

ROSIMERI KÜHL SVOBODA BALDIN

**ESTUDO COMPARATIVO DO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO
ORIGINAL E PADRONIZADO NAS BIÓPSIAS DE DOENÇA
INTESTINAL INFLAMATÓRIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau acadêmico de Mestre.
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia,
Parasitologia e Patologia da Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Ederaldo Queiroz
Telles

Co-Orientadora: Prof.^a Dr.^a Heda Maria Barska
dos Santos Amarante

**CURITIBA
2005**

TERMO DE APROVAÇÃO

ESTUDO COMPARATIVO DO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO ORIGINAL E PADRONIZADO NAS BIÓPSIAS DE DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte banca examinadora:

Orientador: Prof. Dr. José Ederaldo Queiroz Telles
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Prof. Dr. Kiyoshi Iriya
Departamento de Patologia, USP

Dr.^a Maria Cristina Sartor
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Prof. Dr. Renato Araújo Bonardi
Setor de Ciências da Saúde, UFPR

Curitiba, 13 de abril de 2005.

Dedico este trabalho à minha família.

“O segredo da verdadeira viagem de descoberta não reside na busca de novas paisagens e sim no poder vê-las com outros olhos.” (Marcel Proust)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. JOSÉ EDERALDO QUEIROZ TELLES,
por seu apoio e orientação.

À Prof.^a Dr.^a HEDA MARIA BARSKA DOS SANTOS AMARANTE,
pelos ensinamentos e orientação.

Ao Prof. Dr. GILBERTO ANTUNES SAMPAIO,
por todo o apoio, estímulo e contribuição na minha formação.

À Prof.^a Dr.^a LUBOMIRA VERONICA OLIVA,
pelo apoio, estímulo e contribuição na minha formação.

À Prof.^a Dr.^a VANETE THOMAZ SOCCOL, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia.

À Prof.^a Dr.^a TERESA MARIA DA SILVA FIGUEIREDO,
por sua colaboração e apoio.

Aos PROFESSORES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA, PARASITOLOGIA E PATOLOGIA, nível mestrado, da Universidade Federal do Paraná, pelos ensinamentos e colaboração.

Aos PROFESSORES E MÉDICOS DO SERVIÇO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela colaboração.

Aos PROFESSORES E MÉDICOS DO SERVIÇO DE CIRURGIA GERAL do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela colaboração.

Aos PROFESSORES E MÉDICOS DO SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela colaboração.

Aos MÉDICOS RESIDENTES DO SERVIÇO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio.

Aos MÉDICOS RESIDENTES DO SERVIÇO DE CIRURGIA GERAL do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio.

Aos MÉDICOS RESIDENTES DO SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio.

Aos FUNCIONÁRIOS DO SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela colaboração.

À acadêmica do curso de Terapia Ocupacional JANAINA P.K. KOTINDA,
por seu empenho e valorosa colaboração.

À Prof.^a MÁRCIA OLANDOSKI,
pela análise estatística.

À Srta. ÁUREA MARIA COSTIN,
pela normalização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	viii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	2
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 ASPECTOS ANATÔMICOS	3
2.1.1 Macroscópicos	3
2.1.2 Histológicos	4
2.1.2.1 Mucosa	4
2.1.2.1.1 Arquitetura	4
2.1.2.1.2 Revestimento epitelial	4
2.1.2.1.3 Lâmina própria	6
2.1.2.2 Submucosa	7
2.1.2.3 Muscular própria, fáscia subserosa e serosa	8
2.2 CONSIDERAÇÕES GERAIS	8
2.2.1 Definições das Doenças.....	8
2.2.2 Definições Estatísticas.....	9
2.2.3 Epidemiologia	10
2.2.4 Patogênese	11
2.2.5 Aspectos Clínicos	12
2.2.6 Aspectos Macroscópicos.....	13
2.2.7 Aspectos Histopatológicos	14
2.3 AVALIAÇÃO E PADRONIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	18
3 MATERIAL E MÉTODO	29
3.1 CASUÍSTICA	29
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
3.3 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO	30
3.4 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	30
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
4 RESULTADOS	35
4.1 PACIENTES E EXAMES	35

4.2 DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS E INCONCLUSIVOS	36
4.3 DIAGNÓSTICOS CORRETOS E INCORRETOS	37
4.4 DIAGNÓSTICOS CORRETOS E INCORRETOS PARA CADA DOENÇA	37
4.5 ÍNDICES DE QUALIDADE	38
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS	48
APÊNDICES	52
1 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DAS BIÓPSIAS PELO DIAGNÓSTICO PADRONIZADO	53
2 DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS ORIGINAIS	54
3 DADOS DOS EXAMES ANALISADOS (43 EXAMES DE 37 PACIENTES)	57
4 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DOS EXAMES PELO MÉTODO DE TANAKA ET AL. (2000).....	59
ANEXO	60
ARTIGO PUBLICADO	61

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE RETOCOLITE ULCERATIVA NA FASE ATIVA	16
QUADRO 2 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE RETOCOLITE ULCERATIVA NA FASE DE RESOLUÇÃO	16
QUADRO 3 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE RETOCOLITE ULCERATIVA NA FASE DE REMISSÃO OU QUIESCENTE	17
QUADRO 4 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CROHN NA FASE ATIVA	17
QUADRO 5 - CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CROHN NA FASE DE REMISSÃO OU QUIESCENTE	18
QUADRO 6 - CRITÉRIOS SIMPLES PARA DISTINÇÃO ENTRE DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA E OUTRAS FORMAS DE COLITE E ENTRE DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA	24
QUADRO 7- EXEMPLO DE AVALIAÇÃO DE SEIS BIÓPSIAS SEGUNDO OS CRITÉRIOS PROPOSTOS POR TANAKA ET AL. (2000)	24
QUADRO 8 - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS ESTUDOS PUBLICADOS PARA DISTINÇÃO DE DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA (DII) DE NÃO-DII E RETOCOLITE ULCERATIVA DE DOENÇA DE CROHN	25

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - MUCOSA CÓLICA NORMAL	5
FIGURA 2 - MICROABSCESSO CRÍPTICO	15
FIGURA 3 - GRANULOMA EPITELIÓIDE	15
FIGURA 4 - METAPLASIA PILÓRICA	18
FIGURA 5 - H1: ATROFIA CRÍPTICA	31
FIGURA 6 - H2: DISTORÇÃO CRÍPTICA	31
FIGURA 7 - H3: PLASMOCITOSE BASAL	32
FIGURA 8 - H4: METAPLASIA DE CÉLULAS DE PANETH	32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DE IDADE DOS 37 PACIENTES	36
TABELA 2 -	DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS DOS EXAMES (n=43 EXAMES)	36
TABELA 3 -	DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS E INCONCLUSIVOS	36
TABELA 4 -	DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS CORRETOS E INCORRETOS	37
TABELA 5 -	COMPARAÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS ORIGINAIS E DIAGNÓSTICOS PADRONIZADOS DE REVISÃO EM RELAÇÃO AO PERCENTUAL DE CASOS COM DIAGNÓSTICO CORRETO DE RETOCOLITE ULCERATIVA E DE DOENÇA DE CROHN.....	38
TABELA 6	DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS OBTIDOS PELO DIAGNÓSTICO ORIGINAL EM RELAÇÃO AO PADRÃO OURO	38
TABELA 7-	DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS OBTIDOS PELO DIAGNÓSTICO PADRONIZADO DE REVISÃO EM RELAÇÃO AO PADRÃO OURO.....	39
TABELA 8 -	ÍNDICES DE QUALIDADE ESTIMADOS E OS RESPECTIVOS INTERVALOS DE 95% DE CONFIANÇA OBTIDOS COM O DIAGNÓSTICO ORIGINAL E COM O DIAGNÓSTICO PADRONIZADO DE REVISÃO	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BANPESQ	Sistema de banco de pesquisas
CD4	Conjuntos de diferenciação 4
CD8	Conjuntos de diferenciação 8
DC	Doença de Crohn
DII	Doença intestinal inflamatória
DO	Diagnóstico original
DPR	Diagnóstico Padronizado de Revisão pelo método de TANAKA et al. (2000)
E _{DC}	Escore da soma dos critérios para doença de Crohn
E _{DII}	Escore da soma dos critérios para doença intestinal inflamatória
Es	Especificidade
GE	Granuloma epitelióide
HE	Hematoxilina-eosina
IFN	Interferon
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IIMMN	Infiltrado inflamatório monomorfonuclear
IL 10	Interleucina 10
IL 2	interleucina 2
IL 4	Interleucina 4
IL 5	Interleucina 5
IL 6	Interleucina 6
NB	Número de biópsias
RC	Retocolite ulcerativa
Se	Sensibilidade
S _{DC}	Soma dos critérios para doença de Crohn
S _{DII}	Soma dos critérios para doença intestinal inflamatória
T	Linfócitos T
Th 1	Linfócito T CD4 inflamatório
Th 2	Linfócito T CD4 auxiliar

RESUMO

Duas são as formas de manifestação das doenças intestinais inflamatórias: doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RC) – ambas com evolução clínica e aspectos histopatológicos diferentes, causando, por vezes, significativa morbidade. Foram avaliadas 43 biópsias colonoscópicas múltiplas de 37 pacientes assim diagnosticados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de janeiro de 1999 a maio de 2004. O objetivo deste estudo foi escolher e aplicar método quantificado e padronizado de diagnóstico histopatológico e comparar os resultados e índices de qualidade dos diagnósticos originais com os obtidos em revisão padronizada. Foi escolhido o método de TANAKA et al. (2000) porque esses autores elaboraram um sistema objetivo, baseado em cálculos estatísticos, avaliaram o maior número de casos e, atingiram os melhores resultados. Houve leve predomínio do sexo feminino (56,76%), em relação ao masculino e a idade média dos pacientes no momento do diagnóstico foi de 26 anos. Os diagnósticos originais foram mais inconclusivos (23,3%) do que os padronizados (2,3%). A concordância com o padrão ouro (diagnóstico clínico, colonoscópico e radiológico) foi maior nos diagnósticos padronizados (95,3%) do que nos originais (74,4%), principalmente em relação à DC cujos percentuais foram de 92,3% e 46,1% respectivamente. Apenas os exames com diagnósticos conclusivos em cada método tiveram os índices de qualidade calculados. Para RC, ambos os métodos apresentaram sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%; já nos diagnósticos originais verificou-se especificidade de 85,7%, valor preditivo positivo de 96,3% e acurácia de 97,0%, e nos diagnósticos padronizados 92,3%, 96,7% e 97,6%, respectivamente. Para DC verificou-se especificidade e valor preditivo positivo de 100% nos dois métodos; nos diagnósticos originais sensibilidade de 85,7%, valor preditivo negativo de 96,3% e acurácia de 97%, e nos diagnósticos padronizados 92,3%, 96,7% e 97,6%, respectivamente. Desses resultados conclui-se que o diagnóstico padronizado de revisão apresenta não só maior percentual de diagnósticos corretos e conclusivos do que os apresentados no diagnóstico original, principalmente para DC; como também valores iguais ou maiores em alguns índices de qualidade nos exames conclusivos quando comparados os resultados desses dois métodos.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease comprises two major categories: Crohn's disease and Ulcerative colitis, each one being distinct both clinically and histologically and causing sometimes great morbidity. In order to get more insights about this topic, from 1999 to 2004, 43 multiple colonoscopic biopsies of 37 patients were analyzed, at Department of Pathology, Hospital de Clínicas, Curitiba, Brazil. The aim of this study was to choose and apply a quantified and standardized method of histopathological diagnosis to compare the results and the quality index of original diagnosis with revised standardized diagnosis. The TANAKA et al. (2000) method was selected because it is objective, based in statistical studies, tested in great number of cases, with better results. Small female preponderance (56.7%) was observed. Mean age at diagnosis was 26 years. The original diagnosis was more inconclusive (23.3%) than standardized (2.3%). The concordance with gold standard (clinical, colonoscopic and radiologic diagnosis) was grater in standardized diagnosis (95,3%) than in original (74.4%), mostly in Crohn's disease, with (92.3%) and (46.1%) respectively. The quality index was calculated in conclusive diagnosis of each method. For ulcerative colitis, both methods demonstrated sensibility and predictive negative value of 100% and the original diagnosis demonstrated specificity of 85,7%, predictive positive value of 96.3% and accuracy of 97.0%, the standardized diagnosis 92.3%, 96.7% and 97.6%, respectively. For Crohn's disease specificity and predictive positive value was 100% in two methods and the original diagnosis showed sensibility of 85.7%, predictive negative value of 96,3% and accuracy of 97%, while for the standardized diagnosis 92.3%, 96.7% and 97.6% respectively. These results are in agreement with previous reports and confirm that standardized diagnosis have larger percentage of correct and conclusive diagnosis than original diagnosis, mostly for Crohn's disease; some quality index, in conclusive diagnosis, equal or grater values were obtained in the standardized diagnosis than in original diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

Doença intestinal inflamatória (DII) é o termo genérico para um grupo específico de desordens inflamatórias crônicas de origem desconhecida que afetam o trato gastrointestinal, com surtos de agudização. A DII está possivelmente relacionada a fatores genéticos, a antígenos ainda desconhecidos presentes no lúmen intestinal, a regulação alterada da resposta imunológica ou, ainda, a alterações primariamente vasculares (GLICKMAN, 1998).

Por não apresentarem sinais patognomônicos específicos, o diagnóstico é feito por exclusão, ou melhor, pela correlação de sintomas clínicos com vários sinais detectados em exames endoscópicos, radiológicos e histopatológicos, que se somam para uma conclusão mais específica. O diagnóstico de DII deve ser investigado quando os doentes apresentam sintomas como diarreia persistente ou sanguinolenta, afecções perianais e dor abdominal (GLICKMAN, 1998).

A colonoscopia é fundamental para possibilitar o diagnóstico e avaliar a extensão, a gravidade e a distribuição da DII. Na colonoscopia são realizadas biópsias para estudo histopatológico. As informações obtidas na colonoscopia, associadas aos critérios histopatológicos, fornecem dados que permitem classificar a DII em um de seus dois subgrupos maiores: *retocolite ulcerativa* (RC) e *doença de Crohn* (DC). Embora a descrição da última por Crohn tenha sido feita a partir de lesões localizadas em segmentos do íleo, o mesmo processo pode afetar vários segmentos do tubo digestório, linfonodos e outros órgãos. A retocolite ulcerativa, por sua vez, começa no reto e pode estender-se para todo o intestino grosso (GLICKMAN, 1998).

São designados como *DII indeterminada* 10 a 20% dos casos cujo diagnóstico não pode ser definido como RC ou DC (FARMER et al., 2000). O diagnóstico específico é importante para avaliar a indicação de tratamento cirúrgico, bem como fazer acompanhamento em longo prazo, uma vez que na RC e na DC a conduta médica é distinta no que diz respeito à evolução da doença e à indicação de cirurgia. O risco de adenocarcinoma é maior em portadores de RC, principalmente quando a doença acomete todo o cólon e tem mais de 10 anos de evolução; nesses casos esse risco é 20-30 vezes maior do que na população em geral (EKBOM et al., 1990); já em pacientes com DC no cólon o risco de adenocarcinoma colorretal é 3-20 vezes maior do que na população em geral (KOTZE; PAROLIN; KOTZE, 2001).

O diagnóstico histopatológico é um elemento crucial para o manejo de casos suspeitos de DII (BENTLEY et al., 2002), e diferentes critérios têm sido propostos para interpretar as biópsias (TANAKA et al., 1999). Defini-los não é tarefa simples, porquanto ainda não são suficientemente conhecidos os traços distintivos dessas doenças, embora existam vários trabalhos de análise e seleção dos mais significativos (SCHMITZ-MOORMANN et al. 1988; THEODOSSI et al., 1994; SELDENRIJK et al. 1991; LE BERRE et al., 1995; DUNDAS; DUTTON; SKIPWORTH, 1997).

Essa mesma preocupação tem motivado debates sobre os critérios morfológicos que permitam caracterizar apropriadamente os achados nas biópsias no que toca à DII (BENTLEY et al., 2002).

1.1 OBJETIVOS

Definindo como padrão ouro para diagnóstico de DII a correlação dos dados clínicos, endoscópicos e/ou radiológicos, este estudo estabeleceu como objetivos comparar os diagnósticos histopatológicos originais com os obtidos em revisão padronizada em relação a:

- 1.1.1 - capacidade de conclusão e acerto diagnóstico;
- 1.1.2 - índices de qualidade para retocolite ulcerativa;
- 1.1.3 - índices de qualidade para doença de Crohn.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS ANATÔMICOS

2.1.1 Macroscópicos

O cólon – situado dentro da cavidade abdominal e revestido por peritônio, exceto na sua porção mais distal, o reto – começa na valva ileocecal e compreende o 1-1,5 m final do tubo gastrointestinal. A terminologia para as regiões do cólon corresponde à configuração e localização de cada uma: o ceco e o apêndice vermiforme ficam no quadrante inferior direito do abdome; o cólon ascendente estende-se até a flexura direita do cólon; o cólon transversal conecta a flexura direita do cólon com a flexura esquerda do cólon; o cólon descendente progride caudalmente para o quadrante inferior esquerdo; o cólon sigmóide, com formato em “S”, estende-se do cólon descendente para o reto, que forma os 8-15 cm de cólon extra-peritônio passando pela pelve e terminando no canal anal (LEVINE; HAGGITT, 1989).

O mesocólon e as fâscias fixam o cólon na parede abdominal posterior: a serosa e a subserosa envolvem externamente o cólon; abaixo delas passam três bandas longitudinais e distintas de músculo, formando as tênias mesocólica, omental e livre, no lado direito do cólon, que se tornam confluentes no lado esquerdo. As contrações e o comprimento relativo das camadas musculares próprias – longitudinal externa e circular interna – podem determinar as pregas semilunares e sáculos ao longo da víscera (LEVINE; HAGGITT, 1989).

