90,0)	1,000
Enantema	0	2 (100)	1,000
Úlcera gástrica	0	0	-
Úlcera duodenal	0	0	-
Úlceras aftoides	0	0	-
Bulboduodenite	1 (50,0)	1 (50,0)	0,260
Esofagite	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000
Outros	0	5 (100)	1,000
Normal	2 (33,3)	4 (66,7)	0,169

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Outros- Hérnia hiatal (2); pólipos (2); Padrão nodular de mucosa de corpo gástrico (1)

Tabela 20 – Associação entre os achados endoscópicos e gastrite focal nos pacientes controles *H. pylori* negativos (n= 20)

	Controles (n=20)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Erosão	2 (18,2)	9 (81,8)	0,479
Enantema	0	1 (100)	1,000
Úlcera gástrica	0	0	-
Úlcera duodenal	0	0	-
Úlceras aftoides	0	0	-
Bulboduodenite	0	1 (100)	1,000
Esofagite	0	1 (100)	1,000
Outros	0	2 (100)	1,000
Normal	0	5 (100)	1,000

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Outros- Hérnia hiatal (1); pólipos (1)

4.7 Associação entre o uso de medicamentos atuais e prévios gastrite focal nos pacientes com DII *H. pylori* negativos e positivos

Não houve associação estatisticamente significativa entre uso de medicamentos atuais e gastrite focal nos pacientes com DII *H. pylori* negativos. No entanto, foi observado que nos pacientes com DC, o uso do imunossupressor (azatioprina) apresentou uma tendência a reduzir a gastrite focal e apresentou o menor intervalo de confiança comparado com os outros medicamentos (4,8-30,2) (Tabela 21). O mesmo não foi observado entre os pacientes com RCU (Tabela 22). Também não foram observadas associações entre uso de medicamentos atuais e gastrite focal nos pacientes *H. pylori* positivos (Anexos J e K). Em relação ao uso prévio de medicamentos, também não foi evidenciada correlação com gastrite focal, quer nos indivíduos *H. pylori* negativos, quer nos positivos (Anexos L, M, N e O).

Tabela 21 – Associação entre uso de medicamentos atuais e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn *H. pylori* negativos (n= 42)

	Doença de Crohn (n=42)		p	IC _{95%}
	Gastrite focal presente (n=7) n (%)	Gastrite focal ausente (n=35) n (%)		
Azatioprina				
Sim	5 (14,3)	30 (85,7)	0,579	4,8-30,2
Não	2 (28,6)	5 (71,4)		
Sulfassalazina				
Sim	0	7 (100)	0,326	0-40,96
Não	7 (20,0)	28 (80,0)		
Mesalazina				
Sim	3 (23,1)	10 (76,9)	0,657	5,0-53,8
Não	4 (13,8)	25 (86,2)		
Ciprofloxacina				
Sim	2 (13,3)	13 (86,7)	1,000	1,7-40,5
Não	5 (18,3)	22 (81,7)		
Metronidazol				
Sim	2 (15,4)	11 (84,6)	1,000	1,9-45,4
Não	5 (17,2)	24 (82,8)		
Infliximabe				
Sim	2 (20,0)	8 (80,0)	1,000	2,5-55,6
Não	5 (15,6)	27 (84,4)		
Prednisona				
Sim	0	2 (100)	1,000	0-85,2
Não	7 (17,5)	33 (82,5)		

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

IC_{95%}- intervalo de confiança de 95%

Tabela 22 – Associação entre uso de medicamentos atuais e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa *H. pylori* negativos (n= 22)

	Retocolite ulcerativa (n=22)		p	IC _{95%}
	Gastrite focal presente (n=3) n (%)	Gastrite focal ausente (n=19) n (%)		
Azatioprina				
Sim	0	7 (100)	0,523	0 - 41,0
Não	3 (20,0)	12 (80,0)		
Sulfassalazina				
Sim	3 (21,4)	11 (78,6)	0,273	4,7 - 50,8
Não	0	8 (100)		
Mesalazina				
Sim	1 (9,1)	10 (90,9)	1,000	0,2 - 41,3
Não	2 (18,2)	9 (81,8)		
Ciprofloxacina				
Sim	0	1 (100)	1,000	0 - 97,5
Não	3 (14,3)	18 (85,7)		
Metronidazol				
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	0,371	0,8 - 90,6
Não	2 (10,5)	17 (89,5)		
Infliximabe				
Sim	0	0	-	-
Não	3 (13,6)	19 (86,4)		
Prednisona				
Sim	0	3 (100)	1,000	0 - 70,8
Não	3 (15,8)	16 (84,2)		

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

IC_{95%}- Intervalo de confiança de 95%

4.8 Prevalência de granuloma não caseoso

A identificação de granuloma não caseoso na biopsia gástrica foi feita em dois (3,3%) pacientes com DC *H. pylori* negativos. No primeiro paciente, a localização do granuloma não caseoso ocorreu na região de antro gástrico. As características clínicas apresentadas por esse paciente foram: tempo de doença de quatro anos; localização colônica (L2) e comportamento inflamatório (B1); uso de sulfassalazina (4 anos) e azatioprina (cerca de 1 ano); atividade leve da doença (CDAI=200); sem sintomas relacionados ao TGI superior e à endoscopia apresentava enantema em antro gástrico. O outro paciente apresentou granuloma localizado em incisura e seu achado foi associado à presença de gastrite focal. Apresentava as seguintes características clínicas: tempo de doença de 10 anos; localização ileal (L1) e comportamento inflamatório (B1); uso de azatioprina há mais de cinco anos; em remissão clínica da doença (CDAI= 120); assintomático quanto aos sintomas do TGI superior e à endoscopia apresentava erosões de corpo e antro gástrico.

Granuloma de qualquer tipo não foi identificado em pacientes com RCU e nem nos pacientes do grupo controle.

5. DISCUSSÃO

A DC é uma DII crônica que pode acometer qualquer parte do TGI, desde a boca ao ânus, com predileção pela região ileal e ileocecal. O envolvimento do TGI superior na DC, outrora descrito como raro, hoje, com base em estudos realizados nas últimas décadas, pode atingir até 72% de acordo com alguns autores^{31-33,35}.

Classicamente, o diagnóstico definitivo da DC gastroduodenal depende da identificação histológica do granuloma não caseoso no TGI superior, na ausência de outra doença granulomatosa sistêmica⁶¹. Nos últimos anos, alguns autores têm sugerido que a identificação de gastrite focal *H. pylori* negativa, em pacientes com DC ileal e/ou colônica, poderia também indicar o comprometimento desse segmento pela DC^{31-33,35,38}. No entanto, a gastrite focal *H. pylori* negativa não parece ser específica da DC, podendo ocorrer, em menor frequência, em pacientes com RCU e até mesmo em indivíduos sem evidência de DII^{31-33,44}.

No presente estudo, verificamos que a frequência da gastrite focal *H. pylori* negativa foi de 16,7% na DC, 13,6% na RCU e 10% no grupo controle, divergindo dos valores encontrados em outros estudos^{31-33,35,44}. A sensibilidade da gastrite focal *H. pylori* negativa para o diagnóstico da DC foi baixa (16,8%; IC_{95%}: 7% a 31,4%), mas a especificidade foi razoável (88,1%; IC_{95%}: 74,4% a 96%). Na tabela 23 estão representados os principais estudos que avaliaram a frequência da gastrite focal em pacientes com DII e controles *H. pylori* negativos.