O suprimento vascular do cólon deriva primariamente de ramos da artéria mesentérica superior (do ceco à flexura esquerda) e da mesentérica inferior (da flexura esquerda em diante). Uma parte do reto é suprida pelas artérias retais média e inferior, que são ramificações da artéria ilíaca interna. O sangue venoso deixa o cólon predominantemente por tributárias da veia porta, mas veias sistêmicas drenam porções do reto via plexo venoso retal. A drenagem linfática é feita por canais geralmente paralelos aos vasos sanguíneos. O cólon é innervado por ramos parassimpáticos do nervo vago e nervos esplâncnicos pélvicos e por nervos simpáticos dos gânglios mesentérico superior, mesentérico inferior e hipogástrico inferior (LEVINE; HAGGITT, 1989).

2.1.2 Histológicos

A parede cólica é composta por uma camada mucosa, separada da submucosa por delgada faixa de músculo liso, a muscular da mucosa. Em continuidade com a submucosa há uma túnica muscular com duas camadas, e mais externamente a subserosa e a túnica serosa (LEVINE; HAGGITT, 1989).

2.1.2.1 Mucosa

2.1.2.1.1 Arquitetura

A superfície da mucosa cólica revela pequenas aberturas de numerosas criptas. Cortes histológicos perpendiculares à superfície mostram aspecto semelhante ao de uma “fila de tubos de ensaio”, aparência criada pelo alinhamento paralelo das criptas (figura 1). Alguma variação no espaço entre as criptas e alterações discretas na configuração destas pode ocorrer em indivíduos normais, mas ramificações crípticas normalmente não ocorrem. A arquitetura críptica é mantida ao longo do cólon, exceto na presença de coleções linfóides, em zonas de transição da mucosa cólica com outros segmentos do tubo digestório e em invaginações que normalmente ocorrem ao longo do cólon. Cortes histológicos das invaginações inominadas revelam criptas ramificadas e conectadas entre si por uma luz em comum (LEVINE; HAGGITT, 1989).

2.1.2.1.2 Revestimento epitelial

O epitélio superficial da mucosa cólica é colunar simples ou cuboidal, composto por células absortivas e caliciformes. Ambas são polarizadas e se aderem ao complexo da membrana basal. As células absortivas, que são responsáveis pelo transporte de íons e água, apresentam luminalmente uma borda estriada apical chamada *cutícula*. O citoplasma dessas células é eosinofílico e não contém mucina. Seus núcleos são ovais, uniformes, basalmente orientados, com seu eixo paralelo ao eixo longo das células e nucléolo visível.

FIGURA 1 – MUCOSA CÓLICA NORMAL



FONTE: Serviço de Anatomia patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

NOTA: Mucosa cólica com criptas (■) tubulares, paralelas, retas e justapostas, próximas da muscular da mucosa (●). HE 40x.

As células caliciformes sintetizam, armazenam e secretam glicoproteínas. Seu citoplasma parece vazio nos cortes histológicos corados com hematoxilina-eosina (HE), mas em colorações especiais para mucina observa-se grande quantidade de material em seu interior. Os núcleos dessas células, orientados basalmente, indentados ou deformados pelos grânulos de muco, coram-se mais intensamente pela hematoxilina (o que torna o nucléolo inaparente). Linfócitos e ocasionais eosinófilos podem estar presentes no epitélio superficial, bem como ocasionais vacúolos apoptóticos contendo restos celulares. Podem ser observados até 15 linfócitos para cada 100 células epiteliais (TANAKA et. al. 1999).

Um fino complexo de membrana basal, composto por colágeno e outras proteínas, ancora as células epiteliais. É uma estrutura permeável à absorção ou excreção de íons, água e proteínas, bem como à passagem de leucócitos da lâmina própria para a camada epitelial. A espessura desse colágeno subepitelial varia de 3 a 6,6 μm (TALBOT; PRICE, 1987).

O epitélio críptico, simples e colunar, compreende uma população mais heterogênea de células do que a existente no epitélio superficial. Além das células absorptivas maduras e células caliciformes, há também células precursoras, imaturas e indiferenciadas, além de células endócrinas especializadas e células de Paneth nas criptas. As células endócrinas comumente apresentam polaridade oposta à da

maioria das células absortivas e caliciformes, com grânulos citoplasmáticos localizados abaixo do núcleo. As células de Paneth, cuja função é desconhecida, são secretoras, têm formato piramidal e mantêm a polaridade basal dos núcleos. Seus grânulos, eosinofílicos na coloração com HE e apicais ao núcleo, estão presentes normalmente apenas no ceco e no cólon direito; sua presença em outras regiões cólicas indica metaplasia, geralmente resultante de inflamação crônica (LEVINE; HAGGITT, 1989).

A renovação do epitélio cólico – que leva de 3 a 8 dias – resulta de importante função das células das criptas cólicas, que, devido a seu curto tempo de vida, são constantemente esfoliadas para a luz intestinal. A zona de proliferação na base das criptas é definida pela atividade proliferativa das células epiteliais precursoras que mantêm a capacidade de dividir-se. Essas células estão confinadas na metade basal das criptas, mas ocasionalmente podem ser encontradas próximo à superfície. O quarto luminal das criptas representa a zona de maturação, na qual a maioria das células perdem a capacidade de proliferação, mas continuam sua maturação até serem esfoliadas na superfície (LEVINE; HAGGITT, 1989).

2.1.2.1.3 Lâmina própria

A lâmina própria forma o estroma da mucosa e estende-se do complexo da membrana basal até a camada muscular da mucosa. Contém vários tipos de células, predominantemente no terço superficial, entremeadas por feixes colágenos frouxamente organizados. A maioria dessas células – entre as quais predominam os plasmócitos – é responsável pela defesa local contra os agentes nocivos do conteúdo intestinal. Produzem imunoglobulinas, principalmente IgA, e também sintetizam IgM, IgG e IgE. IgA e IgM podem transpor o epitélio intestinal atingindo a luz do cólon.

Linfócitos T estão presentes na lâmina própria, no epitélio superficial e na submucosa; já os linfócitos intra-epiteliais podem ser diferenciados dos núcleos das células absortivas e das células caliciformes por seu menor tamanho, cromatina densa e homogênea com estreita rima de citoplasma perinuclear. Os linfócitos da lâmina própria estão distribuídos difusamente ou organizados em folículos confinados nela e/ou na submucosa. Quando isso ocorre há descontinuidade da camada muscular da mucosa, aonde se agrupam células linfóides em arranjo folicular e são formadas estruturas denominadas complexos linfoglandulares. O epitélio sobre os

folículos difere no aspecto de suas células, que passam a ser cubóides, e no aumento da quantidade de linfócitos intra-epiteliais (LEVINE; HAGGITT, 1989).

As células mielóides, que normalmente residem na lâmina própria, incluem os eosinófilos e mastócitos. Os eosinófilos são bem menos numerosos do que os linfócitos, e os mastócitos mais raros. Os neutrófilos não são encontrados no epitélio superficial e críptico normal e são raros na lâmina própria. Os fibroblastos estão distribuídos na lâmina própria – ou ao redor das criptas ou junto ao complexo da membrana basal subepitelial –, onde produzem colágeno. Os macrófagos são importantes no processamento e na apresentação de material antigênico para outras células imunológicas; pigmentos podem ser encontrados no seu interior, relacionados à fagocitose de substâncias como hemossiderina, metabólitos de medicamentos laxantes ou muco das células caliciformes. Em pequena quantidade podem ser encontrados em mucosa normal, porém em número aumentado podem ser indicativos de doença metabólica de acúmulo ou de infecção (LEVINE; HAGGITT, 1989).

Na lâmina própria há apenas capilares sangüíneos com paredes finas, em cuja luz existem eritrócitos e neutrófilos. Os vasos linfáticos estão limitados à região da base das criptas, logo acima da camada *muscular da mucosa* – uma fina camada muscular que separa a mucosa da submucosa. Alguns miócitos estendem-se para cima dessa camada, na lâmina própria. A muscular da mucosa é normalmente atravessada por complexos linfoglandulares, vasos e nervos (LEVINE; HAGGITT, 1989).

2.1.2.2 Submucosa

Os mesmos constituintes celulares e estruturais da lâmina própria apresentam-se de forma semelhante na submucosa; no entanto estruturas como as células adiposas só são encontradas na submucosa.

Os plexos nervosos submucosos podem ser identificados por meio das suas células ganglionares; já suas fibras nervosas necessitam de coloração especial para identificação.

Na submucosa podem ser encontradas estruturas vasculares, como arteríolas, vênulas e linfáticos, cuja diferenciação pode necessitar de métodos especiais de imunoistoquímica ou microscopia eletrônica (LEVINE; HAGGITT, 1989).

2.1.2.3 Muscular própria, fáscia subserosa e serosa

As camadas musculares do cólon incluem a camada circular interna e a longitudinal externa, além do tecido neural do plexo mioentérico entre elas. A camada muscular é perfurada por vasos sangüíneos e linfáticos; externamente é envolvida por uma zona subserosa e recoberta pela camada serosa de células mesoteliais. A zona subserosa é constituída por uma camada de tecido conjuntivo (LEVINE; HAGGITT, 1989).

2.2 CONSIDERAÇÕES GERAIS

2.2.1 Definições das Doenças

Neste trabalho optou-se pelo uso de denominações específicas das doenças analisadas, como definidas abaixo:

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA: Representa um grupo de doenças inflamatórias em que a interação de fatores genéticos, ambientais e microbiológicos possivelmente leva a uma ativação do sistema imune e não imune do intestino com a produção de múltiplas substâncias (anticorpos, citoquinas, fatores de crescimento, neuropeptídios, enzimas proteolíticas e eicosanóides, metabólitos reativos do oxigênio e nitrogênio) que iniciariam e manteriam a lesão inflamatória tecidual (FIOCCHI, 1998).

DOENÇA DE CROHN: De caráter recorrente, compreende uma variedade de aspectos clínicos e patológicos que se manifestam por inflamação focal, transmural e, ocasionalmente, granulomatosa, afetando o trato gastrointestinal, com potencial para complicações sistêmicas e extra-intestinais. Embora possa atingir qualquer segmento, o íleo terminal e o cólon são os mais comumente comprometidos. É também denominada *enterite regional* ou *colite granulomatosa* (KOTZE; PAROLIN; KOTZE, 2001).

RETOCOLITE ULCERATIVA: Doença inflamatória de etiologia desconhecida, provavelmente multifatorial, que acomete preferencialmente a mucosa do reto e do cólon esquerdo, mas eventualmente todo o cólon. Trata-se de doença crônica com surtos de remissão e exacerbação, caracterizada por diarreia e perda de sangue por via retal. Além das manifestações intestinais, pode ser acompanhada de manifestações sistêmicas (FREITAS; TACLA, 2001).

2.2.2 Definições Estatísticas

TESTE BINOMIAL: Usado na estatística para analisar as probabilidades das variáveis respostas (variáveis dependentes) categóricas (discretas ou qualitativas) dicotômicas, ou seja, que apresentam duas possibilidades de resposta (GIOLO, 2004).

ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA, REGRESSÃO LOGÍSTICA E ANÁLISE DISCRIMINANTE: São técnicas estatísticas que visam caracterizar a relação entre variáveis tomando uma variável que se quer prever (variável resposta ou dependente) e observando a sua variação em função de uma ou mais variáveis explicativas ou independentes, para prever e explicar a variável dependente. São modelos de análise estatística usados para responder a questões sobre associação de variáveis e cujo objetivo é descrever a natureza e os padrões dessa associação (GIOLO, 2004).

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE: São medidas usadas quando se deseja determinar a eficácia de um exame realizado para detectar a presença, ou não, de determinada doença ou outro evento qualquer. São também usadas para testar um novo exame, alternativo ao já existente. O desejado de um exame é que ele tenha, simultaneamente, alta sensibilidade e alta especificidade (GIOLO, 2004).

Sensibilidade é definida como a proporção de resultados positivos que um exame diagnóstica quando realizado em sujeitos comprovadamente portadores de determinada doença, ou seja, é a proporção de verdadeiros positivos (GIOLO, 2004).

Especificidade, por outro lado, é definida como a proporção de resultados negativos que um exame diagnóstica quando realizado em sujeitos comprovadamente isentos de determinada doença, ou seja, é a proporção de verdadeiros negativos (GIOLO, 2004).

ACURÁCIA: Avalia a precisão do diagnóstico. É a proporção de acerto na definição da presença ou ausência de determinada doença, ou seja, é o poder preditivo do exame ou taxa bruta de concordância (GIOLO, 2004).

Valor preditivo positivo é a probabilidade de o paciente ter a doença que no exame foi diagnosticada (GIOLO, 2004).

Valor preditivo negativo é a probabilidade de o paciente não ter a doença que no exame não foi diagnosticada (GIOLO, 2004).

PADRÃO OURO: É o melhor exame para diagnosticar uma doença (GIOLO, 2004).

COEFICIENTE DE KAPPA: É usado para avaliar a existência de concordância entre observadores. Em muitos casos, diferentes observadores, ou um mesmo observador em diferentes tempos, podem chegar a diferentes conclusões (diagnósticos). O coeficiente de Kappa igual a 1 significa concordância perfeita entre os observadores; $<0,4$ significa concordância fraca; entre 0,4 e 0,8, concordância moderada e $>0,8$ concordância forte (GIOLO, 2004).

COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON: É uma unidade de medida numérica – cujos valores podem variar de -1 a $+1$ – com a qual se avalia a intensidade de associação existente entre duas variáveis quantitativas. Valores negativos indicam correlação inversa, e valores positivos correlação direta, isto é, variam no mesmo sentido (CALLEGARI-JACQUES, 2003).

COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO PARA POSTOS DE SPEARMAN: Analisa variáveis quantitativas medidas em escala ordinal, para que os valores possam ser ordenados. O coeficiente varia entre -1 (correlação perfeita negativa) e $+1$ (correlação perfeita positiva), passando pelo valor 0 (ausência de correlação). Pode ser usado em situações que não satisfazem às exigências do coeficiente de Pearson (CALLEGARI-JACQUES, 2003).

2.2.3 Epidemiologia

A prevalência e a incidência da DII variam amplamente e dependem de múltiplos fatores, incluindo etnia e localização geográfica. A prevalência de DII nos Estados Unidos da América do Norte é de aproximadamente 100 casos por 100 000 habitantes, com 10 000 casos novos diagnosticados anualmente (GLICK MAN, 1998). A prevalência para RC é de 70 a 150 por 100 000 enquanto que para DC é de 20 a 40 por 100 000 (KANDICE, 2002).

RC e DC parecem incidir igualmente em homens e mulheres, com distribuição bimodal típica: entre 15 e 25 ou entre 55 e 65 anos de idade (KANDICE, 2002).

2.2.4 Patogênese

A etiologia exata da DII é desconhecida, mas há várias propostas de explicação focando a atenção em três teorias primárias: 1. suscetibilidade genética; 2. agentes infecciosos aliados a desencadeantes ambientais e 3. distúrbios da regulação imune (SARTOR, 1997). Todas as teorias estão implicadas e nenhum fator isolado é causal (KANDICE, 2002).

SUSCETIBILIDADE GENÉTICA. A recente identificação do primeiro gene para DC (gene Nod-2) abriu nova era no estudo da suscetibilidade genética em DC (OGURA et al., 2001). O gene Nod-2 mutado, que ocorre duas vezes mais frequentemente em pacientes com DC do que na população em geral, pode levar a uma resposta imune exagerada a um microorganismo e desencadear um processo inflamatório anômalo (KANDICE, 2002).

De acordo com LINDBERG et al. (1992), na DC há incidência familiar aumentada e concordância entre gêmeos monozigóticos, o que sugere predisposição genética.

FREITAS e TACLA (2001) relatam que na RC há ocorrência entre gêmeos monozigóticos, história familiar aumentada e maior incidência de DC na mesma família, com prevalência 30 vezes maior entre irmãos de doentes do que na população em geral.

AGENTES INFECCIOSOS ALIADOS A DESENCADEANTES AMBIENTAIS. Microorganismos têm sido pesquisados, incluindo vírus, fungos, clamídias, bactérias atípicas e micobactérias (CHIODINI, 1989). Por outro lado, muitas doenças infecciosas podem ser confundidas com DII. Esses agentes incluem numerosos patógenos, como paramixovírus, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, entre outros. Adicionalmente fatores desencadeantes, como estresse, tabagismo, dieta e uso de antiinflamatórios não esteróides, têm sido implicados. Esses agentes infecciosos ou ambientais cruzam a barreira intestinal e desencadeiam uma seqüência de eventos que resultam em inflamação (KANDICE, 2002).

DISTÚRBIOS DA REGULAÇÃO IMUNE. A idéia de participação de mecanismos imunes é baseada nas manifestações sistêmicas que podem acompanhar essas doenças e na resposta terapêutica a agentes imunossupressores. Estudos sugerem que a DII pode resultar de distúrbio da regulação imune em resposta a antígenos

comumente presentes na luz intestinal. Em pessoa normal parece haver um balanço entre os mediadores da inflamação (citocinas pró- e antiinflamatórias). Na DII, a tolerância imunológica à flora endógena pode ser aberrante e resultar em desequilíbrio entre citocinas pró- e antiinflamatórias. Conseqüentemente uma resposta imune inapropriada pode ocorrer e estimular inflamação crônica (KANDICE, 2002). Trabalhos tentando evidenciar anticorpos humorais e imunidade celular não têm conseguido revelar alterações imunes específicas para RC ou DC (MACDERMOTT et al., 1988).

De acordo com KOTZE, PAROLIN e KOTZE (2001), sob condições fisiológicas os enterócitos ativam seletivamente células T CD8+ supressoras não-específicas na resposta à inflamação. Os enterócitos, nos pacientes com DII, estimulam seletivamente o desenvolvimento de células T auxiliaoras CD4+. Há dois tipos básicos de resposta: Th1, que ativa interleucina IL-2 e interferon gama (IFN-gamma) e resulta em hipersensibilidade tardia e imunidade celular; e Th2, que ativa IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 e resulta em resposta por anticorpos e imunidade humoral. Normalmente há reciprocidade entre as duas: se a Th1 é estimulada, a Th2 é inibida. Na DII, todavia, a inibição recíproca está diminuída e o tipo de resposta imune também está sob regulação genética: na DC há resposta Th1 exagerada, e na RC, Th2.