Tabela 23 – Resumo dos principais estudos que avaliaram a frequência da gastrite focal em pacientes com DII e controles *H. pylori* negativos

Estudo n DC/RCU/C	Gastrite Focal Hp negativo			Granuloma DC	S	E	VPP	Tempo médio de doença (anos)	Medicação
	DC	RCU	C						
Halme et al 1996 ³⁵ 62 DC	34%	-	-	4%	-	-	-	8,4	Aza/Sulfa/ Mesa/Cipro Metro
Oberhuber et al 1997 ³¹ 75DC/7RCU/193C	72%	-	0,8%	16%	-	-	97,5% ¹	4	Sulfa/Pred/MTX
Meining et al 1997 ³³ 36DC/36C	63,9%	-	19,4%	4%	-	-	-	1	Sulfa/Pred
Parente et al 2000 ³² 141DC/79RCU/141C	43%	12%	19%	5%	43%	84%	71%	4,7	...
Sharif et al 2002 ⁴⁴ 43DC/39RCU/132C	65%	21%	2,3%	14%	-	-	-	...	Mesa/Pred
Presente estudo 2011 60DC/34RCU/40C	16,7%	13,6%	10%	3,3%	16,8%	88,1%	58,3%	9,5	Aza/ Sulfa Mesa/Metro Cipro/Pred IFX

DII: doença inflamatória intestinal

n- número de pacientes; DC- doença de Crohn; RCU- retocolite ulcerativa; C- controle;

Hp- Helicobacter pylori; VPP- valor preditivo positivo; S- Sensibilidade; E- Especificidade

Aza- Azatioprina; Sulfa- Sulfassalazina; Mesa- Mesalazina; Cipro- Ciprofloxacina

Metro- Metronidazol; MTX- metotrexato; Pred- Prednisona; IFX- Infliximabe

¹ No caso de gastrite focal e/ou granuloma

De acordo com a tabela 23, excluindo o presente trabalho, observamos que a frequência da gastrite focal *H. pylori* negativa na DC variou de 34% a 72%; na RCU, de 12% a 21% e nos controles de 0,8% a 19,4%. O encontro de granuloma não caseoso nas biopsias gástricas variou de 4% a 16%.

Nos trabalhos resumidos na tabela 23, os grupos controles foram representados, na sua maioria, por pacientes com dispepsia e/ou DRGE, como no nosso caso e o número de indivíduos controles variou de 36 a 193. O número de pacientes estudados, com exceção do trabalho de Parente et al.³² (n=220 pacientes com DII), variou de 36 a 82 pacientes com DII. No presente estudo, incluímos 94 pacientes com DII (60 pacientes com DC, 34 pacientes com RCU) e 40 controles, uma amostragem compatível com a que vem sendo apresentada nos diversos estudos que abordaram esse tema^{31-33,44}.

Uma possível explicação para a baixa frequência de gastrite focal *H. pylori* negativa encontrada nos pacientes com DC na população por nós estudada é o fato de que nossa amostra foi composta por pacientes atendidos em um hospital terciário, com casos de maior complexidade, com maior tempo de doença e expostos a terapias mais agressivas (ex., imunossupressores, biológicos). De fato, nossos dados revelaram que a nossa população de pacientes apresentou tempo de doença bem superior aos descritos nos trabalhos anteriores^{31-33,35} (Tabela 23). Meining et al.³³, com tempo médio de doença de um ano, verificaram frequência de 63,9% de gastrite focal na DC. Oberhuber et al.³¹, com tempo médio de doença de quatro anos, constataram frequência de gastrite focal de 72% nos pacientes com DC. Parente et al.³², com tempo médio de doença de 4,7 anos, conseguiram identificar gastrite focal em 43% dos pacientes com DC. Já Halme et al.³⁵, com tempo médio de 8,4 anos, observaram gastrite focal em apenas 34% dos pacientes com DC. Em nosso estudo, apesar do tempo de doença não ter influenciado a frequência de gastrite focal (Tabela 13), o tempo médio de DC no presente estudo foi o maior até hoje relatado (9,5 anos) e correspondeu à menor taxa de gastrite focal (16,7%) (Tabela 23).

É possível que a gastrite focal seja um aspecto característico da fase inicial da DC, que tende a se dissipar com a evolução da doença e uso de medicamentos potentes como os imunossupressores e biológicos. De fato, sabe-se que a DC pode mudar o seu perfil imunológico ao longo do tempo^{62,63}, inclusive o perfil de resposta citocínica⁶⁴. Estudos com o camundongo SAMP1/YitFc, que desenvolve espontaneamente uma ileíte granulomatosa e corresponde a um excelente modelo experimental de DC, têm revelado que na fase inicial da ileíte (4 a 8 semanas de idade) a resposta imune é do tipo Th1. Entretanto, na fase crônica, a resposta imune converge para um padrão misto, Th1/Th2, ao lado de incremento na expressão de moléculas de adesão e de integrinas^{62,65-68}. Essas alterações na resposta imunológica ao longo do tempo possivelmente explicam, pelo menos em parte, a melhor resposta à terapia com imunossupressores e biológicos em pacientes pediátricos com DC (doença na fase inicial) versus pacientes adultos com DC de longa duração⁶⁹⁻⁷¹. Até o presente, não sabemos o que acontece com a gastrite focal ao longo do tempo na DC, acompanhando as alterações imunológicas e de perfis de citocinas acima citadas. Curiosamente, a identificação de gastrite focal na DC no estudo pediátrico (65%) foi duas e quatro vezes maior que nas populações adultas descritas por Halme et al.³⁵ (34%) e no nosso trabalho (16,7%), respectivamente. Além disso, cerca de 82% dos nossos pacientes com DC faziam uso de azatioprina. Uma atenta observação nos trabalhos anteriormente realizados^{31-33,35,44} (Tabela 23) revela que os pacientes que foram estudados praticamente não utilizavam imunossupressores. No estudo de Halme et al.³⁵, apenas um paciente fazia uso de azatioprina, enquanto no de Oberhuber et al.³¹ somente cinco (7%) pacientes faziam uso de metotrexato. Os demais estudos não comentam sobre o uso de imunossupressores ou biológicos nos pacientes com DC e RCU^{32,33,44}. Trabalhos com diferentes populações de pacientes (ex., com e sem uso de imunossupressores e/ou biológicos) poderão elucidar essa questão.

É sabido que a azatioprina, após conversão em seu metabólito ativo, o 6-tioguanina nucleotídeo (6-TGN), é incorporado ao ácido nucleico celular, o que resulta na inibição da síntese proteica e de nucleotídeos, com consequente inibição da proliferação de linfócitos. Também a azatioprina pode promover a apoptose de linfócitos T ativados^{72,73}. Como a gastrite focal envolve a participação de infiltrado inflamatório composto de linfócitos, histiócitos e de alguns neutrófilos circundando focalmente uma glândula/foveola ou um grupo de glândulas/foveolas³¹⁻³³, o uso de azatioprina poderia potencialmente reduzir o infiltrado inflamatório (linfócitos) no estômago e, conseqüentemente, a gastrite focal.

No nosso estudo, a frequência da gastrite focal no grupo controle, *H. pylori* negativo, foi de 10%. Na literatura, esta frequência variou de 0,8% a 19,4%^{31-33,44} (Tabela 23). Aparentemente o encontro de gastrite focal em controles relaciona-se com o número e local de biopsias colhidas. Em nosso trabalho, realizamos um número razoável de biopsias (cinco ou mais, de acordo com a presença de lesões), o que aumentou a chance de detectarmos uma lesão com característica de infiltrado inflamatório focal. Semelhantemente, nos trabalhos com resultados superpostos ao nosso^{32,33}, a média do número de biopsias gástricas obtidas foi em torno de cinco, e os locais de biopsias foram antro, incisura e corpo^{32,33}. Meining et al.³³ descreveram que incisura e antro foram os locais com maior chance de encontro da gastrite focal. No estudo de Oberhuber et al.³¹, aquele com menor taxa de gastrite focal em controles (0,8%), foram realizadas apenas duas biopsias (antro e corpo). Um número maior de biopsias, em locais apropriados, talvez tenha descortinado maior prevalência da gastrite focal indivíduos controles, *H. pylori* negativos.

Outra hipótese para o achado de gastrite focal em controles *H. pylori* negativos seria a possibilidade de um outro agente infeccioso, que não o *H. pylori*, causar o processo inflamatório focal³³. De qualquer forma, é pouco provável que o achado de gastrite focal nessa população controle seja um marcador para a DC, hipótese esta sugerida por Oberhuber et al.³¹.

Trabalhos com seguimento a longo prazo desses pacientes controles *H. pylori* negativos com gastrite focal poderiam esclarecer essa questão.

No grupo de pacientes *H. pylori* positivos, o encontro de gastrite focal ocorreu em 11% na DC, 25% na RCU e 35% nos controles, sem diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre as frequências de gastrite focal nos pacientes *H. pylori* positivos e *H. pylori* negativos nos três grupos avaliados. Nesses pacientes com gastrite focal, *H. pylori* positivos, parece-nos lógico que a bactéria seja a principal responsável pelo processo inflamatório focal. Nos pacientes com DC, a persistência da gastrite focal após a erradicação da bactéria poderia sugerir correlação com a doença em si. Estudos com este desenho, no entanto, ainda não foram realizados.

Em nosso estudo, a imunohistoquímica foi realizada na tentativa de se diferenciar a gastrite focal em pacientes com DC, RCU e controles. No caso dos pacientes *H. pylori* negativos, a gastrite focal identificada na DC apresentou perfil de linfócitos (CD4 e CD8), de histiócitos (CD68) e linfócitos B (CD20) semelhante ao observado na RCU. No entanto, os dois pacientes controles com gastrite focal, *H. pylori* negativos, apresentaram substancial aumento de linfócitos B (CD20) (Tabela 11). Já nos pacientes com gastrite focal *H. pylori* positivos, esta diferenciação não foi constatada e os resultados, à imunohistoquímica, foram semelhantes nos três grupos de pacientes (Tabela 12). Poucos autores estudaram as características imunohistoquímicas da gastrite focal *H. pylori* negativa e não temos informações sobre a imunohistoquímica em pacientes com gastrite focal *H. pylori* positiva. Parente et al.³² também não encontraram diferenças, à imunohistoquímica, na gastrite focal *H. pylori* negativa presente na DC e na RCU. No grupo controle o infiltrado encontrado foi misto e havia linfócitos T, histiócitos e linfócitos B, com leve predomínio de CD8. Oberhuber et al.³¹, por sua vez, descreveram aumento de linfócitos (CD3/CD8) e histiócitos (CD68) na gastrite focal *H. pylori* negativa em pacientes com DC quando comparados com os controles que praticamente só apresentaram acúmulo de granulócitos. Mais trabalhos,

com maior casuística, em pacientes *H. pylori* negativos e positivos, são necessários para esclarecer se a imunohistoquímica pode, de fato, auxiliar na diferenciação da gastrite focal nos três grupos (DC, RCU e controles) e quais os mecanismos envolvidos nos eventuais diferentes tipos de gastrite focal.

Nos pacientes com DC e RCU investigados em nosso estudo, não houve nenhum tipo de correlação entre presença de gastrite focal *H. pylori* negativa e positiva e características demográficas, clínicas, laboratoriais, sintomas do TGI superior, achados endoscópicos e uso de medicamentos atuais e prévios. Apesar de Oberhuber et al.³¹ terem verificado que a terapia com corticoide diminuiu significativamente a ocorrência de gastrite focal *H. pylori* negativa em pacientes com DC quando comparada com a terapia com sulfassalazina e de Halme et al.³⁵ terem mostrado que pacientes com DC com atividade da doença apresentaram significativamente mais gastrite focal do que pacientes em remissão, a maior parte dos autores, assim como nós, não demonstrou correlação entre essas variáveis e a gastrite focal^{31-33,35}.

A frequência do granuloma não caseoso na região gastroduodenal na DC apresenta ampla variação de resultados nos diversos trabalhos publicados. A maioria dos estudos revela frequência entre 4% e 34% dos casos^{31-33,35,40,41}, porém há relatos de frequência de até 83% em trabalhos em que maior número de fragmentos foi analisado⁴². Schmitz-Moormann et al.⁴¹ demonstraram em seu estudo que os granulomas costumam ser mais frequentes no estômago do que no duodeno e que ocorrem mais comumente na população pediátrica. Também encontraram correlação entre a presença do granuloma a algumas lesões endoscópicas como úlcera aftoide e erosões crônicas. Yokota et al.³⁹ demonstraram alta frequência de granuloma não caseoso (67%) associada à lesão tipo “nó-de-bambu” em corpo gástrico e cárdia. Oberhuber et al.³¹ identificaram a presença de granulomas não caseosos não associados a nenhuma lesão endoscópica em 16% dos pacientes com DC. Já Parente et al.³², Meining et al.³³ e Halme et al.³⁵ observaram uma frequência em torno de 4%, resultado semelhante ao obtido em nosso trabalho, que foi de 3,3% dos pacientes com DC (Tabela 23).

Com relação à infecção pelo *H. pylori*, notamos que a sua ocorrência foi menor nos pacientes com DII, especialmente na DC (30%) (Figura 2). No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Também não identificamos nenhuma associação entre uso de medicamentos, atual ou prévio, e infecção pelo *H. pylori* (Tabelas 7-10).

A baixa prevalência da infecção pelo *H. pylori* em pacientes com DII, principalmente na DC, já foi descrita em vários trabalhos^{32,33,35,43,45-47}. O motivo para tal achado ainda é controverso. El Omar et al.⁴⁶ atribuíram a baixa prevalência da infecção pelo *H. pylori* em pacientes com DII ao uso da sulfassalazina que poderia suprimir ou erradicar a bactéria. No entanto, *in vitro*, o uso da sulfassalazina (ou do seu metabólito, a sulfapiridina) falhou em demonstrar qualquer efeito bactericida ou bacteriostático sobre o *H. pylori*. *In vivo*, também não foi possível comprovar esse efeito (mínima alteração no teste respiratório com ¹⁴C com 14 dias de tratamento com sulfassalazina em voluntários saudáveis *H. pylori* positivos)⁴⁶. Parente et al.³² sugeriram que somente o uso da sulfassalazina não seria suficiente para erradicar a bactéria. Advogaram que o uso prolongado de sulfassalazina associada a um antibiótico (ex., metronidazol) resultaria em maior taxa de erradicação. Entretanto, outros autores, assim como o nosso estudo, não demonstraram nenhuma associação com o consumo de antibióticos^{31,33,35} (Tabelas 7-10). Outra hipótese seria que a própria DC, por provável diminuição das células T reguladoras, poderia criar na mucosa gástrica um ambiente desfavorável para a colonização da bactéria⁴⁹.