Além desses fatores, aspectos psicológicos associando, em alguns casos, crises emocionais com início de surtos das doenças têm demonstrado a co-participação de tais eventos em pacientes com DII (GLICKMAN , 1998).

2.2.5 Aspectos Clínicos

RC e DC são entidades distintas. Embora o diagnóstico se baseie em características de apresentação clínica, endoscópica e histopatológica, a distinção entre RC e DC pode ser muito difícil, e até mesmo impossível em 10% a 20% dos pacientes (STENSON, 1995).

RC é caracterizada por inflamação crônica superficial apenas do cólon, não comprometendo o intestino delgado. Tipicamente as lesões começam no reto e se estendem proximalmente em um padrão contínuo e confluyente. Os locais mais comumente afetados são o reto e o cólon sigmóide em 30% dos casos; o reto, o cólon sigmóide e o cólon descendente, em 40%; e todo o cólon, em 30% (STENSON, 1995).

O grau de atividade inflamatória é altamente variável, desde leve, com longos períodos de remissão, até severo. O sangramento retal é o sintoma de apresentação

mais comum; outros sintomas incluem a eliminação de descargas mucopurulentas pelo reto, urgência fecal, tenesmo e cólicas abdominais (ROSE, 1998).

DC é caracterizada por inflamação transmural de todas as camadas do intestino e qualquer parte do trato gastrointestinal. O intestino delgado é afetado em 30% dos casos (principalmente no íleo terminal), o íleo e o cólon em 40%, o cólon em 25% e o estômago/duodeno em 5%. A apresentação clínica da DC varia amplamente e o grau de atividade inflamatória varia na intensidade. Dor abdominal, especialmente no quadrante inferior direito, é comum na doença de íleo terminal e pode ser confundida com apendicite; diarreia pode estar presente e é frequentemente não sanguinolenta se o cólon distal não está afetado; perda de peso e febre são comuns, e ocasionalmente uma alça de intestino delgado inflamada é palpável no exame físico (KANDICE, 2002).

2.2.6 Aspectos Macroscópicos

Na RC em fase ativa encontra-se a mucosa cólica com ulcerações, hiperemia e comumente hemorragia. Esses aspectos são caracteristicamente uniformes e contínuos, sem áreas de mucosa normal de permeio. O reto é afetado em cerca de 95% dos casos e a inflamação se estende proximalmente de forma contínua, por extensão variável. Quando todo o cólon é atingido pode haver comprometimento de poucos centímetros do íleo terminal, denominado *ileíte de refluxo*, o que entretanto não acarreta espessamento ou estenose, que são características da DC. O megacólon tóxico é uma apresentação severa e aguda da RC, na qual a parede intestinal pode tornar-se extremamente fina e desnuda da camada mucosa, com inflamação se estendendo até a camada serosa, levando a dilatação do cólon e subsequente perfuração (GLICKMAN, 1998).

Com agudização recorrente da inflamação podem surgir características macroscópicas de cronicidade. Fibrose e retração longitudinal resultam em encurtamento do cólon e as saculações são perdidas retificando seus contornos. Focos de mucosa regenerativa e inflamada circundados por áreas ulceradas, apresentando aspecto polipóide e fazendo protrusão para a luz intestinal são denominados *pseudopólipos inflamatórios* (GLICKMAN, 1998).

A DC, em contraste com a RC, é caracterizada por inflamação crônica em todas as camadas da parede intestinal, no mesentério e nos linfonodos regionais,

tanto nos segmentos do intestino delgado, quanto nos segmentos cólicos. Embora pouco definidas as alterações iniciais macroscópicas, o íleo terminal apresenta-se hiperemiado, edemaciado, com mesentério e linfonodos mesentéricos correspondentes avermelhados e tumefeitos. Alguns pacientes, após essa apresentação inicial, recuperam-se completamente; outros desenvolvem subseqüentemente a típica *enterite regional*, com aparência macroscópica característica: o intestino fica espessado e endurecido, com estreitamento da luz intestinal. Essa estenose característica pode ocorrer em qualquer porção do intestino e causar obstrução intestinal. Há espessamento do mesentério e o aspecto da mucosa pode ser bem variado, em contraste com o aspecto uniforme da mucosa na RC. Em casos mais avançados, a mucosa tem aspecto nodular, descrito como “pedra de calçamento”. Essa aparência é resultado do espessamento da camada submucosa, aliado a ulcerações da camada mucosa, freqüentemente lineares ao longo do eixo axial do intestino. Em cerca de metade dos casos de cólon afetado por DC o reto é poupado, em contraste com o que ocorre na RC. O comprometimento transmural na DC pode provocar abertura de fístulas, abscessos e fissuras devido à inflamação da camada serosa das alças justapostas, que leva a deposição de fibrina, torna a superfície mesentérica das alças intestinais inflamadas aderentes entre si e entre as demais vísceras abdominais, facilitando a formação de trajetos fistulosos e aderências fibrosas entre as vísceras (GLICKMAN, 1998).

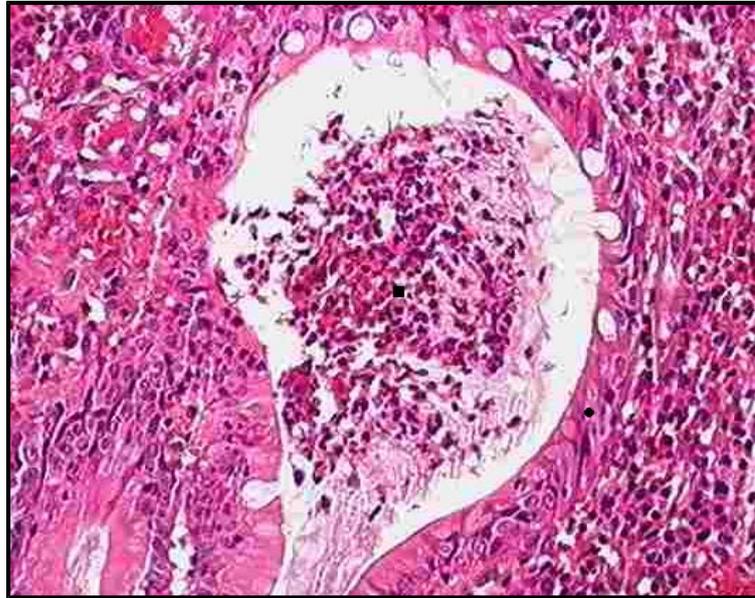
2.2.7 Aspectos Histopatológicos

Na RC há inflamação das camadas mucosa e submucosa com exuberante exsudato neutrofílico, dano epitelial e perda das células superficiais, do que resultam múltiplas ulcerações. As criptas são destruídas pelos microabscessos que nelas se formam com o exsudato neutrofílico. Esse exsudato, além de edema, provoca também a perda do epitélio críptico e de células mucossecretoras (figura 2). Ciclos repetitivos de inflamação podem levar a discreta fibrose da submucosa. Alterações regenerativas são evidenciadas por criptas com arquitetura irregular, por vezes bifurcadas na sua base (GLICKMAN, 1998).

Na DC o aspecto mais característico é a inflamação crônica de todas as camadas intestinais e a distribuição descontínua da inflamação, separada por áreas preservadas (GLICKMAN et al., 1998). Os granulomas epitelióides (figura 3) são

detectados em 25 a 80% dos casos (KOTZE; PAROLIN; KOTZE et al., 2001). Há espessamento da parede intestinal e ulcerações lineares profundas, com inflamação aguda associada (GLICKMAN et al., 1998).

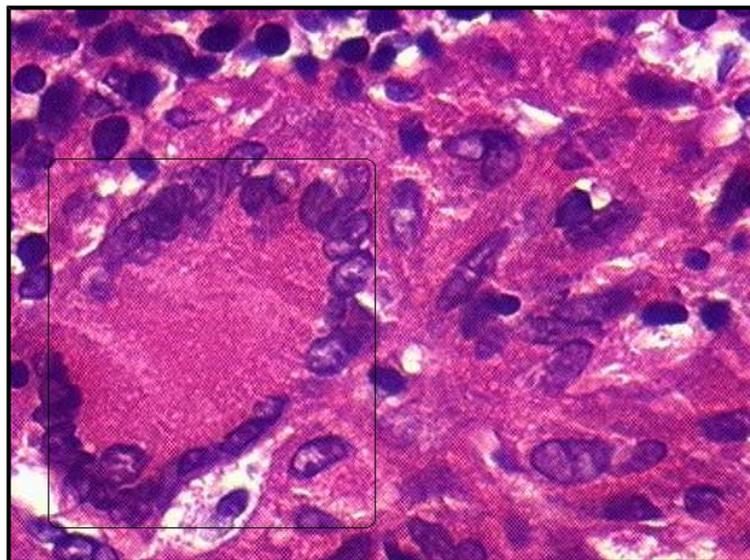
FIGURA 2 – MICROABSCESSO CRÍPTICO



FONTE: Serviço de Anatomia patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

NOTA: Mucosa cólica com crípta irregular, dilatada, contendo neutrófilos (■). Há diminuição das células mucossecretoras no epitélio que reveste a crípta (●). HE 100x.

FIGURA 3 – GRANULOMA EPITELIÓIDE



FONTE: Serviço de Anatomia patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

NOTA: Agregado de histiócitos epitelióides com célula gigante (retângulo). HE 400x.

Livros especializados de patologia gastrointestinal trazem critérios variados para o diagnóstico histopatológico das DII e seus subgrupos RC e DC. No presente trabalho foram revisadas e comparadas quatro importantes obras – de TALBOT e PRICE (1987), MORSON et al. (1990), OWEN e KELLY (1994) e EMORY et al. (2000) – com o objetivo de agrupar suas semelhanças segundo os critérios ali estabelecidos. O resumo dessa comparação para RC está nos quadros 1, 2 e 3 e para DC nos quadros 4 e 5, subdivididos de acordo com a classificação proposta pelos autores para as fases das doenças.

QUADRO 1 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE RETOCOLITE ULCERATIVA NA FASE ATIVA

CRITÉRIOS CITADOS	TALBOT E PRICE (1987)	MORSON ET AL. (1990)	OWEN ET AL. (1994)	EMORY ET AL. (2000)
Redução de células caliciformes	Sim	Sim	Sim	Não
Epitélio regenerativo	Sim	Sim	Sim	Não
Congestão vascular	Não	Sim	Sim	Não
Mitoses aumentadas	Sim	Não	Não	Não
Infiltrado difuso	Sim	Sim	Sim	Sim
Plasmocitose basal	Não	Não	Sim	Sim
Infiltrado misto	Sim	Não	Não	Não
Ulceração	Não	Sim	Não	Não
Infiltrado limitado à mucosa ^(*)	Sim	Sim	Não	Não
Abscessos crípticos freqüentes	Sim	Sim	Sim	Sim
Criptas irregulares	Sim	Não	Sim	Não
Exsudato maior na luz críptica do que no epitélio	Não	Sim	Não	Não
Criptas curtas	Sim	Não	Sim	Não
Pólipos inflamatórios	Não	Sim	Não	Não
Superfície viliforme	Sim	Sim	Sim	Não
Espessamento da mucosa	Sim	Sim	Não	Não

(*) Exceto na colite fulminante: inflamação transmural.

QUADRO 2 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE RETOCOLITE ULCERATIVA NA FASE DE RESOLUÇÃO

CRITÉRIOS CITADOS	TALBOT E PRICE (1987)	MORSON ET AL., (1990)	OWEN ET AL., (1994)	EMORY ET AL. (2000)
Muco preservado	Sim	Sim	Não	Não
Criptas irregulares	Sim	Sim	Não	Não
Epitélio mantido	Sim	Não	Não	Não
Células caliciformes aumentadas	Não	Sim	Não	Não
Perda de criptas	Sim	Não	Não	Não
Redução da congestão	Não	Sim	Não	Não
Infiltrado focal	Sim	Sim	Não	Não
Abscessos crípticos raros	Sim	Sim	Não	Não

QUADRO 3 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE RETOCOLITE ULCERATIVA NA FASE DE REMISSÃO OU QUIESCENTE

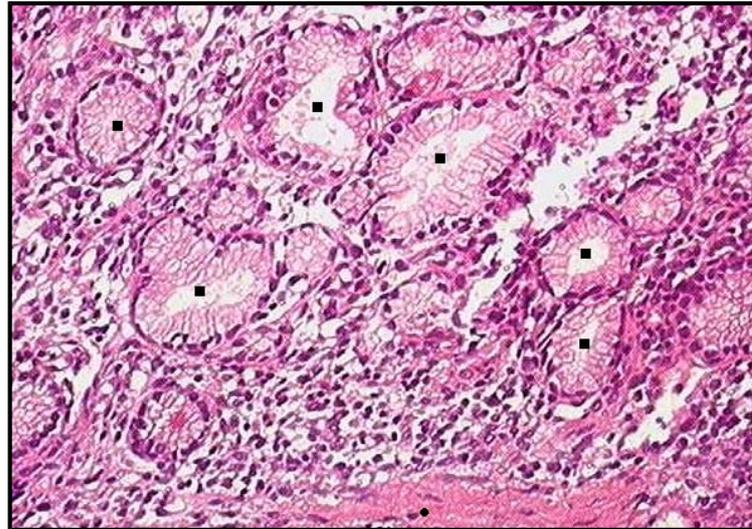
CRITÉRIOS CITADOS	TALBOT E PRICE (1987)	MORSON ET AL., (1990)	OWEN ET AL., (1994)	EMORY ET AL. (2000)
Superfície viliforme	Não	Não	Sim	Não
Muco preservado	Sim	Não	Não	Não
Criptas irregulares	Sim	Não	Sim	Sim
Epitélio mantido	Sim	Não	Não	Não
Atrofia críptica	Sim	Sim	Sim	Não
Metaplasia de Paneth	Sim	Sim	Sim	Sim
Ausência de neutrófilos	Sim	Não	Não	Não
Inflamação mínima ou ausente	Não	Não	Sim	Não
Edema	Sim	Sim	Não	Sim
Espessamento da muscular da mucosa	Não	Sim	Sim	Não
Ausência de fibrose	Sim	Não	Não	Não

QUADRO 4 - CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CROHN NA FASE ATIVA

CRITÉRIOS CITADOS	TALBOT E PRICE (1987)	MORSON ET AL. (1990)	OWEN ET AL. (1994)	EMORY ET AL. (2000)
Pouca Redução do muco	Sim	Sim	Não	Sim
Pouco Epitélio regenerativo	Sim	Sim	Não	Sim
Poupa o reto	Não	Não	Não	Sim
Criptas irregulares, reduzidas em número nas ulcerações	Não	Não	Sim	Não
Aumento na relação entre células Superficiais / crípticas	Sim	Não	Não	Não
Infiltrado multifocal	Sim	Sim	Sim	Sim
Fissuras	Não	Sim	Sim	Sim
Infiltrado até a submucosa com agregados nas bases crípticas sem formar folículos	Sim	Não	Sim	Não
Infiltrado transmural	Não	Sim	Não	Não
Infiltrado com poucos neutrófilos	Sim	Não	Não	Não
Abscessos crípticos infreqüentes	Sim	Sim	Sim	Sim
Linfangite crônica, linfangiectasia e edema	Não	Sim	Sim	Não
Criptas irregulares só nas ulcerações	Sim	Não	Não	Não
Granuloma epitelióide	Sim	Sim	Sim	Sim
Hiperplasia neuromatosa	Não	Sim	Sim	Não
Metaplasia pilórica (*)	Não	Sim	Sim	Não
Arterite degenerativa com redução da luz vascular	Não	Sim	Não	Não
Periarterite granulomatosa ou aguda com necrose	Não	Sim	Não	Não
Muscularização e fibrose da submucosa	Não	Sim	Sim	Não
Espessamento da parede das veias	Não	Sim	Não	Não
Deposição de hemossiderina	Não	Não	Sim	Não

(*) Ver figura 4.

FIGURA 4 – METAPLASIA PILÓRICA



FONTE: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná
 NOTA: Mucosa cólica com atrofia e substituição das críptas por glândulas pilóricas (■) que se distanciam da camada muscular da mucosa (●). HE 100x.

QUADRO 5 - CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CROHN NA FASE DE REMISSÃO OU QUIESCENTE

CRITÉRIOS CITADOS	TALBOT E PRICE (1987)	MORSON ET AL. (1990)	OWEN ET AL. (1994)	EMORY ET AL. (2000)
Atrofia focal da mucosa	Não	Sim	Não	Não
Fibrose da muscular da mucosa	Não	Sim	Não	Não
Hiperplasia neuronal	Não	Sim	Não	Não
Alterações vasculares	Não	Sim	Não	Não
Muscularização e fibrose da submucosa	Não	Sim	Não	Não

2.3 AVALIAÇÃO E PADRONIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

A padronização do exame histopatológico das biópsias endoscópicas de pacientes com DII tem sido o objetivo perseguido por vários autores, cujos estudos entretanto carecem de referencial comum, pois foram realizados com séries heterogêneas e, portanto, com grupos e parâmetros diversos. Desses trabalhos publicados são relacionados a seguir os principais, destacando de cada um os aspectos de maior interesse.

SCHMITZ-MOORMANN e HIMMELMANN (1988) estudaram 200 biópsias retais divididas em três grupos: 63 controles normais, 65 pacientes com DC e 72 com RC. Compararam os resultados do diagnóstico histopatológico subjetivo com o morfométrico associado a análise discriminativa multivariada.

O diagnóstico subjetivo baseou-se em cinco critérios convencionais: 1) *tipo de infiltrado inflamatório*, 2) *densidade do infiltrado inflamatório*, 3) *abscessos crípticos*, 4) *úlceras e/ou erosões*, 5) *microgranulomas e/ou granulomas epitelióides*.