No que tange às lesões endoscópicas encontradas na DC, notamos que a maioria dos achados (erosões, enantema, bulboduodenite) em pacientes com DC também foi comum nos pacientes com RCU e nos controles (Tabela 6). Exame endoscópico normal foi verificado em 30% na DC, 26,5% na RCU e 35% no grupo controle (Tabela 6). Lesões como úlcera aftoide, espessamento esofágico e espessamento da mucosa antral foram observadas somente nos pacientes com DC, porém em baixa frequência (1,7%, 1,7% e 3,4% respectivamente) (Tabela 6). Não identificamos em

nenhum paciente a lesão tipo “nó-de-bambu”, tida como achado endoscópico altamente sugestivo de DC no corpo gástrico ou cárdia^{37,39} (Figura 1).

Nossos achados de endoscopia na DII são concordantes com os das publicações que trataram desse tema^{31-33,73}. Mucosa endoscopicamente normal ocorre com grande frequência na DC, variando de 27 a 70% dos casos^{32,35,39,74}. A maioria das lesões descritas na DC (enanterna, erosões, úlceras superficiais) é também comum em pacientes sem DII^{35,37}. Já as lesões descritas como sugestivas de DC no estômago e duodeno, como as erosões aftoides, úlceras longitudinais, espessamento e rigidez da mucosa antral, nodularidade, aspecto em “cobblestone”, estenoses, entre outras, são menos frequentes e apresentam ampla variação entre os estudos^{37,38,61,74}. Yokota et al.³⁹ observaram lesão tipo “nó-de-bambu” em um número expressivo de pacientes com DC (54%) e essa lesão associou-se ao achado de granuloma em torno de 45%, aumentando para 67% quando o “nó-de-bambu” era entrecortado por erosões. Kuriyama et al.³⁷ também verificaram alta taxa de lesões sugestivas de DC [“nó-de-bambu” - 44%; erosões gástricas - 29%; e lesões duodenais (erosões, úlceras, aspecto nodular adquirindo morfologia semelhante à de pseudopólipos, espessamento das pregas, deformidade bulbar e estenoses) - 51%], porém identificaram granulomas em apenas 7% dos casos. Notaram ainda que essas lesões foram comuns em pacientes mais jovens e com fase ativa da doença. Uma possível razão para não termos diagnosticado nenhuma lesão tipo “nó-de-bambu” nos nossos pacientes com DC talvez seja o fato de que a maioria dos pacientes estava em remissão clínica (75% dos pacientes), provavelmente em virtude do uso frequente e prolongado de imunossupressores. É interessante notar que no estudo de Kuriyama et al.³⁷ os pacientes apresentavam um menor tempo de doença (média de 3,3 anos) e nenhum dos pacientes fazia uso de imunossupressores.

Com relação aos sintomas do TGI superior, foi observado no presente estudo que a maioria dos pacientes com DII foi assintomática (55% na DC e 38,3% na RCU), estando de acordo com alguns estudos^{36,37,74}. É importante

ressaltar que, assim como nas publicações prévias^{31,33,35}, o achado de gastrite focal *H. pylori* negativa em nosso estudo ocorreu independentemente da presença de sintomatologia do TGI superior e de lesões endoscópicas.

Em suma, no presente trabalho, avaliamos a frequência da gastrite focal na DC em comparação com a RCU e grupo controle, numa população atendida em um hospital terciário e ambientada em uma região de alta frequência de infecção pelo *H. pylori*. Nossos dados não confirmaram os relatados na literatura, ou seja, maior prevalência da gastrite focal *H. pylori* negativa na DC em relação à RCU e controles. Contrariamente, não constatamos diferença nas frequências de gastrite focal *H. pylori* negativa nos três grupos. Possíveis explicações para a disparidade de nossos resultados incluem maior tempo de doença e maior exposição a imunossupressores e/ou biológicos. Trabalhos bem conduzidos, comparativos, que incluam populações com diferentes tempos de doença e com ou sem exposição a imunossupressores, são necessários para deslindar as dúvidas e questões relacionadas a esse tema.

6. CONCLUSÕES

-
- 1) A frequência da gastrite focal encontrada na população estudada *H. pylori* negativa foi de 16,7% na DC, 13,6% na RCU e 10% no grupo controle. Na população *H. pylori* positiva as frequências da gastrite focal foram: 11% na DC, 25% na RCU e 35% nos controles. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes dos grupos *H. pylori* negativos, *H. pylori* positivos e *H. pylori* negativos versus *H. pylori* positivos.
 - 2) A frequência da infecção pelo *H. pylori* foi menor nos pacientes com DC quando comparados com RCU e controles, porém sem diferença estatisticamente significativa.
 - 3) Não foram observadas associações entre uso de medicamentos atuais ou prévios e infecção pelo *H. pylori* nos pacientes com DC e RCU.
 - 4) A imunohistoquímica da gastrite focal de pacientes com DII *H. pylori* negativos revelou menor quantidade de linfócitos B (CD20) em relação ao controle. Nos pacientes com DII *H. pylori* positivos esta diferenciação não ocorreu.
 - 5) Não foram observadas associações entre as características demográficas, clínicas, laboratoriais, sintomatologia do TGI superior, achados endoscópicos e uso de medicamentos atuais ou prévios e gastrite focal na DC e RCU. Os resultados obtidos foram semelhantes aos encontrados na maior parte dos trabalhos anteriormente realizados.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo - HCFMUSP**

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:..... SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:..... Nº/AP.....
BAIRRO:.....
CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:.....Nº/AP.....
BAIRRO:.....
CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “**Frequência da gastrite focal em pacientes com doença inflamatória intestinal e sua relação com infecção pelo *Helicobacter pylori***”

PESQUISADOR: Luciane Reis Milani, Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião

CARGO/FUNÇÃO: mestranda/ orientador

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 102760 / 39270

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central da Disciplina de Gastroenterologia do HCFMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos.

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo investigar um tipo de inflamação no estômago chamada de gastrite focal. Esta gastrite é um tipo especial de inflamação do estômago que ocorre mais frequentemente em pessoas com inflamação no intestino, principalmente em indivíduos que têm doença de Crohn, mas também pode acometer pacientes com retocolite ulcerativa. Raramente, ela pode ocorrer em pessoas que não têm inflamação no intestino. A pessoa que tem esta gastrite pode não sentir nada ou apresentar sintomas como dor de estômago, estufamento na barriga, azia.

A bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma das principais causas de gastrite crônica. A infecção pelo *H. pylori* ocorre em menor frequência em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

Deste modo, queremos avaliar se a gastrite focal é uma inflamação mais frequente em pessoas que têm doença de Crohn quando comparada às pessoas com retocolite ulcerativa e pessoas sem inflamação no intestino, além de estudarmos a relação desta inflamação do estômago com a bactéria *H. pylori*.

Neste estudo serão analisados três grupos: a) pessoas com doença de Crohn; b) pessoas com retocolite ulcerativa; c) grupo controle que será formado por pessoas sem inflamação no intestino que irão realizar o exame de endoscopia digestiva alta por outro motivo (por exemplo: dor de estômago, azia).