A análise morfométrica avaliou 16 variáveis: 1) *distância críptica*, 2) *diâmetro críptico*, 3) *altura do epitélio críptico*, 4) *conteúdo de muco das células caliciformes*, 5) *hiperemia*, 6) *quantidade de estroma*, 7) *células caliciformes*, 8) *celularidade do estroma*, 9) *linfócitos*, 10) *plasmócitos*, 11) *células monomorfonucleares*, 12) *neutrófilos*, 13) *eosinófilos*, 14) *deformidade das criptas*, 15) *edema*, 16) *fibrose*. Esses critérios foram mensurados por medidas lineares, percentuais, graduações ou contagem por campo, dependendo das características de cada um.

A avaliação subjetiva acertou o diagnóstico em 57% dos casos e a morfométrica em 75%. Por meio de análise estatística, o estudo identificou, entre os 16 critérios morfométricos, três variáveis histológicas mais efetivas na diferenciação de RC e DC: 1) *deformação das criptas*, 2) *fibrose do estroma* e 3) *número de eosinófilos*. Mesmo reconhecendo que a avaliação morfométrica não tem aplicação na prática diária, os autores comentam que a morfometria pode auxiliar na identificação dos critérios histopatológicos mais discriminativos.

THEODOSSI et al. (1994) realizaram um estudo retrospectivo de 76 casos: 34 pacientes com RC, 24 com DC e 18 controles normais (alterações funcionais). Dez observadores avaliaram 41 critérios histopatológicos por meio de duas análises de regressão múltipla. Essa análise forneceu valores numéricos para diferenciação entre DII e não-DII e entre RC e DC. Foram dez os critérios considerados mais discriminativos: 1) *infiltração neutrofílica*, 2) *granulomas epitelióides*, 3) *anormalidades na arquitetura críptica*, 4) *depleção de mucina*, 5) *eosinófilos*, 6) *metaplasia de células de Paneth*, 7) *inflamação difusa*, 8) *configuração vilosa da mucosa*, 9) *dilatação críptica* e 10) *inflamação focal*. O acerto diagnóstico obtido por este método foi de 73% dos casos.

SELDERIJK et al. (1991) fizeram um estudo prospectivo cego com 61 casos: 24 pacientes com RC, 21 com DC e 16 controles (7 normais e 9 com doença diverticular). Mediante a determinação do índice de Kappa, selecionaram, dentre 41 critérios histopatológicos avaliados, os 16 mais reproduzíveis na distinção entre DII e não-DII e entre RC e DC. Esses 16 critérios, por sua vez, foram submetidos a

análise estatística univariada e multivariada, para determinar qual a combinação de achados histopatológicos mais discriminativa na diferenciação entre DII e não-DII.

A análise univariada determinou os seis critérios mais discriminativos: 1) *neutrófilos no epitélio superficial*, 2) *arquitetura críptica normal*, 3) *ramificações crípticas*, 4) *aumento dos linfócitos e plasmócitos*, 5) *infiltrado inflamatório crônico entre a base das criptas e a muscular da mucosa* e 6) *neutrófilos no epitélio críptico*.

A análise multivariada selecionou a combinação de três achados que permitem essa diferenciação: 1) *presença ou ausência de aumento nos linfócitos e plasmócitos*, 2) *presença ou ausência de ramificação críptica* e 3) *neutrófilos no epitélio críptico*. Esses três critérios permitiram correta classificação dos pacientes DII e não-DII, com acerto diagnóstico em 89% dos casos.

A análise discriminativa linear foi usada para definir três critérios que classificam as DIIs em RC e DC: 1) *ausência ou presença de histiócitos no infiltrado inflamatório*, 2) *aspecto da superfície mucosa (normal, irregular ou viloso)* e 3) *granulomas epitelióides*. Com esses critérios o acerto diagnóstico na distinção de RC e DC foi de 72% dos casos.

DUNDAS, DUTTON e SKIPWORTH (1997) avaliaram prospectivamente 115 biópsias retais: 84 de pacientes com DII e 31 de pacientes com outras colites. O objetivo do estudo foi observar o valor preditivo positivo e a correlação discriminativa de cada critério histopatológico para diferenciação de DII e outras colites.

Os autores usaram sete critérios, seis do trabalho de SURAWICZ et al. (1994): 1) *arquitetura críptica distorcida*, 2) *aumento de linfócitos e plasmócitos*, 3) *arquitetura mucosa vilosa*, 4) *granuloma*, 5) *agregados linfóides basais*, 6) *células gigantes basais*. Além desses, foi acrescentado: 7) *metaplasia de células de Paneth*. A presença de qualquer desses critérios foi indicativa de DII, mas para identificar os mais discriminativos foi desenvolvido um modelo de regressão logística e calculado o valor preditivo positivo de cada um.

Oito meses depois da primeira avaliação, foram reavaliados os dados clínicos e laboratoriais, que resultaram no diagnóstico final. O diagnóstico histopatológico inicial quando comparado com o diagnóstico clínico final (padrão ouro) acertou em 94% dos casos.

LE BERRE et al. (1995) fizeram um estudo retrospectivo duplo cego de 125 casos: 41 de colites (13 autolimitadas e 28 isquêmicas) e 84 de DII (42 com DC e 42

com RC). Foram avaliados 33 critérios histopatológicos por dois patologistas com interesse em patologia gastrointestinal. A concordância interobservadores foi determinada pelo índice de Kappa e os critérios reproduzíveis foram submetidos a análises univariada e multivariada.

A análise univariada determinou onze critérios para diferenciar DII de não-DII: 1) *arquitetura críptica distorcida*, 2) *infiltrado de células linfoplasmocitárias*, 3) *excesso de leucócitos polimorfonucleares*, 4) *criptite por polimorfonucleares*, 5) *abscessos crípticos*, 6) *agregados linfóides basais*, 7) *ulceração ou erosão*, 8) *superfície irregular ou vilosa*, 9) *excesso de histiócitos*, 10) *excesso de mastócitos* e 11) *microgranulomas*.

Nove critérios foram selecionados pela análise multivariada para diferenciação de RC de DC: 1) *configuração da superfície*, 2) *atrofia críptica*, 3) *conteúdo mucoso*, 4) *abscesso críptico*, 5) *granulomas epitelióides*, 6) *microgranulomas*, 7) *células gigantes isoladas*, 8) *excesso de polimorfonucleares* e 9) *criptite por polimorfonucleares*. Com base em análise multivariada, 90% dos pacientes com DC e 71% dos pacientes com RC foram corretamente classificados pelo diagnóstico histopatológico. A DC foi fortemente definida pela presença de granulomas epitelióides, microgranulomas e células gigantes isoladas; e a RC foi mais bem definida pela superfície vilosa, diminuição do muco e atrofia críptica.

TANAKA et al. (1999) fizeram um estudo baseado na teoria de que critérios histopatológicos específicos aliados à distribuição das lesões no cólon podem proporcionar a discriminação das DII *versus* não-DII e RC *versus* DC. Avaliaram 431 casos e usaram 70 critérios histopatológicos associados à distribuição das lesões ao longo do cólon. A partir da avaliação estatística dos critérios histopatológicos por análise de regressão múltipla logística desenvolveram duas equações: probabilidade DII e probabilidade de DC. A variação interobservadores dos achados histopatológicos foi testada pela determinação do índice de Kappa.

Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: colite ativa no momento da biópsia, diagnóstico clínico estabelecido com pelo menos 12 meses de seguimento para não-DII e 24 meses para DII, pelo menos três biópsias da mucosa inflamada para não-DII e cinco – incluindo biópsia retal – para os casos de DII. Foram excluídos: tuberculose, doença de Behcet e úlceras relacionadas com o uso de antiinflamatórios não esteróides (porque são indistinguíveis de DC e entre si na biópsia).

O diagnóstico clínico baseou-se nos resultados do enema opaco e colonoscopia, na maioria dos casos. As biópsias foram examinadas por um patologista que não conhecia o diagnóstico clínico e só sabia o local de onde haviam sido retiradas.

Os 70 critérios histopatológicos foram avaliados de três formas: 40 como presentes ou ausentes (1 ou 0), 22 quanto à distribuição – contínua ou segmentar (ao longo do cólon) ou focal e difusa se no mesmo nível da biópsia – e 8 pela divisão do número de biópsias contendo determinado critério pelo número de biópsias com outro critério.

O autor definiu os critérios histopatológicos potencialmente ambíguos: *aumento dos neutrófilos e linfócitos intra-epiteliais*: qualquer neutrófilo foi considerado e mais de 15 linfócitos em 100 células epiteliais; *atrofia críptica*: aumento da distância entre as criptas maior do que 1 cripta em diâmetro e/ou o aumento da distância entre a base das criptas e a muscular da mucosa (não foi considerado em locais com folículos linfóides ou com mucinófagos ou quando discreto); *distorção críptica*: 2 ou mais criptas ramificadas sem paralelismo (não foi considerada em local de junção de ondulações da mucosa); *depleção de muco*: *mínima* (ausente), *leve e acentuada* (muco quase ausente em pelo menos 2 criptas) e *focal e difusa* – avaliada no mesmo fragmento: quando havia áreas com alterações discretas e acentuadas considerou-se focal (não foi avaliada a depleção de muco próximo a folículos linfóides (normalmente contêm menos muco)); *preservação de muco*: só quando próximo a erosões ou úlceras ou em criptas com 2 ou mais neutrófilos na lâmina própria ao redor das criptas; *metaplasia das células de Paneth*: quando achada a partir do ângulo direito do cólon até o reto; *infiltrado inflamatório monomorfonuclear*: presença de aumento dos linfócitos e plasmócitos: *severo* quando justapostos e *mínimo* (considerado ausente); *plasmocitose basal*: 3 ou mais plasmócitos por diâmetro de cripta, abaixo da base das criptas.

A distribuição foi classificada em *segmentar* – quando alterna segmentos intestinais afetados e poupados (se poupar o reto, é segmentar) – e *contínua* – quando se distribui continuamente a partir do reto.

As análises de regressão múltipla logística foram feitas com programa computadorizado usando o método “Stepwise” (SAS PRO LOGISTIC). A primeira análise estabeleceu os quatro critérios para discriminar DII de não-DII: 1) *atrofia críptica*, 2) *distorção críptica*, 3) *plasmocitose basal* e 4) *metaplasia de células de Paneth distal ao ângulo direito do cólon*. A segunda análise definiu os 5 critérios para

diferenciar RC de DC: 1) *distribuição segmentar da atrofia e distorção de criptas*, 2) *distribuição segmentar da depleção de mucina*, 3) *preservação de mucina nos bordos das úlceras ou em criptas circundadas por neutrófilos*, 4) *média do número de biópsias com infiltrado inflamatório monomorfonuclear focal pelo número de biópsias com infiltrado* e 5) *média do número de biópsias com atrofia críptica e severo infiltrado inflamatório monomorfonuclear pelo número de biópsias com severo infiltrado inflamatório monomorfonuclear*.

As análises resultaram em duas somas – uma para DII e outra para DC – com coeficientes numéricos que quantificam a importância da presença ou ausência de cada critério. De acordo com os escores obtidos na soma para DII, os casos foram classificados em 5 categorias: *definido para DII*, *provável DII*, *indefinido*, *provável não DII* e *definido não-DII*. De forma semelhante, a soma DC classificou os casos em 5 categorias: *definido para DC*, *provável DC*, *indeterminado*, *provável RC* e *definido RC*. Foram encontrados granulomas em 55% dos casos de DC, e por causa da sua grande especificidade para DC classificaram os casos como definidos para DC. No diagnóstico diferencial entre DC e RC as categorias *provável DC* e *provável RC* obtiveram a maior especificidade (mais de 97%) e sensibilidade de 94% e 89%. Na categoria *definido DC* só 3 casos resultaram em valores menores que 0,9, mas continham granulomas.

TANAKA et al. (2000) analisaram a inconveniente complexidade dos cálculos necessários para o uso do método proposto no estudo de 1999. Baseando-se nos mesmos critérios histopatológicos do método original, simplificaram as equações substituindo os coeficientes por números inteiros, de forma que os cálculos nas somas propostas poderiam ser feitos com facilidade. Reavaliaram o método em 726 pacientes não incluídos no estudo anterior – 117 com DC, 125 com RC e 484 com não-DII. A sensibilidade e a especificidade obtidas neste estudo, para todas as categorias avaliadas, foram superiores a 90%. No quadro 6 estão reproduzidos os critérios simplificados do método de TANAKA et al. (2000) e no quadro 7 um exemplo do uso do método.

QUADRO 6 - CRITÉRIOS SIMPLES PARA DISTINÇÃO ENTRE DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA (DII) E OUTRAS FORMAS DE COLITE E ENTRE DOENÇA DE CROHN (DC) E RETOCOLITE ULCERATIVA (RC)

A - CRITÉRIOS PARA DII E NÃO-DII

CATEGORIA	DEFINIÇÃO	SCORE DII (E_{DII}) = $2H_1 + 3H_2 + 3H_3 + 2H_4 - 4$
Definido DII	$E_{DII} \geq 2$	H ₁ : Atrofia críptica
Provável DII	$E_{DII} = 1$	H ₂ : Distorção críptica
Desconhecido	$E_{DII} = 0$	H ₃ : Plasmocitose basal com intenso IIMMN
Provável não-DII	$E_{DII} = -1$	H ₄ : Metaplasia de Células de Paneth distal ao ângulo direito do cólon
Definido não-DII	$E_{DII} \leq -2$	

B - CRITÉRIOS PARA DC E RC

CATEGORIA	DEFINIÇÃO	SCORE DC (E_{DC}) = $2H_5 + 3H_6 + 2H_7 + 3H_8 - 3H_9 - 5$
Definido DC	$1.0 \leq E_{DC}$ ou GE	H ₅ : Distribuição segmentar da atrofia e distorção de criptas
Provável DC	$0.3 \leq E_{DC} < 1.0$	H ₆ : Distribuição segmentar da depleção de mucina
Indeterminado	$-0.3 < E_{DC} < 0.3$	H ₇ : Preservação da mucina nos bordos das úlceras ou em criptas circundadas por neutrófilos
Provável RC	$-1.0 < E_{DC} \leq -0.3$	H ₈ : Divisão do NB* com IMMN focal pelo NB* com IIMMN
Definido RC	$E_{DC} \leq -1.0$	H ₉ : Divisão do NB* com atrofia críptica e severo IIMMN pelo NB* com severo IIMMN

FONTE: TANAKA et al. (2000).

GE: granuloma epitelióide; NB*: número de biópsias; IIMMN: infiltrado inflamatório monomorfonuclear.

QUADRO 7 – EXEMPLO DE AVALIAÇÃO DE SEIS BIÓPSIAS^(*) SEGUNDO OS CRITÉRIOS PROPOSTOS POR TANAKA ET AL. (2000)

CRITÉRIO	SEGMENTO CÓLICO					
	Recto	Sigmóide	Descendente	Transverso	Ascendente	Ceco
Atrofia críptica	-	+	-	-	-	-
Distorção críptica	-	+	+	+	+	+
Intensidade da inflamação	-	Acentuada	Leve	Leve	Acentuada	Acentuada
Inflamação focal/difusa	-	Focal	Focal	Focal	Focal	Difusa
Plasmocitose basal	-	-	-	-	+	+
Metaplasia de Paneth	-	-	+	+	+	+
Depleção de muco	-	Acentuada	Acentuada	Acentuada	Acentuada	Acentuada
Preservação de muco com inflamação aguda	-	-	-	-	-	-
Granulomas	-	-	-	-	-	-

FONTE: TANAKA et al. (1999).

(*) Paciente masculino, 24 anos, com história de diarreia recorrente iniciada 3 anos antes. Os exames radiológicos e endoscópicos não diferenciaram entre DII e não-DII.

+ = presente e - = ausente

Os critérios do H1 ao H4 estão presentes, todos iguais a 1. Aplicando a soma para o score DII, tem-se:

$$\text{Score DII } (E_{DII}) = 2H_1 + 3H_2 + 3H_3 + 2H_4 - 4$$

$$\text{Score DII } (E_{DII}) = 2 + 3 + 3 + 2 - 4$$

$$\text{Score DII } (E_{DII}) = 6$$

Como o valor do escore DII foi maior que 2, o caso foi classificado como *definido DII* (TANAKA et al., 2000).

Para o cálculo do escore DC, verifica-se no quadro 6 que H5 e H6 estão presentes (iguais a 1) e H7 ausente (igual a 0); H8 igual a 4/5 e H9 igual a 1/3. Aplicando a soma para o escore DII, tem-se:

$$\text{Escore DC } (E_{DC}) = 2H_5 + 3H_6 + 2H_7 + 3H_8 - 3H_9 - 5$$

$$\text{Escore DC } (E_{DC}) = 2 + 3 + 0 + 2,4 - 1 - 5$$

$$\text{Escore DC } (E_{DC}) = 1,4$$

Com o escore DC igual a 1,4 (maior que 1), foi classificado como *definido DC*. Esse paciente desenvolveu, 1 ano após este exame, aspecto endoscópico típico de DC e granulomas (TANAKA et al., 2000).

Os autores compararam seus resultados com os obtidos nos trabalhos de SCHMITZ-MOORMANN et al. (1988), SELDENRIJK et al. (1991), THEODOSSI et al. (1994), LE BERRE et al. (1995) e DUNDAS, DUTTON e SKIPWORTH (1997). Essa comparação está reproduzida no quadro 8.