Inicialmente, os pacientes irão responder a um questionário contendo perguntas sobre dados pessoais, sintomas relacionados ao estômago e presença ou não de outras doenças. Após, irão ser submetidos à endoscopia digestiva alta (Endoscopia 1) com biópsias para avaliar a presença da bactéria *H. pylori* e diagnóstico da gastrite focal. Para as pessoas com diagnóstico de gastrite focal e *H. pylori* positivo, será indicado o tratamento com antibióticos para a bactéria. Após 2 meses, nova

endoscopia (Endoscopia 2) deverá ser realizada para o controle do tratamento com o objetivo de se avaliar se a gastrite focal melhora ou não após a erradicação da bactéria.

Os objetivos do trabalho são: Avaliar se a gastrite focal é realmente mais frequente na doença de Crohn; avaliar a frequência da infecção do *H. pylori* nos grupos estudados; avaliar se a gastrite focal nos pacientes *H. pylori* positivo é decorrente da inflamação do intestino ou da bactéria.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Você irá responder a um questionário sobre dados pessoais, sobre seus sintomas do estômago e tempo de duração. Se você tem doença de Crohn ou retocolite ulcerativa irá responder a perguntas sobre sua doença, como por exemplo, tempo de doença, sintomas, localização da doença, cirurgias prévias, medicações em uso.

Coleta de exames de sangue (para pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa): avaliar a atividade da doença.

Exame de endoscopia (Endoscopia 1): Será realizado para avaliar a mucosa do esôfago, estômago e duodeno com o objetivo de diagnosticar lesões que podem ou não estar relacionadas com a gastrite focal. Serão realizadas duas biópsias do estômago (antro e corpo) para a pesquisa da bactéria *H. pylori* pelo teste da urease, além de mais cinco biópsias (duas de antro, uma de incisura, duas de corpo) para a análise histológica da gastrite focal e também para a pesquisa da bactéria por este método.

Patologia: Análise histológica do material para avaliar a presença ou não da gastrite focal e da bactéria.

Tratamento da bactéria *H. pylori* com antibióticos para os pacientes com diagnóstico de gastrite focal e *H. pylori* positivo.

Exame de endoscopia (controle pós tratamento): Após 2 meses, nova endoscopia (Endoscopia 2) deverá ser realizada para avaliar o controle do tratamento.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

Coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço com retirada de pequena quantidade de sangue para a análise laboratorial.

O exame de endoscopia (Endoscopia 1) será realizado por um médico da equipe de Endoscopia. Inicialmente, você irá receber uma medicação para anestésiar a garganta (Xilocaína spray) e uma outra medicação (midazolam e fentanil: dose de acordo com seu peso) na veia que o(a) deixará sonolento(a). Após, o médico irá introduzir o aparelho (endoscópio) pela boca, passará através da sua garganta e irá avaliar o esôfago, estômago e a porção inicial do seu intestino fino. Durante o exame, serão realizadas biópsias do estômago e elas serão encaminhadas ao laboratório de patologia para a análise da presença ou não da gastrite focal e da bactéria. Após o exame, você terá uma consulta de retorno no ambulatório de doença inflamatória com a Dra. Luciane para saber o resultado. Na presença de gastrite focal com *H. pylori*, será indicado o tratamento da bactéria com antibióticos. Após 2 meses, nova endoscopia (Endoscopia 2) deverá ser realizada para fazer o controle do tratamento.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; Os desconfortos ou riscos esperados são os mesmos possíveis de ocorrer durante os exames de diagnóstico que você irá fazer:

Exames de sangue: formação de pequenos hematomas (pequeno sangramento na pele) no local da picada, dor local da picada e trombose (formação de coágulo) da veia puncionada.

Endoscopia: alergias a medicação; quadros de irritação e inflamação no local da aplicação da medicação; diminuição da oxigenação durante o exame a qual é facilmente corrigida com a administração de oxigênio; desconforto ao passar o aparelho pela garganta; possibilidade remota de pequeno sangramento nos locais das biópsias que podem ser controlados durante o exame; náuseas e vômitos, sonolência ao final do exame.

5 – Benefícios para o participante:

Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo em que estamos testando a hipótese de que a gastrite focal seja mais freqüente nos pacientes com doença de Crohn quando comparada aos grupos retocolite ulcerativa e pacientes sem inflamação no intestino. Deste modo, o achado de gastrite focal poderá nos auxiliar na confirmação do diagnóstico de doença de Crohn nas pessoas em que não sabemos ao certo se tem Crohn ou retocolite ulcerativa.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

Não Há.

7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Luciane Reis Milani que poderá ser encontrada no ambulatório da gastroenterologia clínica (ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal localizado no 5° andar do prédio dos ambulatórios, às quintas-feiras das 07-13hs. Telefone(s)3061-7279.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5° andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Frequência da gastrite focal em pacientes com doença de Crohn e a sua relação com a bactéria *Helicobacter pylori*."

Eu discuti com o Dra. Luciane Reis Milani sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

Assinatura da testemunha

Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

ANEXO B – Questionário para paciente com doença inflamatória intestinal**1) Identificação:**

Nome:

RH (HC):

Sexo:

Raça:

Data de Nascimento:

Idade:

Escolaridade:

Profissão:

Endereço:

Telefone contato:

Tabagismo: () Sim () Não

2) Doença: () DC () RCU**3) Tempo de doença:**

*Início dos sintomas (idade/época):

*Diagnóstico (idade/época):

4) Localização:

Crohn: L1-Ileal () RCU: Distal () Proctite () Proctosigmoide

L2-Colônica () Hemicólon esquerdo ()

L3-Ileocólica () Pancolite ()

L4-TGI superior ()

5) Comportamento (doença de Crohn):

B1-Não estenosante-não penetrante ()

B2-Estenosante ()

B3-Penetrante () Localização:

p-doença perianal modificada

6) Manifestações clínicas:

() Diarréia (frequência: /dia)

() Diarréia com sangue

() Constipação

() Dor abdominal

() Distensão abdominal

() Massa abdominal

() Emagrecimento

() Febre (temperatura)

Peso:

Altura:

IMC:

7) Manifestações extraintestinais:

() Sim Qual(is):

() Não

8) Cirurgia prévia:

() Sim Qual(is):

() Não

9) Resultado colonoscopia e biopsias:**10) Resultado de outros exames:*****TIDE:*****TC de abdome:*****RNM:****11) Medicamentos de uso atual/dose/tempo de uso:**

() Prednisona: () Ciprofloxacina:
() Azatioprina: () Metronidazol:
() Sulfassalazina: () Infliximabe:
() Mesalazina: () Outras:

12) Medicamentos prévios: (Quais):**13) Índice de atividade da doença: (Tabelas em anexo): Avaliadas no dia do exame.*****CDAI:*****True Love:****14) Exames bioquímicos (data: / /)**

Hb: Alb: VHS: pANCA:
Ht: PCR: α 1 glicoproteína ácida: ASCA:

15) Sintomas TGI superior:

Queixas:	Freqüência:	Tempo dos sintomas:
() epigastralgia	() Diários	()
() plenitude	() Semanais	
() pirose	() Mensais	
() eructação		
() emagrecimento		
() Outros		

16) Resultado Endoscopia 1:**Teste da urease:** () Positivo () Negativo**17) Histologia 1:*****Antro:*****Corpo:*****Incisura:**

ANEXO C – Índice de atividade (IA) inflamatória na doença de Crohn (DC)
(CDAI: “Crohn’s Disease Activity Index”)

	MULTIPLICADO POR
1) Número de evacuações líquidas na última semana	2
2) Dor abdominal (ausente=0; leve=1; moderada=2; grave=3) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	5
3) Estado geral (ótimo=0; bom=1; regular=2; mau=3; péssimo=4). Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	7
4) Nº de sintomas/sinais associados (alistar por categorias: a) Artralgia/artrite; b) Irite/uveíte; c) Eritema nodoso/pioderma gangrenoso/aftas orais; d) Fissura anal, fistula ou abscesso; e) Outras fistulas; f) Febre	20 (valor máximo=120)
5) Consumo de antidiarréico (Não=0; Sim=1)	30
6) Massa abdominal (ausente=0; duvidosa=2; bem definida=5)	10
7) “Deficit” de hematócrito: homens: 47-Ht; mulheres: 42-Ht (diminuir em vez de somar no caso do Ht do paciente ser > do que o padrão)	6
8) Peso*: porcentagem abaixo do esperado (diminuir em vez de somar se o peso do paciente for maior que o esperado)	1
Soma total (IA da doença de Crohn) = < 150 = Remissão; 150 - 250 = Leve; 250 - 350 = Moderada; > 350 = Grave	
*Peso esperado ou ideal = Altura (m) ² x 25,5 = ___ kg (homens) e Altura (m) ² x 22,5 = ___ kg (mulheres)	

ANEXO D – Classificação da Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCU) quanto à gravidade do surto agudo (Truelove & Witts)

	Leve	Moderada	Grave
Nº de evacuações/dia	≤4	5	>6
Sangue vivo nas fezes	±	+	++
Temperatura	Normal	Valores intermediários	T média noturna >37,5°C ou >37,8°C em 2 dias dentro de 4 dias
Pulso	Normal	Intermediário	> 90 bpm
Hemoglobina (g/dl)	>10,5	Intermediária	< 10,5
VHS (mm/1ªhora)	<30	Intermediária	> 30mm, 1ª hora

VHS: velocidade de hemossedimentação

ANEXO E – Questionário para paciente do grupo controle (Dispepsia e/ou DRGE)

QUESTIONÁRIO (PACIENTE CONTROLE)

1) Identificação:

Nome:

RH (HC):

Sexo:

Raça:

Data de Nascimento:

Idade:

Escolaridade:

Profissão:

Endereço:

Telefone contato:

Tabagismo: () Sim Não ()

2) Doenças associadas:

() Sim Qual(is):

() Não

3) Indicação do exame de endoscopia digestiva alta:

4) Sintomas do TGI superior:

Queixas

Frequência:

Tempo dos sintomas:

() epigastralgia

() Diários

()

() plenitude

() Semanais

() pirose

() Mensais

() eructação

() emagrecimento

() Outros

Peso:

Altura:

IMC:

5) Resultado Endoscopia 1:

Teste da urease: () Positivo () Negativo

6) Histologia 1:

*Antro:

*Corpo:

*Incisura:

ANEXO F – Associação entre características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn *H. pylori* positivos (n= 18)

	Doença de Crohn (n=18)		p
	Gastrite focal presente (n=2) n (%)	Gastrite focal ausente (n=16) n (%)	
Sexo			
- masculino	1 (16,7)	5 (83,3)	1,000
- feminino	1 (8,3)	11 (91,7)	
Raça			
- branca	2 (15,4)	11 (84,6)	1,000
- não branca	0	5 (100)	
Manifestações extraintestinais			
- sim	0	4 (100)	1,000
- não	2 (14,3)	12 (85,7)	
Comportamento			
- B1 (inflamatório)	1 (12,5)	7 (87,5)	1,000
- B2 (estenossante)	1 (16,7)	5 (83,3)	
- B3 (penetrante)	0	4 (100)	
Localização			
- L1 (ileal)	2 (25,0)	7 (75,0)	0,584
- L2 (colônica)	0	1 (100)	
- L3 (ileocólica)	0	8 (100)	
- L4 (TGI superior)	0	0	
Tempo do diagnóstico			
< 5 anos	1 (50,0)	1 (50,0)	0,216
> 5 anos	1 (6,2)	15 (93,8)	
Atividade da doença*			
Remissão	1 (6,7)	14 (93,3)	0,314
Leve/moderada	1 (33,3)	2 (66,7)	
PCR			
- positivo	2 (16,7)	10 (83,3)	0,529
- negativo	0	6 (100)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

*CDAI- remissão: <150; Leve: 150-250; Moderada: 250-350

PCR- proteína C reativa

ANEXO G – Associação entre características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa *H. pylori* positivos (n= 12)

	Retocolite ulcerativa (n=12)		p
	Gastrite focal presente (n=3) n (%)	Gastrite focal ausente (n=9) n (%)	
Sexo			
- masculino	0	2 (100)	1,000
- feminino	3 (30,0)	7 (70,0)	
Raça			
- branca	1 (14,3)	6 (85,7)	0,523
- não branca	2 (40,0)	3 (60,0)	
Manifestações extraintestinais			
- sim	1 (14,3)	6 (85,7)	0,523
- não	2 (40,0)	3 (60,0)	
Localização			
Distal	0	4 (100)	0,054
Hemicolon E	3 (75,0)	1 (25,0)	
Pancolite	0	4(100)	
Tempo do diagnóstico			
< 5 anos	1 (20,0)	4 (80,0)	1,000
> 5 anos	2 (28,6)	5 (71,4)	
Atividade da doença*			
Leve	3 (27,3)	8 (72,7)	1,000
Moderada	0	1 (100)	
PCR			
- positivo	2 (33,3)	4 (66,7)	1,000
- negativo	1 (16,7)	5 (83,3)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

* Truelove & Witts

PCR- proteína C reativa

ANEXO H – Associação entre sintomas do TGI superior e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn (n=18), retocolite ulcerativa (n=12) e controles (n=20) *H. pylori* positivos

	Doença de Crohn (n=18)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Epigastralgia	0	5 (100)	1,000
Pirose	0	4 (100)	1,000
Plenitude	0	0	-
Outros	0	0	-
Assintomáticos	2 (22,2)	7 (77,8)	0,631

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

	Retocolite ulcerativa (n=12)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Epigastralgia	1 (20,0)	4 (80,0)	1,000
Pirose	0	1 (100)	1,000
Plenitude	0	0	-
Outros	1 (100)	0	0,250
Assintomáticos	1 (20,0)	4 (80,0)	1,000

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Outros- emagrecimento (1)

	Controles (n=20)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Epigastralgia	6 (40,0)	9 (60,0)	0,613
Pirose	0	2 (100)	0,521
Plenitude	0	0	-
Outros	1 (50,0)	1 (50,0)	1,000
Assintomáticos	0	1 (100)	1,000

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Outros- tosse crônica (1); sangramento (1)

Assintomáticos- investigação de doença celíaca em pacientes com dermatite herpetiforme

ANEXO I – Associação entre os achados endoscópicos e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn (n= 18), retocolite ulcerativa (n=12) e grupo controle (n=20) *H. pylori* positivos

	Doença de Crohn (n=18)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Erosão	0	6 (100)	0,529
Enantema	2 (40,0)	3 (60,0)	0,065
Úlcera gástrica	0	0	-
Úlcera duodenal	1 (25,0)	3 (75,0)	0,405
Úlceras aftoides	0	0	-
Bulboduodenite	1 (16,7)	5 (83,3)	1,000
Esofagite	0	4 (100)	1,000
Outros	0	2 (100)	1,000
Normal	0	4 (100)	1,000

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

Outros- espessamento de mucosa de antro gástrico (2)