QUADRO 8 – SENSIBILIDADE (SE -%) E ESPECIFICIDADE (ES -%) DOS ESTUDOS PUBLICADOS PARA DISTINÇÃO DE DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA (DII) DE NÃO-DII E RETOCOLITE ULCERATIVA (RC) DE DOENÇA DE CROHN (DC)

AUTOR	ANÁLISE	LOCAL	DII		Não-DII		DC		RC	
			Se	Es	Se	Es	Se	Es	Se	Es
SCHMITZ-MOORMANN et al., 1988	Discriminativa	Reto	70	68	68	70	72	68	68	72
THEODOSSI et al., 1994	Regressão múltipla	Colorretal	66	94	80	91	28	99	40	89
SELDENRIJK et al., 1991	Discriminativa	Colorretal	89	100	81	93	70	95	75	90
DUNDAS et al., 1997	Regressão logística	Reto	95	94	94	95	N	N	N	N
LE BERRE et al., 1995	Discriminativa	Colorretal	N	N	N	N	90	71	71	90
TANAKA et al., 1999	Regressão logística	Colorretal	100	97	97	100	94	97	89	97
TANAKA et al., 2000	Regressão logística	Colorretal	96	97	97	97	96	94	92	98

FONTE: TANAKA et al. (2000)

N: Nada consta.

TANAKA et al (2001) estudaram a variabilidade interobservadores dos critérios propostos nos trabalhos anteriores. Foram revistos 20 casos de RC, 20 de DC e 20 de não-DII por três patologistas e dois estudantes. A concordância interobservadores foi medida usando o índice de Kappa e a correlação de Pearson, enquanto para os diagnósticos categóricos foi usada a correlação de Spearman. Todos os itens avaliados expressaram excelente ou razoável concordância entre os

cinco observadores, mas dois itens associados com os critérios para DC e RC tiveram pouca concordância entre os estudantes.

TSANG e ROTTERDAM (1999) estudaram retrospectivamente 280 biópsias colorretais de 100 pacientes com doenças não neoplásicas cólicas classificados em três grupos: 1) *normal ou com alterações inespecíficas*, 2) *inflamação inespecífica* e 3) *inflamação sugestiva ou diagnóstica de alguma causa específica*.

A avaliação histológica foi feita a partir de critérios classificados como *maiores* e *menores* para cada tipo de colite, compilados a partir de seis estudos prévios sobre o assunto: KUMAR et al. (1982), SAUL e SOLLENBERG (1989), HAGGITT (1990), SURAWICZ et al. (1994), BOGOMOLETZ (1994) e LE BERRE et al. (1995). Os critérios histopatológicos maiores para DC foram: 1) *mucosa com infiltrado inflamatório focal, freqüentemente rico em histiócitos*, 2) *inflamação da submucosa*, 3) *áreas microscopicamente preservadas*, 4) *abscessos crípticos*, 5) *criptite*, 6) *granulomas*. Os critérios menores para DC foram: 1) *distorção críptica usualmente menor do que na RC*, 2) *metaplasia de Paneth*, 3) *linfangiectasia*. Para RC os critérios maiores foram: 1) *mucosa com infiltrado inflamatório difuso*, 2) *plasmocitose basal*, 3) *exsudato neutrofílico acentuado*, 4) *abscessos crípticos*, 5) *criptite*, 6) *distorção críptica*, 7) *superfície viliforme*. Os critérios menores para RC foram: 1) *diminuição das células caliciformes* e 2) *metaplasia de Paneth*. Para o diagnóstico de RC e DC deveriam estar presentes pelo menos dois critérios maiores. Os diagnósticos revisados utilizando estes critérios concordaram em 77% dos casos com o diagnóstico clínico e/ou laboratorial final.

Para avaliação de casos com suspeita de DII, JENKINS et al. (1997) elaboraram as Diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia, constituídas por protocolos com informações clínicas mínimas, critérios histopatológicos úteis e padronização da terminologia. Os critérios histopatológicos foram escolhidos a partir de uma revisão sistematizada da literatura e de um consenso de patologistas, pesquisadores e gastroenterologistas. A escolha dos critérios histopatológicos foi feita a partir da análise da reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade de cada critério histológico. Somente os critérios que obtiveram índice de Kappa igual ou superior a 0,4 ou percentagem de concordância de 80% foram selecionados. Os critérios que não atingiram sensibilidade ou especificidade de 50% foram excluídos. Verificada discordância entre os estudos, o critério foi julgado incerto e excluído.

Os critérios histopatológicos selecionados foram: 1) *superfície mucosa*, 2) *arquitetura críptica*, 3) *atrofia críptica*, 4) *celularidade da lâmina própria*, 5) *presença de criptite*, 6) *presença de abscesso críptico*, 7) *presença de neutrófilos na lâmina própria*, 8) *alterações epiteliais*, 9) *depleção de mucina*, 10) *aumento de linfócitos intra-epiteliais ou da espessura do colágeno subepitelial*, 11) *presença de granulomas*, 12) *presença de células gigantes basais*. Os autores não testaram esse protocolo.

CROSS e HARRISON (2002) avaliaram 809 biópsias colorretais endoscópicas – 165 normais, 473 com RC e 171 com DC. Um patologista experiente avaliou a presença de vinte critérios histopatológicos estabelecidos a partir do estudo de JENKINS, et al. (1997), com alguns acréscimos: 1) *superfície mucosa*, 2) *arquitetura críptica*, 3) *contorno críptico*, 4) *aumento da celularidade da lâmina própria*, 5) *aumento superficial da celularidade da lâmina própria*, 6) *aumento dos agregados linfóides*, 7) *aumento focal da celularidade da lâmina própria*, 8) *aumento transmucoso da celularidade da lâmina própria*, 9) *extensão da criptite*, 10) *criptite neutrofílica*, 11) *extensão de abscessos crípticos*, 12) *abscessos crípticos neutrofílicos*, 13) *aumento dos neutrófilos na lâmina própria*, 14) *alterações epiteliais*, 15) *depleção de muco*, 16) *linfócitos intra-epiteliais*, 17) *colágeno subepitelial*, 18) *granulomas*, 19) *granulomas submucosos*, 20) *histiócitos basais*. Além desses, também foram considerados a idade e o sexo dos pacientes.

Os resultados das observações desses vinte critérios foram submetidos a análise estatística e comparados com os resultados da avaliação histopatológica subjetiva. Na distinção entre DII e normalidade, a sensibilidade da avaliação subjetiva foi de 84% e a especificidade 99%, enquanto para as técnicas estatísticas codificadas a sensibilidade foi de 80% e a especificidade 89%. Na avaliação subjetiva e estatística para RC a sensibilidade foi respectivamente de 65% e 84% e a especificidade de 98% e 87%.

ARGUELLO et al. (1991) analisaram e fizeram o seguimento de 108 pacientes com DII no período de 1968 a 1990 – 98 com RC e 10 com DC. Avaliaram a sensibilidade de cada método de investigação complementar e obtiveram os seguintes resultados: diagnóstico endoscópico 91,57%, histológico 80,61% e radiológico 78%. A avaliação histopatológica foi feita de modo subjetivo.

COSTA, COELHO e ASSIS (1999) analisaram retrospectivamente 36 biópsias intestinais endoscópicas de pacientes com DII. Com base em critérios já estabelecidos, observaram uma sensibilidade diagnóstica de 86,1% para RC e 13,9% para DC. Encontraram granulomas em 60% dos casos de DC, distorção arquitetural e inflamação em 100% dos casos de RC e DC, criptite em 83,9% dos casos de RC. Em 20% dos casos o diagnóstico só foi possível mediante correlação entre dados clínicos e colonoscópicos.

ALVES et al. (1994) estudaram 28 casos – 15 pacientes com RC, 7 com DC e 4 normais. Avaliaram biópsias seriadas do íleo, cólon e reto. Seguiram um protocolo para verificar a presença dos seguintes critérios histológicos: 1) *células gigantes*, 2) *desarranjo glandular*, 3) *lagos de neutrófilos*, 4) *edema da submucosa*, 5) *granuloma*, 6) *atrofia da mucosa*, 7) *vasos no fundo de úlcera*, 8) a presença e a intensidade da *redução das células mucosas* e 10) *inflamação da submucosa*. Avaliaram ainda: 11) *existência de escassos ou numerosos abscessos crípticos* e 12) *pólipos inflamatórios*.

Cada critério recebeu um valor numérico entre -3 e +3. A soma dos valores atribuídos a cada um dos critérios histológicos determinou um índice histológico que demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos RC, DC e normais. Considerando o índice histológico com critério único para o diagnóstico, os autores obtiveram diagnóstico correto em 93,7% dos pacientes com RC e em 57,1% dos pacientes com DC.

A variação de critérios histopatológicos empregados nesses trabalhos revisados demonstra a dificuldade de definir aqueles fundamentais para o diagnóstico diferencial entre DII e não-DII bem como entre RC e DC.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e registrado no Sistema de Banco de Pesquisas (BANPESQ) sob o número 2003013072.

Inicialmente realizou-se um estudo piloto com 30 casos, sem uso dos critérios de inclusão definidos pelos autores, para a avaliação de sua aplicabilidade nos casos arquivados, bem como para treinamento.

Para esse estudo piloto fez-se uma pesquisa nos livros de registro de exames do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas - UFPR buscando escolher os exames de trinta pacientes registrados com diagnóstico de doença não neoplásica cólica no período compreendido entre maio e agosto de 2002. Para coleta de dados clínicos fez-se posteriormente análise dos prontuários; destes, apenas 6 casos puderam ser avaliados pelo método adotado. Os resultados do estudo piloto estão descritos no anexo 1.*

O estudo final utilizou o cadastro do ambulatório de DII do Hospital de Clínicas, constituído em julho de 2004 por 253 pacientes – 124 com diagnóstico de DC e 129 de RC. Nos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica foram encontrados 445 exames histopatológicos de biópsias endoscópicas cólicas desses pacientes. Revisadas as requisições, apenas 43 exames de 37 pacientes preenchem os critérios de inclusão (alguns haviam feito mais de um exame que preenchia os critérios de inclusão). Cada exame era composto por um conjunto de 5-8 lâminas, e em cada conjunto de lâminas (referente a um exame) havia 9-39 fragmentos de mucosa intestinal. No total esses exames somaram 264 lâminas e 846 fragmentos.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para seleção da amostra foram estabelecidos os seguintes critérios:

- 1) pacientes com colite ativa no momento da biópsia;
- 2) diagnóstico clínico estabelecido;
- 3) seguimento clínico mínimo de 12 meses;
- 4) pelo menos cinco amostras de diferentes segmentos cólicos, uma das quais obrigatoriamente do reto.

* Conforme foram publicados no International Proceedings do II Intercontinental Congress of Pathology (ISBN 88-7587-049-7). Esses resultados também foram apresentados na forma de *poster* no referido congresso, bem como no 53º. Congresso Brasileiro de Coloproctologia.

3.3 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO

O material foi recebido pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, previamente fixado em solução aquosa de formol a 10%, e submetido a processamento. As cápsulas foram acondicionadas num processador automático de tecidos, que realizou a desidratação, a diafanização e a impregnação com parafina fundida. Incluíram-se os espécimes em parafina para a realização de cortes com micrótomo em amostras de 4-5 μm . O material foi corado com hematoxilina-eosina (HE) (BANCROFT; STEVENS, 1977; MICHALANY, 1980; SPENCER, 1982).

3.4 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Devido à objetividade, à maior quantidade de critérios histopatológicos avaliados, à maior casuística e aos melhores índices de qualidade descritos pelos autores, foi escolhido para esta pesquisa o método proposto por TANAKA et al. (2000) como diagnóstico padronizado de revisão (DPR).

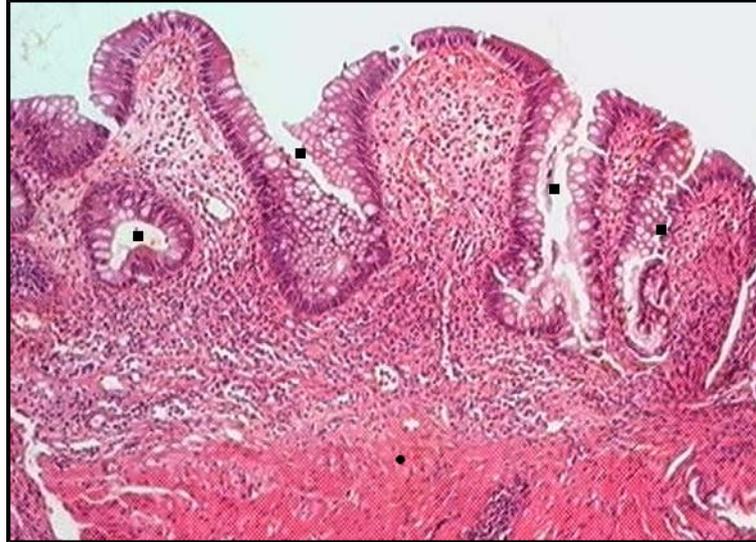
O método, conforme descrito anteriormente, aplica-se apenas a exames com biópsias de pelo menos cinco segmentos do intestino grosso, identificadas e separadas por segmento amostrado e obriga a amostragem do reto. Além disso, a doença deve estar em sua fase ativa.

Para avaliação histopatológica, foi elaborado protocolo (Apêndice 1) adaptado a partir do quadro 6 e do exemplo descrito no quadro 7. O protocolo era constituído por dois quadros. No primeiro, os segmentos intestinais amostrados eram avaliados quanto à presença de *atrofia críptica*, *distorção críptica*, *plasmocitose basal*, *metaplasia de células de Paneth distal à flexura direita do cólon*, *presença e intensidade de infiltrado inflamatório monomorfonuclear*, *depleção de mucina*, *preservação de mucina nos bordos de úlceras ou criptas circundadas por neutrófilos e granuloma* (TANAKA et al., 2000). Em seguida era preenchido o segundo quadro, que quantificava os critérios H1 a H9, bem como a presença de granuloma.

Os dados obtidos nesses quadros definiram os critérios H1 até H9, que foram marcados como *presentes* (1) ou *ausentes* (0). A partir desses valores foram feitas as somas DII e DC, cujos escores foram usados para classificar os casos nas

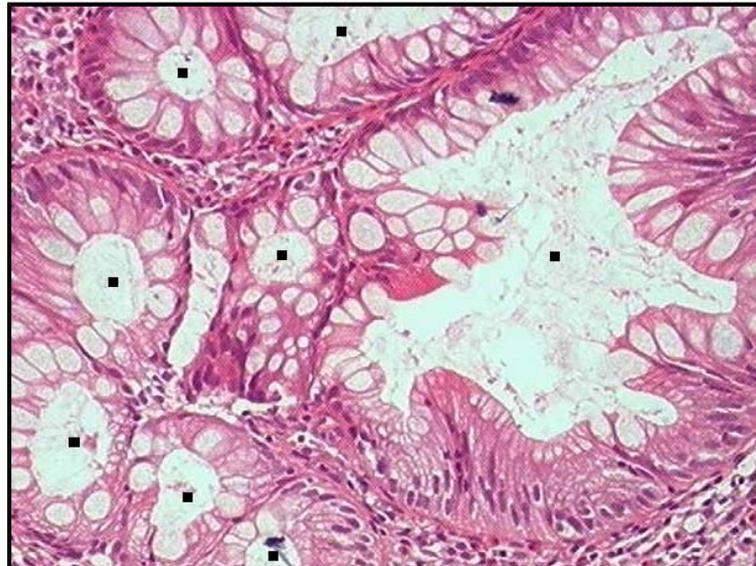
categorias descritas no quadro 6. Os critérios H1, H2, H3 e H4 estão representados nas figuras 5, 6, 7 e 8, respectivamente.

FIGURA 5 - H1: ATROFIA CRÍPTICA



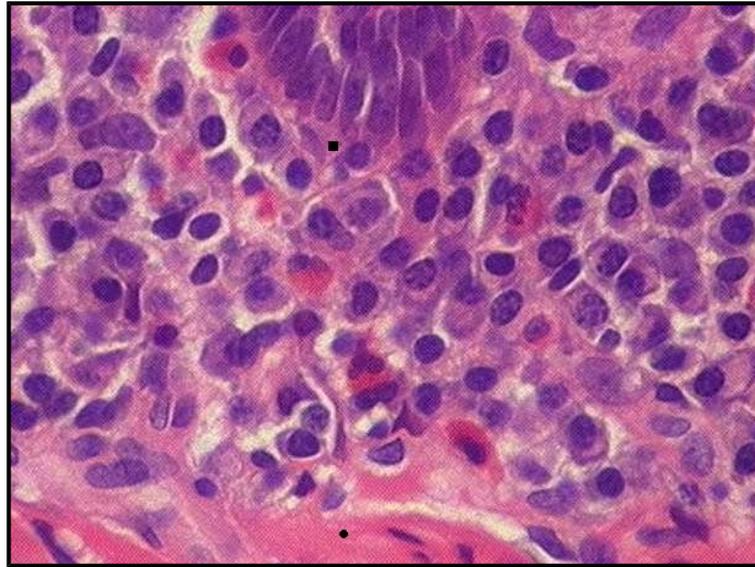
FONTE: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná
NOTA: Mucosa cólica com criptas em número reduzido, encurtadas (■) e distanciadas da muscular da mucosa (●). HE 40x.

FIGURA 6 - H2: DISTORÇÃO CRÍPTICA



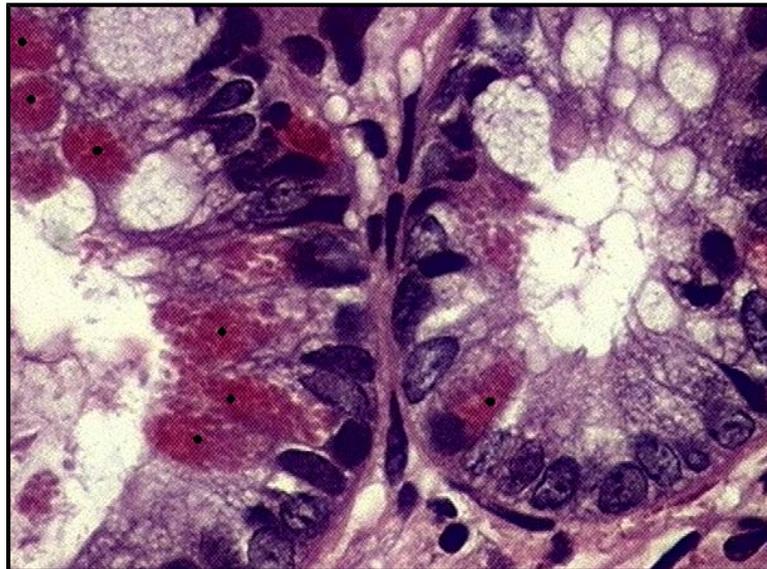
FONTE: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná
NOTA: Mucosa cólica com criptas dilatadas e tortuosas (■). HE 100x.