NOTA: o número de lesões é maior do que o número de pacientes porque alguns pacientes apresentaram mais de uma lesão à endoscopia

	Retocolite ulcerativa (n=12)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Erosão	2 (40,0)	3 (60,0)	0,523
Enantema	0	4 (100)	0,491
Úlcera gástrica	0	0	-
Úlcera duodenal	0	0	-
Úlceras aftoides	0	0	-
Bulboduodenite	0	0	-
Esofagite	0	0	-
Outros	0	0	-
Normal	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

	Controles (n=20)		p
	Gastrite focal presente	Gastrite focal ausente	
	n (%)	n (%)	
Erosão	3 (50,0)	3 (50,0)	1,000
Enantema	1 (33,3)	2 (66,7)	1,000
Úlcera gástrica	0	0	-
Úlcera duodenal	0	0	-
Úlceras aftoides	0	0	-
Bulboduodenite	1 (50,0)	1 (50,0)	1,000
Esofagite	2 (50,0)	2 (50,0)	1,000
Outros	0	0	-
Normal	1 (11,1)	8 (88,9)	0,07

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

NOTA: O número de lesões é maior do que o número de pacientes porque alguns pacientes apresentaram mais de uma lesão à endoscopia

ANEXO J – Associação entre uso de medicamentos atuais e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn *H. pylori* positivos (n= 18)

	Doença de Crohn (n=18)		P
	Gastrite focal presente (n=2) n (%)	Gastrite focal ausente (n=16) n (%)	
Azatioprina			
Sim	1 (7,1)	13 (92,9)	0,405
Não	1 (25,0)	3 (75,0)	
Sulfassalazina			
Sim	0	2 (100)	1,000
Não	2 (12,5)	14 (87,5)	
Mesalazina			
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	0,314
Não	1 (6,7)	14 (93,3)	
Ciprofloxacina			
Sim	1 (25,0)	3 (75,0)	0,405
Não	1 (7,1)	13 (92,9)	
Metronidazol			
Sim	0	2 (100)	1,000
Não	2 (12,5)	14 (87,5)	
Infliximabe			
Sim	0	5 (100)	1,000
Não	2 (15,4)	11 (84,6)	
Prednisona			
Sim	0	1 (100)	1,000
Não	2 (11,8)	15 (88,2)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

ANEXO K – Associação entre uso de medicamentos atuais e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa *H. pylori* positivos (n= 12)

	Retocolite ulcerativa (n=12)		P
	Gastrite focal presente (n=3) n (%)	Gastrite focal ausente (n=9) n (%)	
Azatioprina			
Sim	0	1 (100)	1,000
Não	3 (27,3)	8 (72,7)	
Sulfassalazina			
Sim	2 (22,2)	7 (77,8)	1,000
Não	1 (33,3)	2 (66,7)	
Mesalazina			
Sim	0	0	-
Não	3 (100)	9 (100)	
Ciprofloxacina			
Sim	0	1 (100)	1,000
Não	3 (27,3)	8 (72,7)	
Metronidazol			
Sim	0	1 (100)	1,000
Não	3 (27,3)	8 (72,7)	
Infliximabe			
Sim	0	0	-
Não	3 (25,0)	9 (75,0)	
Prednisona			
Sim	0	0	-
Não	3 (25,0)	9 (75,0)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

ANEXO L – Associação entre uso de medicamentos prévios e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn *H. pylori* negativos (n= 42)

	Doença de Crohn (n=42)		p
	Gastrite focal presente (n=7) n (%)	Gastrite focal ausente (n=35) n (%)	
Azatioprina			
Sim	2 (50,0)	2 (50,0)	0,123
Não	5 (13,2)	33 (86,8)	
Sulfassalazina			
Sim	4 (19,0)	17 (81,0)	1,000
Não	3 (14,3)	18 (85,7)	
Ciprofloxacina			
Sim	2 (14,3)	12 (85,7)	1,000
Não	5 (17,9)	23 (82,1)	
Metronidazol			
Sim	1 (7,7)	12 (92,3)	0,405
Não	6 (20,7)	23 (79,3)	
Infliximabe			
Sim	0	1 (100)	1,000
Não	7 (17,1)	34 (82,9)	
Prednisona			
Sim	1 (7,7)	12 (92,3)	0,405
Não	6 (20,7)	23 (79,3)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

ANEXO M – Associação entre uso de medicamentos prévios e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa *H. pylori* negativos (n= 22)

	Retocolite ulcerativa (n=22)		p
	Gastrite focal presente (n=3) n (%)	Gastrite focal ausente (n=19) n (%)	
Azatioprina			
Sim	0	4 (100)	1,000
Não	3 (16,7)	15 (83,3)	
Sulfassalazina			
Sim	1 (16,7)	5 (83,3)	1,000
Não	2 (12,5)	14 (87,5)	
Ciprofloxacina			
Sim	0	4 (100)	1,000
Não	3 (16,7)	15 (83,3)	
Metronidazol			
Sim	0	4 (100)	1,000
Não	3 (16,7)	15 (83,3)	
Infliximabe			
Sim	0	2 (100)	1,000
Não	3 (15,0)	17 (85,0)	
Prednisona			
Sim	1 (16,7)	5 (83,3)	1,000
Não	2 (12,5)	14 (87,5)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

ANEXO N – Associação entre uso de medicamentos prévios e gastrite focal nos pacientes com doença de Crohn *H.pylori* positivos (n= 18)

	Doença de Crohn (n=18)		p
	Gastrite focal presente (n=2) n (%)	Gastrite focal ausente (n=16) n (%)	
Azatioprina			
Sim	1 (25,0)	3 (75,0)	0,405
Não	1 (7,1)	13 (92,9)	
Sulfassalazina			
Sim	2 (16,6)	10 (83,4)	1,000
Não	0	6 (100)	
Ciprofloxacina			
Sim	1 (9,0)	10 (91,0)	1,000
Não	1 (14,3)	6 (85,7)	
Metronidazol			
Sim	2 (18,2)	9 (81,8)	1,000
Não	0	7 (100)	
Infliximabe			
Sim	0	1 (100)	1,000
Não	2 (11,8)	15 (88,2)	
Prednisona			
Sim	1 (14,3)	6 (85,7)	1,000
Não	1 (9,7)	10 (90,3)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

ANEXO O – Associação entre uso de medicamentos prévios e gastrite focal nos pacientes com retocolite ulcerativa *H. pylori* positivos (n= 12)

	Retocolite ulcerativa (n=12)		p
	Gastrite focal presente (n=3) n (%)	Gastrite focal ausente (n=9) n (%)	
Azatioprina			
Sim	1 (50,0)	1 (50,0)	0,892
Não	2 (20,0)	8 (80,0)	
Sulfassalazina			
Sim	1 (25,0)	3 (75,0)	1,000
Não	2 (25,0)	6 (75,0)	
Ciprofloxacina			
Sim	0	2 (100)	1,000
Não	3 (30,0)	7 (70,0)	
Metronidazol			
Sim	0	2 (100)	1,000
Não	3 (30,0)	7 (70,0)	
Infliximabe			
Sim	0	0	-
Não	3 (27,2)	9 (72,8)	
Prednisona			
Sim	1 (25,0)	3 (75,0)	1,000
Não	2 (25,0)	6 (75,0)	

n- número de pacientes; % - porcentagem de pacientes

8. REFERÊNCIAS

-
1. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(Suppl 170):2-6.
 2. Damião AOMC, Sipahi AM. Doença Inflamatória intestinal. In: Castro LP, Coelho LGV. *Gastroenterologia*. Rio de Janeiro: MEDSI; 2004. p.1105-49.
 3. Damião AOMC, Mazo DFC, Zanandrea EF. Doença Inflamatória Intestinal. In: Zaterka S, Magalhães AFN. *Guideline em Gastroenterologia da Federação Brasileira de Gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p.13-42.
 4. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504-17.
 5. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between the north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39:690–7.
 6. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH et al.: World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:112-24.
 7. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1785-94.
 8. Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM et al. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a University Hospital in Southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol* 2002; 39:98-105.
 9. Heresbach D, Gulwani-Akolkar B, Lesser M et al. Anticipation in Crohn's disease may be influenced by gender and ethnicity of transmitting parent. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2368-72.
 10. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369:1627-40.
 11. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2066-78.
 12. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1756-67.

-
13. Damião AOMC. Bases Imunológicas e Fisiopatológicas da Doença Inflamatória Intestinal. In: Quilici F. Guia Prático da Doença Inflamatória Intestinal. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p.29-48.
 14. Ippoliti A, Devlin S, Mei L et al. Combination of innate and adaptive immune alterations increased the likelihood of fibrostenosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:1279-85.
 15. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1704-12.
 16. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis and management. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.1941-73.
 17. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369:1641-57.
 18. Lennard-Jones JE, Shivananda S. The EC-IBD Study Group. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north e south of Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:353-9.
 19. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted Country, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875-80.
 20. Van Assche G, Dignass A, Panes J et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4:7-27.
 21. Stange EF, Travis SP, Vermeire S et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2:1-23.
 22. Pera A, Bellando P, Caldera D et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987; 92:181-5.
 23. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3102-7.
 24. Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH et al. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1795-1806.

-
25. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1817-26.
 26. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA et al. Crohn Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT enterography correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006; 238:505-16.
 27. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58:1113-20.
 28. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S et al. The Montreal Classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749-53.
 29. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:192-201.
 30. Vermeire S, Vermeulen N, Van Assche G et al. (Auto) antibodies in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:429-38.
 31. Oberhuber G, Püspök A, Oesterreicher C et al. Focally Enhanced Gastritis: A frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112:698-706.
 32. Parente F, Cucino C, Bollani S et al. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel disease: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:705-11.
 33. Meining A, Bayerdörffer E, Bästlein E et al. Focal inflammatory infiltrations in gastric biopsy specimens are suggestive of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:813-8.
 34. Rutgeers P, Onette E, Vantrappen G et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum: A clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy* 1980; 12:288-94.
 35. Halme L, Kärkkäinen P, Rautelin H et al. High frequency of *Helicobacter* negative gastritis in patients with Crohn's disease. *Gut* 1996; 38:379-83.
 36. Mottet C, Juillerat P, Pittet V et al. Upper gastrointestinal Crohn's disease. *Digestion* 2007; 76:136-40.

-
37. Kuriyama M, Kato J, Morimoto N et al. Specific gastroduodenoscopic findings in Crohn's disease: Comparison with findings in patients with ulcerative colitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2008; 40:468-75.
 38. Isaacs KL. Upper gastrointestinal tract endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12:451-62.
 39. Yokota K, Saito Y, Einami K et al. A bamboo joint-like appearance of the gastric body and cardia: possible association with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1997; 46:268-72.
 40. Korelitz BI, Waye JD, Kreuning J et al. Crohn's disease in endoscopic biopsies of the gastric antrum and duodenum. *Am J Gastroenterol* 1981; 76:103-9.
 41. Schmitz-Moormann P, Malchow H, Pittner PM. Endoscopic and bioptic study of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease patients. *Pathol Res Pract* 1985; 179:377-8.
 42. Tanaka M, Kimura K, Sakai H et al. Long-term follow-up for minute gastroduodenal lesions in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:206-9.
 43. Wright CL, Riddell RH. Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22:383-90.
 44. Sharif F, McDermott M, Dillon M et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2002 ; 97:1415-20.
 45. Luther J, Dave M, Higgins PD et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:1077-84.
 46. El-Omar E, Penman I, Cruikshank G et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulphasalazine. *Gut* 1994; 35:1385-8.
 47. Parente F, Molteni P, Bollani S et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and related upper gastrointestinal lesions in patients with inflammatory bowel diseases. A cross-sectional study with matching. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:1140-6.
 48. De Reuck M, Brad M, Otero J et al. *H. Pylori* prevalence in IBD patients: role of IBD treatment. *Gut* 1996; 39(Suppl 2): A89-90.

-
49. Rad R, Brenner L, Bauer S et al. CD25+/Foxp3+ Tcells regulate gastric inflammation and *Helicobacter pylori* colonization in vivo. *Gastroenterology* 2006; 131:525-37.
 50. Vergueiro CSV, Cordioli R, Martucci D et al. Soroprevalência e fatores associados à infecção pelo *Helicobacter pylori* em doadores de medula óssea de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2008; 11:196-203.
 51. Santos IS, Boccio J, Santos AS et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health* 2005; 5:118.
 52. Almeida Cunha RP, Alves FP, Rocha AM et al. Prevalence and risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection in native populations from Brazilian Western Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97:382-6.
 53. Marques, SB. Prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori* associada às afecções diagnosticadas por endoscopia digestiva alta: análise retrospectiva de 1478 casos [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.
 54. Malaty HM, Nyren O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8 Suppl1:8-12.
 55. Best WR, Beckett JM, Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70:439-44.
 56. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2:1041-8.
 57. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130:1377-556.
 58. Midolo P, Marshall Bj. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Urease tests. *Gastroenterol Clin N Am* 2000; 29:871-8.
 59. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808-25.
 60. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading of gastritis: the update Sydney System: *Am J Surg Pathol* 1996; 120:1161-81.
 61. Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:249-54.

-
62. Bamias G, Nyce MR, De La Rue AS et al. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Int Med* 2005; 143:895-904.
 63. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448:427-34.
 64. Oesreumaux P, Brandt E, Gambiez L et al. Distinct cytokine patterns in early and chronic ileal lesions of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113:118-26.
 65. Kosiewicz MM, Nast CC, Krishnan A et al. Th1-type responses mediate spontaneous ileitis in a novel murine model of Crohn's disease. *J Clin Invest* 2001; 107:695-702.
 66. Rivera-Nieves J, Bamias G, Vidrich A et al. Emergence of perianal fistulizing disease in the SAMP1/YitFc mouse, a spontaneous model of chronic ileitis. *Gastroenterology* 2003; 124:972-82.
 67. Bamias G, Martin C, Mishina M et al. Proinflammatory effects of Th2 cytokines in a murine model of chronic small intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2005; 128:654-66.
 68. Rivera-Nieves J, Olson T, Bamias G et al. L-selectin, alpha 4 beta 1, and alpha 4 beta 7 integrins participate in CD4 + T cell recruitment to chronically inflamed small intestine. *J Immunol* 2005; 174:2343-52.
 69. Markowitz J, Grancher K, Kohn N et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119:895-902.
 70. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3189-94.
 71. Candy S, Wright J, Gerber M et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37:674-8.
 72. Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM et al. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:715-29.
 73. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:753-67.
 74. D'Inca R, Sturniolo G, Cassaro M et al. Prevalence of upper gastrointestinal lesions and *Helicobacter pylori* infection in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43:988-92.