FIGURA 7 - H3: PLASMOCITOSE BASAL



FONTE: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná.
NOTA: Presença de numerosos plasmócitos entre e base da cripta (■) e a muscular da mucosa (●). HE 400x.

FIGURA 8 – H4: METAPLASIA DE CÉLULAS DE PANETH



FONTE: Serviço de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Paraná
NOTA: Presença de células de Paneth (●) revestindo as criptas. HE 400x.

No estudo piloto, todas as lâminas foram revistas isoladamente por dois observadores (a autora e o orientador) e depois em conjunto, para consenso sobre os critérios histopatológicos. No estudo final, para que houvesse critério diagnóstico uniforme, as lâminas foram revisadas pela autora, que usou microscópio óptico Nikon Alphaphot 2 – modelo YS2.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Neste estudo foram incluídos 43 exames de 37 pacientes com diagnóstico de DII, cujos dados foram coletados retrospectivamente a partir dos diagnósticos dos exames histopatológicos e da análise dos prontuários. Os diagnósticos originais (DOs) e os diagnósticos padronizados de revisão (DPRs) foram classificados como RC, DC ou inconclusivo e comparados com o padrão ouro.

Para comparação dos resultados de DO e DPR em relação aos percentuais de acerto e de conclusão do diagnóstico, foi aplicado o teste binomial, porque cada amostra foi avaliada por dois métodos diagnósticos (DO e DPR), determinando um resultado classificado em duas categorias.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. A avaliação dos diagnósticos também foi descrita pelos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia para os exames com diagnósticos conclusivos.

Primeira aplicação

HIPÓTESE DE NULIDADE: H_0 – A proporção de casos com diagnóstico inconclusivo no DO é igual à proporção de casos com diagnóstico inconclusivo no DPR.

HIPÓTESE ALTERNATIVA: H_1 – A proporção de casos com diagnóstico inconclusivo no DO é diferente da proporção de casos com diagnóstico inconclusivo no DPR.

Segunda aplicação

HIPÓTESE DE NULIDADE: H_0 – A proporção de casos com diagnóstico correto e conclusivo no DO é igual à proporção de casos com diagnóstico correto e conclusivo no DPR.

HIPÓTESE ALTERNATIVA: H_1 – A proporção de casos com diagnóstico correto e conclusivo no DO é diferente da proporção de casos com diagnóstico correto e conclusivo no DPR.

Terceira aplicação

HIPÓTESE DE NULIDADE: H_0 – A proporção de casos com diagnóstico correto e conclusivo no DO é igual à proporção de casos com diagnóstico correto e conclusivo no DPR, para cada doença (RC e DC).

HIPÓTESE ALTERNATIVA: H_1 – A proporção de casos com diagnóstico correto e conclusivo no DO é diferente da proporção de casos com diagnóstico correto e conclusivo no DPR, para cada doença (RC e DC).

4 RESULTADOS

Os diagnósticos histopatológicos originais dos 37 pacientes incluídos neste estudo (43 exames) foram classificados como RC ou DC quando sugeriam essas hipóteses ou indicavam compatibilidade com elas, e como inconclusivos quando não vislumbravam essas possibilidades. Os diagnósticos originais foram copiados em sua íntegra no Apêndice 2.

Dados clínicos, número de fragmentos e lâminas, diagnóstico pelo padrão ouro, hipótese diagnóstica referida na requisição, diagnóstico original e padronizado de revisão estão relacionados no Apêndice 3.

Os critérios avaliados, os valores das somas DII e DC e as categorias diagnósticas em que cada exame foi classificado pelo DPR estão relacionados no Apêndice 4.

4.1 PACIENTES E EXAMES

Foram avaliados 253 pacientes do ambulatório de DII da UFPR – que em conjunto foram submetidos a 445 exames histopatológicos de biópsias cólicas, com média de 1,7 exames por paciente. Pesquisados os resultados das biópsias dos 445 exames, apenas 43 (9,6%) preencheram os critérios de inclusão para a revisão histopatológica do presente estudo.

Esses 43 exames distribuíram-se em 30 com diagnóstico de RC (69,8%) e 13 (30,2%) de DC. Dos 37 pacientes aos quais pertenciam os 43 exames, 25 (67,6%) tinham RC e 12 (32,4%) tinham DC (houve mais de um exame de um mesmo paciente incluído no estudo).

Dezesseis (43,2%) dos 37 pacientes eram do sexo masculino e 21 (56,8%) do feminino.

Dos 25 pacientes com RC, 8 (32,0%) eram do sexo masculino e 17 (68,0%) do feminino.

Dos 12 indivíduos com DC, 8 (66,7%) eram masculinos e 4 (33,3%) femininos.

A idade em que o paciente recebeu o diagnóstico de DII variou de 4 a 57 anos, com média de 25 anos \pm 10,1. A distribuição de freqüências de idade dos pacientes está relacionada na tabela 1.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIAS DE IDADE DOS 37 PACIENTES

IDADE (anos)	FREQÜÊNCIA	PERCENTUAL
Até 10	1	2,7
10,1 a 20	10	27,0
20,1 a 30	16	43,2
30,1 a 40	6	16,2
40,1 a 50	3	8,1
Mais de 50	1	2,7
TOTAL	37	100,00

FONTE: A autora

O tempo de acompanhamento dos pacientes desde o diagnóstico de DII até o exame estudado variou de 1 a 21 anos, com média de $7 \pm 4,4$ anos.

Nos 13 exames de DC, foram encontrados granulomas em 6 (46,1%) pelo DO e em 10 (76,9%) pelo DPR.

4.2 DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS E INCONCLUSIVOS

A tabela 2 apresenta os resultados dos exames pelo padrão ouro, DO e DPR.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS DOS EXAMES (n=43 EXAMES)

DIAGNÓSTICOS	PADRÃO OURO	DIAGNÓSTICOS ORIGINAIS	DIAGNÓSTICOS PADRONIZADOS DE REVISÃO
Retocolite ulcerativa	30 (69,8%)	27 (62,8%)	30 (69,8%)
Doença de Crohn	13 (30,2%)	6 (13,9%)	12 (27,9%)
Inconclusivos	-	10 (23,3%)	1 (2,3%)
TOTAL DE EXAMES	43	43	43

FONTE: A autora

A comparação entre DO e DPR quanto ao percentual de exames com diagnósticos conclusivos e inconclusivos está apresentada na tabela 3.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS E INCONCLUSIVOS (n=43 EXAMES)

DIAGNÓSTICOS	DIAGNÓSTICOS ORIGINAIS	DIAGNÓSTICOS PADRONIZADOS DE REVISÃO
Conclusivos	33 (76,7%)	42 (97,7%)
Inconclusivos	10 (23,3%)	1 (2,3%)
Total (exames)	43	43

FONTE: A autora

O resultado do teste binomial indicou rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5% ($p=0,0117$), o que permite afirmar que existe diferença estatisticamente significativa entre DO e DPR em relação ao percentual de exames com diagnósticos inconclusivos. Observando a tabela 3, percebe-se que o percentual de exames considerados inconclusivos pelo DO (23,3%) é maior do que o assim considerado pelo DPR (2,3%).

4.3 DIAGNÓSTICOS CORRETOS E INCORRETOS

A comparação entre DO e DPR em relação ao percentual de exames com diagnóstico correto (diagnóstico concordante com o padrão ouro) e incorreto (discordante do padrão ouro ou inconclusivo) está apresentada na tabela 4.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS CORRETOS E INCORRETOS
(n=43 EXAMES)

DIAGNÓSTICOS	DIAGNÓSTICOS ORIGINAIS	DIAGNÓSTICOS PADRONIZADOS DE REVISÃO
Corretos	32 (74,4%)	41 (95,3%)
Incorretos (*)	11 (25,6%)	2 (4,7%)
TOTAL DE EXAMES	43	43

FONTE: A autora

(*) Diagnóstico discordante do padrão ouro ou inconclusivo

O resultado do teste indicou rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5% ($p=0,0117$), o que permite afirmar que existe diferença estatisticamente significativa entre os DOs e DPRs em relação ao percentual de exames com diagnóstico correto. Observando a tabela 4, percebe-se que o percentual de exames com diagnóstico correto pelo DPR (97,7%) é maior do que o assim considerado pelo DO (74,4%).

4.4 DIAGNÓSTICOS CORRETOS E INCORRETOS PARA CADA DOENÇA

A avaliação da proporção de casos com diagnóstico correto pelo DO e pelo DPR, para cada doença (RC e DC), está apresentada na tabela 5.

TABELA 5 - COMPARAÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS ORIGINAIS E DIAGNÓSTICOS PADRONIZADOS DE REVISÃO EM RELAÇÃO AO PERCENTUAL DE CASOS COM DIAGNÓSTICO CORRETO DE RETOCOLITE ULCERATIVA E DE DOENÇA DE CROHN

DIAGNÓSTICO	PADRÃO OURO			
	Retocolite Ulcerativa		Doença de Crohn	
	DO	DPR	DO	DPR
Correto	26 (86,7%)	29 (96,6%)	6 (46,1%)	12 (92,3%)
Incorreto ^(*)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)
TOTAL	30	30	13	13

FONTE: A autora

DO: diagnóstico original; DPR: diagnóstico padronizado de revisão; (*) diagnóstico errado ou inconclusivo

Para RC, o resultado do teste indicou a não rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5% ($p=0,1250$). Assim, pode-se afirmar que não existe diferença estatisticamente significativa entre DO e DPR em relação ao percentual de amostras com diagnóstico correto para RC.

Para DC, o resultado do teste indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5% ($p=0,0313$). Assim, pode-se afirmar que existe diferença estatisticamente significativa entre DO e DPR em relação ao percentual de amostras com diagnóstico correto para DC. Observando a tabela 5, percebe-se que o percentual de casos corretos pelo DPR (92,3%) é maior do que esse percentual para o DO (46,1%).

4.5 ÍNDICES DE QUALIDADE

Para a análise dos índices de qualidade foram considerados apenas os diagnósticos conclusivos para cada uma das doenças DC e RC. Desta forma, os índices foram calculados com base em 33 exames para o DO e de 42 para o DPR (tabelas 6 e 7).

A distribuição dos diagnósticos conclusivos obtidos pelo DO em relação ao padrão ouro está demonstrada na tabela 6.

TABELA 6 - DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS OBTIDOS PELO DIAGNÓSTICO ORIGINAL EM RELAÇÃO AO PADRÃO OURO (n=33 DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS)

DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS	PADRÃO OURO		TOTAL
	Retocolite Ulcerativa	Doença de Crohn	
Retocolite ulcerativa	26	1	27
Doença de Crohn	0	6	6
TOTAL	26	7	33

FONTE: A autora

A distribuição dos diagnósticos conclusivos do DPR com relação ao padrão ouro está demonstrada na tabela 7.

TABELA 7 - DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS OBTIDOS PELO DIAGNÓSTICO PADRONIZADO DE REVISÃO EM RELAÇÃO AO PADRÃO OURO (n=42 DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS)

DIAGNÓSTICOS CONCLUSIVOS	PADRÃO OURO		TOTAL
	Retocolite Ulcerativa	Doença de Crohn	
Retocolite ulcerativa	29	1	30
Doença de Crohn	0	12	12
TOTAL	29	13	42

FONTE: A autora

Os resultados dos índices de qualidade para os diagnósticos conclusivos obtidos pelo DO e DPR estão demonstrados na tabela 8.

TABELA 8 - ÍNDICES DE QUALIDADE ESTIMADOS E OS RESPECTIVOS INTERVALOS DE 95% DE CONFIANÇA OBTIDOS COM O DIAGNÓSTICO ORIGINAL (DO) E COM O DIAGNÓSTICO PADRONIZADO DE REVISÃO (DPR)

ÍNDICE DE QUALIDADE	DIAGNÓSTICO ORIGINAL (%)		DIAGNÓSTICO PADRONIZADO DE REVISÃO(%)	
	RC	DC	RC	DC
Sensibilidade	100	85,7 (59,8, 100)	100	92,3 (77,8, 100)
Especificidade	85,7 (59,8, 100)	100	92,3 (77,8, 100)	100
Valor preditivo positivo	96,3 (89,2, 100)	100	96,7 (90,2, 100)	100
Valor preditivo negativo	100	96,3 (89,2, 100)	100	96,7 (90,2, 100)
Acurácia	97,0 (91,1, 100)	97,0 (91,1, 100)	97,6 (93,0, 100)	97,6 (93,0, 100)

FONTE: A autora

5 DISCUSSÃO

De acordo com TSANG e ROTTERDAM (1999), os diagnósticos inconclusivos do tipo “inflamação crônica” e “inflamação inespecífica” são de valor limitado tanto para o clínico como para o patologista, e apesar da correlação clínico-patológica ser o objetivo do diagnóstico histopatológico, nem sempre ela é possível, porque a informação clínica ou não está disponível ou os dados clínicos fornecidos contradizem os achados histopatológicos. Nesses casos o patologista necessita extrair da biópsia o máximo possível de informações.

SANDERS (1998) observou que a interpretação de biópsias colonoscópicas é mais difícil para o patologista do que o exame de segmentos intestinais nos casos de DII. O tamanho pequeno e a natureza superficial dessas amostras impedem uma avaliação mais completa e dificultam a correlação com as informações clínicas, colonoscópicas e radiológicas.

De acordo com FIOCCA e CEPPA (2003), o diagnóstico das biópsias colonoscópicas deriva de avaliação complexa de múltiplas alterações elementares e de sua distribuição topográfica, pois não há nenhuma lesão patognomônica para a maior parte das colites.

A hipótese deste estudo, de que o diagnóstico histopatológico padronizado aumenta a correlação com o padrão ouro na DII, respalda-se nos estudos de JENKINS et al. (1997) e BENTLEY et al. (2002).

JENKINS et al (1997) preconizam definições mais exatas e padronização dos critérios histopatológicos com o uso de protocolos para aumentar a acurácia diagnóstica do exame.

BENTLEY et al. (2002) também observam que a padronização de critérios diagnósticos e o uso de protocolos diagnósticos aumentam a acurácia, especialmente em DC.

No presente estudo, o diagnóstico histopatológico foi correto e conclusivo pelo DO em 74,4% dos exames e pelo DPR em 97,7%, demonstrando que no DPR houve aumento de correlação com o diagnóstico pelo padrão ouro. Esse percentual também foi maior do que os encontrados nos estudos de SHIMITZ-MOORMANN e HIMMELMANN (1988), em que essa correlação foi de 75%; de THEODOSSI et al. (1994), que encontraram 73%; de SELDENRIJK et al. (1991), 72%; de DUNDAS ;

DUTTON e SKIPWORTH (1997) 94%; de LE BERRE et al. (1995) 80% e de TSANG e ROTTERDAM (1999) 73%.

CROSS e HARRISON (2002), ao contrário dos estudos de JENKINS et al. (1997) e BENTLEY et al. (2002), observam que a avaliação histopatológica subjetiva para distinção de DII *versus* normalidade obteve maior sensibilidade (84%) e maior especificidade (99%) do que qualquer das técnicas padronizadas, codificadas e estatisticamente avaliadas, as quais indicaram sensibilidade de 80% e especificidade de 89%. Sugerem que na avaliação subjetiva os patologistas usem critérios diagnósticos não codificados. Contradizendo JENKINS et al. (1997) e BENTLEY et al. (2002), os autores consideram que a avaliação subjetiva das imagens contém imensa quantidade de dados e que a tentativa de codificá-los em variáveis discretas leva a considerável perda de informações.

Há vários estudos para determinar os critérios histopatológicos mais discriminantes e a melhor forma de aplicá-los para o diagnóstico das DIIs. Em alguns trabalhos os critérios se repetem, consolidando sua importância no diagnóstico das DIIs, como ocorreu, por exemplo, com a alteração da arquitetura críptica, que está presente em sete dos estudos revisados (SELDENRIJK et al., 1991; SURAWICZ et al., 1994; THEODOSSI et al., 1994; LE BERRE et al., 1995; DUNDAS; DUTTON ; SKIPWORTH, 1997; JENKINS et al., 1997 e TANAKA et al., 1999).

TANAKA et al. (1999) observaram que plasmocitose associada a severo infiltrado inflamatório é mais discriminativa do que plasmocitose considerada isoladamente. Também observaram que a atrofia críptica difusa é característica de RC, enquanto a atrofia segmentar foi relacionada com DC.

A metaplasia de Paneth não foi analisada nos estudos de SHIMITZ-MOORMANN e HIMMELMANN (1988), SELDERIJK et al. (1991) e JENKINS et al. (1997), mas foi analisada e considerada importante em outros seis trabalhos – de THEODOSSI et al. (1994), DUNDAS, DUTTON e SKIPWORTH (1997) e TSANG e ROTTERDAM (1999), TANAKA et al. (1999, 2000 e 2001).

Segundo TANAKA et al. (1999), abscessos crípticos e criptite não foram considerados discriminativos para o diagnóstico diferencial entre RC e DC, contrariando o que dizem SELDERICH et al. (1991), THEODOSSI et al. (1994), LE BERRE et al. (1995), JENKINS et al. (1997) e TSANG e ROTTERDAM (1999).

Nos trabalhos revisados os resultados do exame histopatológico eram avaliados levando em conta critérios diferentes, mas o estudo de TANAKA et al.

(1999) partiu de 70 critérios (o maior número de critérios dentre os trabalhos revisados), os quais foram testados e selecionados por cálculos estatísticos. A casuística dos três estudos de TANAKA et al. (1999, 2000 e 2001) foi constituída de 431, 726 e 60 casos, respectivamente, que, somada, é a maior entre os estudos revisados que usaram os mesmos critérios histopatológicos para avaliação de biópsias com DII.

THEODOSSI et al. (1994), cuja casuística foi menor – 76 casos –, avaliaram 41 critérios, selecionando estatisticamente os 10 critérios morfológicos mais discriminativos para o diagnóstico da DII.

DUBÉ, CROSS e LOBO (1998), comparando sete estudos publicados, observam que a sensibilidade do exame histológico na avaliação de RC e DC aumenta apenas quando as biópsias analisadas apresentam inflamação ativa. Sugerem que a amostragem endoscópica de locais sem inflamação ativa diminui a sensibilidade no diagnóstico histopatológico de DC. TANAKA et al. (2000) não recomendam o uso de sua metodologia em casos com doença em fase de resolução, ou quiescente, pois pode haver alterações focais e áreas histologicamente normais mesmo em pacientes com RC. Devido a tais achados, incluíram-se no presente trabalho apenas casos com atividade inflamatória.

Observou-se na revisão da literatura aqui realizada menor número de critérios histopatológicos para diagnóstico das DIIs em fase de remissão ou inativa (TALBOT; PRICE, 1987; MORSON et al., 1990; OWEN; KELLY, 1994; EMORY et al., 2000).

No presente estudo apenas 1 caso (o de número 25) de DC foi diagnosticado como RC pelo DPR. Nele foi observado comprometimento da mucosa retal, distribuição difusa da atrofia e distorção críptica (critério H5), distribuição segmentar da depleção de mucina (critério H6) e preservação de mucina em áreas de inflamação aguda (critério H7). Houve contradição entre os critérios histopatológicos observados nesse caso: a distribuição difusa e contínua das alterações crípticas a partir do reto é característica de RC, segundo observações de SURAWITZ et al. (1994) e de TANAKA et al. (1999). Outra característica incomum encontrada nesse caso de DC foi o comprometimento do reto, que, segundo GLICKMAN (1998), é geralmente poupado na DC.

O caso inconclusivo pelo DPR, de número 34, foi definido pelo padrão ouro como RC, mas apresentou: distribuição segmentar das alterações arquiteturais das criptas (critério H5), distribuição segmentar da depleção de muco (critério H6) e

inflamação focal, que são características histopatológicas de DC, de acordo com SURAWITZ et al. (1994) e TANAKA et al. (1999). Na requisição desse exame há informação de que o paciente se encontrava em tratamento clínico no momento das biópsias e que apresentava aspecto endoscópico de RC porém com distribuição segmentar.

WASHINGTON et al. (2002) relatam que em biópsia de crianças com RC a distorção arquitetural das criptas ocorre em 32,1%, e em biópsias de adultos em 57,9%. Os autores correlacionam essa diferença com a menor duração da doença antes da biópsia, nos casos pediátricos. Outra dificuldade na avaliação histopatológica comentada por esses autores refere-se ao tratamento da RC, que pode levar a cura parcial, da qual resultam lesões focais que simulam distribuição da DC. Esse fato já havia sido relatado no estudo de KIM et al. (1999), que destacam a distribuição focal das lesões na RC tratada. Esses trabalhos confirmam que as informações clínicas sobre tratamento prévio são importantes para a avaliação histopatológica de biópsias colorretais de pacientes com DII.

SURAWICZ et al. (1994), contradizendo as observações de WASHINGTON et al. (2002), observam que as alterações arquiteturais promovidas pelas DIIs são precoces e podem ser detectadas em biópsia de pacientes com sete dias de início da atividade da doença; além disso, as alterações arquiteturais são as mais importantes no diagnóstico histopatológico da DII e diferem em cada tipo de DII: na RC são difusas e na DC são focais. Observam ainda os autores que essas alterações não são exclusivas das DII, pois podem ser encontradas em casos de amebíase e shigelose intestinais, dependendo da cepa e da duração da infecção (maior que uma semana).

TANAKA et al. (1999) classificaram erroneamente seis casos de colite colagenosa e colite linfocítica como prováveis DIIs. Embora tenham sido encontrados nesses exames plasmocitose basal, denso infiltrado inflamatório monomorfo-nuclear (critério H3) e metaplasia de Paneth (critério H4), não havia alteração na arquitetura críptica (critérios H1 e H2). O escore DII resultou em valor igual a 1, que os enquadra de forma incorreta (provável DII).

Outro aspecto relevante ao tema deste estudo refere-se ao sítio das biópsias e às informações clínicas. SELDENRIJK et al. (1991) observam que, embora a amostragem múltipla e separada por segmentos intestinais favoreça o acerto diagnóstico do exame histopatológico, a distribuição das lesões ao longo do cólon nem sempre é disponível ao patologista. JENKINS et al. (1997) consideram que a

informação sobre a distribuição das lesões observada na colonoscopia é um item indispensável na requisição do exame histopatológico.

Na presente pesquisa, os patologistas que concluíram os DOs contaram em 41 dos 43 exames (95,3%) com informação clínica correta, conforme o padrão ouro, contida na requisição do exame. Apenas no caso 24 não havia nenhuma informação; já no caso 42 a suspeita clínica de DC foi corrigida para RC pelo padrão ouro. Portanto o DO foi elaborado com conhecimento do padrão ouro em 95,3% dos exames e foi irretocável em 74,4%. No DPR os exames foram revisados sem informação clínica do padrão ouro, e o diagnóstico baseado exclusivamente nos critérios histopatológicos analisados.

Segundo FIOCCA e CEPPA (2003), a amostragem de vários segmentos intestinais é mais adequada do que a amostra do reto, principalmente para DC. Amostra do reto é altamente informativa nos casos de RC, mas propicia diagnóstico insatisfatório em DC. A distribuição focal das alterações inflamatórias e a freqüente ausência de lesões retais na DC são fatores que determinam ou diminuem a sensibilidade diagnóstica quando apenas o reto é amostrado.

BENTLEY et al. (2002) relatam que foi obtido diagnóstico correto para DC em 18% dos casos com amostra retal e em 62% com amostras de vários segmentos cólicos, enquanto para RC o diagnóstico correto foi alcançado em 64% dos casos com amostra retal e em 74% com amostras de vários segmentos cólicos. Com base nesses achados, sugerem que amostras de vários segmentos cólicos permitem um diagnóstico histopatológico mais correto do que amostra retal, especialmente para DC, e que o diagnóstico é, de qualquer forma, menos correto em DC do que em RC.

SMEDTH, ÖLAISON e SJÖDAHJL (1995) fizeram um estudo prospectivo de RC, DC e colites indeterminadas, em que o diagnóstico colonoscópico sem biópsia foi correto em 90% dos casos (n=350), semelhante aos resultados de ARGUELLO et al. (1991), em que o exame colonoscópico obteve sensibilidade de 91,5% dos casos enquanto o exame histopatológico obteve 80,61%. No último estudo não há referência ao número de biópsias avaliadas nem houve padronização da avaliação histopatológica.

Em concordância com os resultados de ALVES et al. (1994), COSTA et al. (1999), BENTLEY et al. (2002) e FIOCCA e CEPPA (2003), neste estudo o diagnóstico histopatológico foi mais freqüentemente correto para RC do que para DC. O percentual de casos corretos para RC e DC pelo DO foi de 86,7% e 46,1%, respec-

tivamente. Essa diferença foi menor para o DPR, que obteve 96,6% e 92,3%, respectivamente.

Na comparação da acurácia entre RC e DC, mesmo com múltiplos locais examinados é esperado um valor menor para DC, isso porque nesta doença os granulomas são detectáveis em cerca de 50% dos casos, e muitos critérios que contribuem para esse diagnóstico só podem ser identificados nas camadas profundas da parede intestinal, não acessíveis na avaliação da biópsia colonoscópica, porque as biópsias estão limitadas à parte superficial interna da parede cólica.

KOTZE, PAROLIN e KOTZE (2001) afirmam ainda que os granulomas podem ser encontrados em 25% a 80% dos casos de DC. No presente estudo foram encontrados granulomas em 76,7% dos casos de DC no DPR e em 46,1% no DO. Em ambos os métodos de avaliação histopatológica os resultados percentuais são compatíveis com os dados da literatura, mas com valor maior para o DPR.

Ao contrário da DC, a RC é mais frequentemente diagnosticada corretamente, pois neste caso as lesões estão limitadas à mucosa e à submucosa e conseqüentemente podem ser apropriadamente visualizadas pela biópsia colonoscópica (FIOCCA; CEPPA, 2003).

Nesta pesquisa foram observados altos índices de qualidade do DPR, em concordância com os diagnósticos obtidos nos dois estudos de TANAKA et al. (1999 e 2000), em que os autores observaram para DC sensibilidade de 94% e 96% e especificidade de 97% e 94%, e para RC sensibilidade de 89% e 92% e especificidade de 97% e 98%, respectivamente. No presente estudo os índices de sensibilidade e especificidade para os diagnósticos conclusivos no DPR para DC foram de 92,3% e 100%, enquanto para RC foram de 100% e 92,3%, respectivamente.

SCHMITZ-MOORMANN e HIMMELMANN (1988), ALVES et al. (1994), THEODOSSI et al. (1994), TSANG e ROTTERDAM (1999) e TANAKA et al. (1999, 2000 e 2001) não mencionam a acurácia obtida e referem seus resultados como diagnósticos corretos. No presente estudo não foi possível comparar os índices estatísticos de qualidade para os diagnósticos inconclusivos dos exames histopatológicos, uma vez que esses diagnósticos não podem ser correlacionados com o padrão ouro nos cálculos que os omitem por necessidade do próprio método. Por esse fato não foi possível fazer aqui essa comparação para todos os 43 exames pelos dois métodos. Esses índices foram calculados para os 33 (76,7%) exames com diagnóstico conclusivo pelo DO e para os 42 (97,7%) pelo DPR.

Os índices de qualidade obtidos pelo DO e pelo DPR neste estudo também não foram concordantes com as observações de CROSS e HARRISON (2002). Aqui o DPR apresentou especificidade, valor preditivo positivo e acurácia para RC maiores do que o DO. O DPR também apresentou sensibilidade, valor preditivo negativo e acurácia para DC ligeiramente maiores do que o DO. Nos casos conclusivos, a especificidade para RC e a sensibilidade para DC (ambas com 92,3%) foram maiores no DPR do que no DO (ambas com 85,7%), concordando com os resultados dos estudos de ALVES et al. (1994), THEODOSSI et al. (1994), JENKINS et al. (1997), TANAKA et. al. (1999, 2000 e 2001) e BENTLEY et al. (2002), que consideram a padronização dos critérios histopatológicos um instrumento necessário para aperfeiçoar os índices de qualidade do diagnóstico histopatológico.

6 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo levam às seguintes conclusões:

1. O DPR obteve maior percentual de diagnósticos corretos e conclusivos que o DO, com diferença estatisticamente significativa; principalmente para os exames de DC.
2. O DPR obteve nos casos conclusivos índices maiores de especificidade, valor preditivo positivo e acurácia para RC quando comparado ao DO.
3. O DPR obteve nos casos conclusivos índices maiores de sensibilidade, valor preditivo negativo e acurácia para DC quando comparado ao DO.

REFERÊNCIAS

- ALVES, P.R.A.; HABR-GAMA, A.; ALVES, V.F.A.; RODRIGUES M.A.M.; PINOTTI H.W. Histological scores on the colonoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease, **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 67-70, 1994.
- ARGUELLO, M.; ARCHILA, P.E.; SIERRA, F.; OTERO, W. Enfermedad inflamatoria intestinal. **Revista Colombiana de Gastroenterología**, Bogotá, v. 6, p. 237-272, 1991.
- BANCROFT, J.D.; STEVENS, A. **Theory and practice of histological techniques**. New York: Churchill Livingstone, 1977.
- BENTLEY, E.; JENKINS, D.; CAMPBELL, F.; WARREN, B. How could improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 55, n. 12, p. 955-960, 2002.
- BOGOMOLETZ, W.V. **Collagenous, microscopic and lymphocytic colitis**: an evolving concept. *Virchows Archives*, Berlin, v. 424, p. 573-579, 1994.
- CALLEGARI-JACQUES, S.M. **Bioestatística princípios e aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- CHIODINI, R.J. Crohn disease and mycobacterioses: a review and comparison of two disease entities. **Clinical Microbiology**, Washington, v. 2, n. 90, 1989.
- COSTA, S.M.C.; COELHO, M.C.J.; ASSIS, R.V.C. Colite ulcerativa e doença de Crohn: estudo retrospectivo em biópsias realizadas no Hospital Universitário de Juiz de Fora. **Revista do Hospital Universitário**, Juiz de Fora, v. 25, p. 99-109, 1999.
- CROSS, S.S.; HARRISON, R.F. Discriminant histological features in the diagnosis of idiopathic inflammatory bowel disease: analyses of a large dataset by novel data visualization technique. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 55, p. 51-57, 2002.
- DUNDAS, S.A.C.; DUTTON, J.; SKIPWORTH, P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. **Histopathology**, Oxford, v. 31, p. 60-66, 1997.
- DUBÉ, A.K.; CROSS, S.S.; LOBO, A.J. Audit of the histopathological diagnosis of non-neoplastic colorectal biopsies: achievable standards for the diagnosis of inflammatory bowel disease. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 51, p. 378-381, 1998.
- EKBOM, A.; HELMICK, C.; ZACK, M.; ADAMI, H.O. Increase risk of large-bowel cancer in Crohn disease with colonic involvement. **Lancet**, London, p. 336-357, 1990.
- EMORY, T.S.; CARPENTER, H.A.; GOUSOUT, C.J.; SOBIN, L.H. **Atlas of gastrointestinal endoscopy & endoscopic biopsies**. Washington : Armed Forces Institute of Pathology, 2000, p. 258-549.
- FARMER, M., PETRAS, R.E.; HUNT, L.E.; JANOSKY, J.E.; GALANDIUK, S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 95, n. 11, p. 3184-3188, 2000.

FIOCCA, R.; CEPPA, P. Editorial: endoscopic biopsies. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 56, p. 321-322, 2003.

FIOCCHI, C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 115, p. 182-205, 1998.

FREITAS, J.A.; TACLA, M. Retocolite ulcerativa. In: DANI, R. 2. ed. **Gastroenterologia essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 362-373.

GIOLO, S.R. **Análise de dados discretos**. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, Departamento de Estatística, 2004.

GLICKMAN, R.M. Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn's disease. In: HARRISON, T.R. 14.ed. **Harrison's principles of internal medicine**. New York: McGraw-Hill, 1998. 1 CD ROM.

HAGGIT, R.C. Differential diagnosis of colitis. In: GOLDMAM, H.; APPELMAN H.D.; KAUFMAN, N. (Ed.). **Gastrointestinal pathology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990. p. 325-355.

JENKINS, D.; BALSITIS, M; GALLIVAN, S.; DIXON, M.F.; GILMOUR, H.M.; SHEPHERD, N.A.; THEODOSSI, A.; WILLIAMS, G.T. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease: the British Society of Gastroenterology initiative. **Journal of Clinical Pathology**, London v. 50, p. 93-105, 1997.

KANDICE, L.K. Inflammatory bowel disease. **Clinical Cornerstone**, Belle Mead, v. 4 n. 4, p. 49-57, 2002.

KIM, B.; BARNETT, J.L.; KLEER, C.G.; APPELMAN, H.D. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 94, p. 3258-62, 1999.

KOTZE, L.M.S.; PAROLIN, M.B.; KOTZE, P.G. Doença de Crohn. In: DANI, R. 2. ed. **Gastroenterologia essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 276-295.

KUMAR, N.B.; NOSTRANT, T.T.; APPELMAN, H.D. The histopathologic spectrum of acute self-limited colitis (acute infectious-type colitis). **American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 6, p. 523-529, 1982.

LE BERRE, N.; HERESBACH, D.; KERBAOL, M.; CAULET, S.; BRETAGNE, J.F.; CHAPERON, J.; GOSSELIN, M.; RAMEE, M.P. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from others types of colitis. **Journal of Clinical Pathology**, London v. 48, p.749-753, 1995.

LEVINE, D.S.; HAGGIT, R.C. Normal histology of the colon. **The American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 13, p. 966-984, 1989.

LINDBERG, E. MAGNUSSONJ, K.E.; TYSK, C.; JÄRNEROT, G. Antibodies (IgG, IgA, and IgM) to baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), yeast manan, gliadin ovalbumin and betalactoglobulin in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. **Gut**, London, v. 33, p. 909, 1992.

MACDERMOTT, R.P.; STENSON, W.F. Alterations of the immune system in ulcerative colitis and Crohn's disease. **Advanced in Immunology**, New York, v. 42, p. 285, 1988.

MICHALANY, J. **Técnica histológica em anatomia patológica**: com instruções para o cirurgião, enfermeira e citotécnico. São Paulo: Editora Pedagógica Universitária, 1980.

MORSON, B.C. ; DAWSON, I.M.P. ; JASS, J.R. ; PRICE, A.B. ; WILLIAMS, G.T. **Morson & Dawson's gastrointestinal pathology**. 3. ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990, p. 258-549.

OGURA, Y. BONEN, D.K.; INOHARA, N.; NICOLAE, D.L.; CHEN, F.F.; RAMOS, R.; BRITTON, H.; MORAN, T.; KARALIUSKAS, R.; DUERR, R.H.; ACHKAR, J.P.; BRANT, S.R.; BAYLESS, T.M.; KIRSCHNER, B.S.; HANAUER, S.B.; NUÑEZ, G.; CHO, J.H. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. **Nature**, London, v. 411, p. 603-606, 2001.

OWEN, D.A.; KELLY, J.K. **Atlas of gastrointestinal pathology**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, p. 97-165.

PODOLSKY, D.K. Inflammatory bowel disease (first of two parts). **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 325, p. 928-937, 1991.

PODOLSKY, D.K. Inflammatory bowel disease (second of two parts). **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 325, p. 1008-1016, 1991.

ROSE, S. Inflammatory bowel disease. In: _____ (Ed). **Gastrointestinal and hepatobiliary pathophysiology**. Madison Conn: Fence Creek Publishing, 1998. p. 245-257.

SANDERS, D.A.S. The differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Baillière's Clinical Gastroenterology**, London, v. 12, p. 19-33, 1998.

SARTOR, R.B. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 92, Suppl 12, p. 5S-11S, 1997.

SAUL, S.H.; SOLLENBERGER, L.C. Solitary rectal ulcer syndrome: its clinical and pathological underdiagnosis. **American Surgical Pathology**, New York, v. 9, p. 411-421, 1989.

SCHMITZ-MOORMANN, P.; HIMMELMANN, W.G. Does quantitative histology of rectal biopsy improve the differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis in adults? **Pathology Research Practice**, Stuttgart, v. 183, p. 481-488, 1988.

SELDENRIJK, C.A.; MORSON, C.B.; MEUWISSEN S.G.M.; SCHIPPER, N.W.; LINDEMAN, J.; MEIJER, M.L.J.C. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. **Gut**, London, v.32, p. 1514-1520, 1991.

SHIVANANDA, S.; HORDIJK, M.L.; TEN, K.F.J.; PROBERT, C.S.; MAYBERRY, J.F. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: a comparison of various diagnostic classifications. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 26, p. 167-173, 1991.

SMEDH, K.; ÖLAISON, G.; SJÖDAHJL, R. Importance of endoscopically visualized recurrent ileitis and small-bowel resection for symptoms in Crohn's disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 30, p. 473-477, 1995.

SPENCER, M. **Fundamentals of light microscopy**. Cambridge: University Press, 1982.

STENSON, W. Inflammatory bowel disease. In: YAMADA, et al. (Ed.). **Textbook of gastroenterology**. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1995. v. 1 p. 1754-1757.

SURAWICZ, C.M. HAGGITT, R.C; HUSSEMAN, M.; MCFARLAND, L.V. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 107, p. 755-763, 1994.

TALBOT, I.C.; PRICE A. B. **Biopsy pathology in colorectal disease**. London: Chapman and Hall, 1987, p. 117-145.

TANAKA, M.; RIDDELL, R.H.; SAITO, H.; SOMA, Y.; HIDAKA, H.; KUDO, H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from others forms of colitis and of Crohn disease from ulcerative colitis. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 34, p. 55-67, 1999.

TANAKA, M.; SAITO, H.; FUKUDA, S.; SASAKI, Y.; MUNAKATA, A.; KUDO, H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 35, p. 281-286, 2000.

TANAKA, M.; MASUDA, T.; YAO, T.; SAITO, H.; KUSUMI, T.; NAGURA, H.; KUDO, H. Observer variation of diagnoses based on simple biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v. 16, p. 1368-1372, 2001.

THEODOSSI, A.; SPIEGELHALTER, D.J.; JASS, J.; DIXON, M.; LEADER, M.; LEVISON, D.A.; LINDLEY, R.; FILIPE, I.;PRICE, A.; SHEPHERD, N.A.; THOMAS, S.; THOMPSON, H. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. **Gut**, London, v. 35, p. 961-968, 1994.

TSANG, P.; ROTTERDAM, H. Biopsy diagnosis of colitis: possibilities and pitfalls. **American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 23, p. 423-430, 1999.

WASHINGTON, K.;GREENSON, J.; MOTGOMERY, E. SHYR, Y.; CRISSINGER, K.D.; POLK, D.B.; BARNARD, J. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. **American Journal of Surgical Pathology**, New York, v. 26, n. 11, p. 1441-1449, 2002.

APÊNDICES

**APÊNDICE 1 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DAS BIÓPSIAS PELO DIAGNÓSTICO
PADRONIZADO**

CASO N.º _____

PRIMEIRO QUADRO

CRITÉRIO	SEGMENTO CÓLICO					
Atrofia críptica						
Distorção críptica						
Intensidade da inflamação						
Inflamação focal/difusa						
Plasmocitose basal						
Metaplasia de Paneth						
Depleção de muco						
Preservação de muco com inflamação aguda						
Granulomas						
Número de fragmentos						

+ = PRESENTE, - = AUSENTE

SEGUNDO QUADRO

VALOR	CRITÉRIOS
	H1: Atrofia críptica
	H2: Distorção críptica
	H3: Plasmocitose basal com intenso IIMMN
	H4: Metaplasia de Células de Paneth distal ao ângulo direito do cólon
	H5: Distribuição segmentar da atrofia e distorção de criptas
	H6: Distribuição segmentar da depleção de mucina
	H7: Preservação da mucina nos bordos das úlceras ou em criptas circundadas por neutrófilos
	H8: Divisão do NB* com IMMN focal pelo NB* com IIMMN
	H9: Divisão do NB* com atrofia críptica e severo IIMMN pelo NB* com severo IIMMN
	GRANULOMA

FONTE: A autora

Valor: 1= PRESENTE, 0 = AUSENTE.

APÊNDICE 2 - DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS ORIGINAIS

EXAME DIAGNÓSTICOS

- | | |
|----|--|
| 1 | 1. Mucosa ileal com formação de folículos linfóides. 2, 3, 4, 5 e 6. Colite crônica discreta, 7. Proctite crônica com discretos sinais de atividade. Nota: Ausência de granulomas e ausência de displasia. |
| 2 | 1. Ileíte crônica moderada. 2 e 3. Colite crônica moderada. 4. Colite crônica discreta. 5. Proctite crônica acentuada com moderada atividade inflamatória aguda. Nota: Ausência de microabscessos de criptas e granulomas epitelióides. |
| 3 | 1, 2, 3 e 4 Descritivo. 5 e 6. Colite e retite crônica e aguda ulcerada com abscessos crípticos inespecíficos. Compatível com RC em atividade. |
| 4 | 1 e 2. Colite crônica discreta com atividade focal discreta. 3. Colite crônica discreta. Metaplasia endócrina focal. 4. Colite crônica discreta com atividade discreta. Metaplasia endócrina. 5 e 6. Colite crônica acentuada com atividade moderada. Metaplasia endócrina. Abscessos crípticos. Nota: Quadro histológico compatível com RCUI em atividade. Negativo para displasia. |
| 5 | 1, 2 e 3. Fragmentos de mucosa cólica sem alterações significativas. 4 e 5. Fragmentos de mucosa cólica com alterações compatíveis com DII em atividade. |
| 6 | 1. Colite crônica em atividade. 2. Descritivo. 3 e 4. Colite crônica em atividade com criptite. 5. Proctite crônica em atividade. Nota: Compatível com RC em atividade. |
| 7 | 1 a 6. Colite crônica discreta. 7. Doença inflamatória intestinal compatível com RC em atividade. Nota: Em 4 compatível com pólipos inflamatórios. |
| 8 | 2, 3, 6 e 7. Compatível com RC em atividade. 1, 4 e 5 Descritivo. |
| 9 | 1, 2, 3, 4 e 7. Descritivo. 5 e 6. Borda e úlcera de lesão ulcerada. Nota: Ausência de agentes causais específicos. O quadro histológico pode ser compatível com DII no entanto não há elementos específicos para conclusão diagnóstica. |
| 10 | 1, 2, 4 e 5. Colite crônica moderada. 3. Compatível com RC crônica em atividade. Nota: Ausência de displasia. |
| 11 | 1, 2, 3. Colite crônica aguda erosiva. 4, 5, 6. DII compatível com RC, atividade inflamatória intensa. Nota: Ausência de displasia. |
| 12 | 1. Ileíte crônica discreta. 2 a 6. DII condizente com RC em fase ativa. 7. Pólipo inflamatório (tecido de granulação). |
| 13 | 1. Colite crônica moderada e aguda discreta. 2 ao 6. Colite crônica e aguda moderada. Quadro histológico compatível com RC em atividade. Nota: presença de focos de displasia de baixo grau, no espécime n.º 6. |
| 14 | 1. Descritivo. 2 a 4. Colite crônica discreta. 5. Inflamação crônica retal com alterações histopatológicas condizentes com RC em atividade. |
| 15 | 1, 2, 3 e 4 Mucosa cólica sem alterações histológicas significativas. 5. Colite crônica discreta. 6. Proctite crônica e aguda discreta. Nota: Em 6 as alterações histológicas são sugestivas de RC em atividade, ausência de agentes causais. |
| 16 | 1 e 2. Colite crônica e aguda. 3, 4 e 5. Colite crônica discreta inespecífica. Nota: Nos itens 1 e 2 há alterações histopatológicas sugestivas mas não conclusivas para RC. |
| 17 | 1. Proctite crônica e aguda ulcerada. Presença de abscesso críptico em uma glândula. 2. Colite crônica e aguda acentuadas. 3. Colite crônica moderada com grande número de eosinófilos. 4. Colite crônica discreta. 5. Colite crônica discreta com sinais histopatológicos |

de atividade. Nota: As alterações histológicas encontradas em 1, 2, 3, 4 e 5 são condizentes com RC em atividade.

- 18 1 e 2. Colite crônica moderada. 3. Colite crônica e aguda moderada. Presença de abscessos crípticos compatível com RC fase ativa. 4. Colite crônica e aguda acentuadas ulcerada. 5. Colite crônica e aguda acentuadas com abscessos crípticos compatível com RC fase ativa. Nota: presença de displasia de baixo grau no fragmento 5.
- 19 1. Enterite crônica com atividade discreta. 2 e 3. Colite crônica em atividade. 4, 5 e 6. Colite crônica sem sinais de atividade compatível com fase quiescente. Nota: Ausência de displasia.
- 20 1. Descritivo. 2 e 3. Colite crônica discreta. 4. Colite crônica com sinais de atividade. 5 e 6 Colite crônica ulcerada com sinais de atividade, compatível com RC.
- 21 1. Ileíte crônica inespecífica. 2, 3 e 4. Compatível com RC quiescente. 5 Compatível com RC em atividade. 6. Pólipo inflamatório.
- 22 1. Mucosa ileal histologicamente preservada. 2, 3, 4 e 6. Colite crônica e aguda ulcerada. 5. Colite granulomatosa tuberculóide. Nota: Quadro morfológico compatível com DC. Ausência de malignidade.
- 23 1. Ileíte crônica e aguda erosiva. 2 e 3. Colite crônica discreta. Displasia epitelial de baixo grau em 3, 4, 5 e 7. Edema de mucosa cólica. 6. Colite crônica e aguda moderada com abscessos crípticos. 8. Adenocarcinoma tubular invasor ulcerado moderadamente diferenciado.
- 24 1. Ileíte crônica e aguda ulcerada. 2. Colite crônica com discretos sinais de atividade inflamatória. 3, 4, 5, 6 e 7. Colite crônica discreta. Ausência de displasia. Nota: O aspecto histológico pode ser compatível com DII. Presença de 1 granuloma epitelióide em 3. Recomenda-se afastar clinicamente DC/ tuberculose intestinal.
- 25 1. Mucosa ileal sem alterações significativas. 2, 3, 5 e 6. Colite crônica moderada. 4. Colite crônica em atividade inflamatória erosiva. Nota: Ausência de displasia/ granulomas. Quadro histológico compatível com DII.
- 26 1. Ileíte crônica e aguda moderadas. 2 ao 7. Colite crônica e aguda moderada. 8 e 9. Pólipo hiperplásico.
- 27 1 e 2. Colite crônica moderada inespecífica. 3, 4, 5 e 7. Compatível com RC em discreta atividade inflamatória. 6. Compatível com RC com moderada atividade inflamatória. Nota: Ausência de displasia.
- 28 1. Ver descrição microscópica. 2, 3 e 5. Colite crônica e aguda ulcerada. 4. Colite granulomatosa compatível com DC.
- 29 1, 2 e 3. Descritivo. 4 e 5. DII em atividade condizente com RC em atividade. 6. Pólipo inflamatório hiperplásico com displasia de baixo grau.
- 30 1. Mucosa ileal com edema moderado e inflamação crônica inespecífica discreta. 2 ao 5. Mucosa cólica e retal com inflamação crônica inespecífica e aguda erosiva. Presença de microabscessos crípticos nos números 2, 3 e 5. Ausência de granulomas nas amostras examinadas. Nota: Em vista dos achados anatomopatológicos sugerimos considerar clinicamente a possibilidade de RC.
- 31 1. Descritivo. 2, 3, 4, 5, 6 e 8. Colite crônica discreta. 7. Proctite crônica difusa em atividade compatível com RC.
- 32 1 ao 5. Pancolite crônica e aguda difusa ulcerada. Ausência de granulomas, patógenos e displasia.
- 33 1 e 2. Colite crônica discreta. 3, 4 e 5. DII em atividade condizente com RC em atividade.

- 34 1. Mucosa entérica com folículo linfóide. 2 e 7 Colite crônica e aguda erosiva moderada. 3, 5 e 6. Colite crônica com discretos sinais de atividade. 4 Descritivo.
- 35 1 a 5. Borda e fundo de lesão ulcerada, presença de tecido de granulação, epitélio regenerativo. Ausência de granuloma nesta amostra. Nota: O aspecto histológico favorece DC em atividade.
- 36 1. Descritivo. 2 e 4. Colite crônica moderada com atividade inflamatória moderada. 3, 5 e 6. Colite crônica moderada. 7. proctite crônica moderada granulomatosa. Nota: Aspecto histológico compatível com DII padrão DC. Ausência de displasia.
- 37 1 ao 7. Quadro histológico compatível com DC.
- 38 1. Ileíte crônica discreta inespecífica. 2. Colite crônica em atividade discreta inespecífica. 3. Colite crônica em atividade moderada com microabscesso críptico compatível com RC em atividade. 4. Colite crônica em atividade moderada inespecífica. 5. Colite crônica moderada com sinais discretos de atividade compatível com RC em atividade. 6. Colite crônica em atividade moderada inespecífica. 7. Colite crônica moderada inespecífica. 8. Colite crônica moderada com sinais de atividade discreta inespecífica.
- 39 1, 2 e 3. Colite crônica em atividade moderada. 4. Colite crônica discreta inespecífica. 5. Mucosa de padrão cólico Proximal com discreto edema. Nota: negativo para malignidade.
- 40 1. Ileíte crônica e aguda. 2 ao 6. DII crônica em atividade compatível com RC.
- 41 1, 2 e 3. Descritivo. 4 e 5. DII condizente com RC em atividade discreta.
- 42 1. Mucosa ileal preservada. 2. Colite crônica e aguda com microabscesso de cripta. 3 e 6. Colite crônica discreta. 4, 5 e 7. Colite crônica discreta com epitélio regenerativo. 8. Proctite crônica moderada. Nota: DII em atividade considerar a possibilidade de RC.
- 43 1. Mucosa de intestino delgado sem alterações histológicas significativas. 2, 3 e 4. Colite crônica discreta. 5 e 6. Colite crônica discreta. Metaplasia endócrina. 7 Proctite crônica ulcerada acentuada com abscessos crípticos. 8. Compatível com pólipos inflamatórios ulcerados. 9. Proctite crônica ulcerada, acentuada. Nota: Quadro histológico pode ser compatível com RC em atividade. Indefinido para displasia.

APÊNDICE 3 - DADOS DOS EXAMES ANALISADOS (43 EXAMES DE 37 PACIENTES)

continua

EXAME	IDADE	SEXO	SEGUIMENTO (ANOS)	NÚMERO DE FRAGMENTOS	NÚMERO DE LÂMINAS	PADRÃO OURO	HIPÓTESE NA REQUISIÇÃO DO EXAME	DIAGNÓSTICO ORIGINAL (DO)	DIAGNÓSTICO PADRONIZADO DE REVISÃO (DPR)	PRESENÇA DE GRANULOMA NO DO	PRESENÇA DE GRANULOMA NO DPR
1	15	M	6	14	7	DC	DC	Inconclusivo	DC	Não	Não
2	27	F	8	17	7	RC	RC	Inconclusivo	RC	Não	Não
3	26	F	5	18	6	RC	RC	RC	RC	Não	Não
4	26	F	5	21	6	RC	RC	RC	RC	Não	Não
5	22	M	3	19	5	DC	DC	Inconclusivo	DC	Sim	Sim
6	19	F	6	12	5	RC	RC	RC	RC	Não	Não
7	30	F	9	24	7	RC	RC	RC	RC	Não	Não
8	30	F	2	21	7	RC	RC	RC	RC	Não	Não
9	41	M	1	21	7	DC	DC	Inconclusivo	DC	Não	Sim
10	45	F	21	18	5	RC	RC	RC	RC	Não	Não
11	20	F	3	22	6	RC	RC	RC	RC	Não	Não
12	27	M	1	15	7	RC	RC	RC	RC	Não	Não
13	25	F	2	18	6	RC	RC	RC	RC	Não	Não
14	24	M	1	12	5	RC	RC	RC	RC	Não	Não
15	32	M	17	15	6	RC	RC	RC	RC	Não	Não
16	36	F	11	11	5	RC	RC	RC	RC	Não	Não
17	31	F	4	23	5	RC	RC	RC	RC	Não	Não
18	47	M	14	18	5	RC	RC	RC	RC	Não	Não
19	50	F	13	20	6	RC	RC	Inconclusivo	RC	Não	Não
20	29	M	5	20	6	RC	RC	RC	RC	Não	Não
21	30	F	6	15	6	RC	RC	RC	RC	Não	Não
22	41	F	5	11	6	DC	DC	DC	DC	Sim	Sim

conclusão

EXAME	IDADE	SEXO	SEGUIMENTO (ANOS)	NÚMERO DE FRAGMENTOS	NÚMERO DE LÂMINAS	PADRÃO OURO	HIPÓTESE NA REQUISIÇÃO DO EXAME	DIAGNÓSTICO ORIGINAL (DO)	DIAGNÓSTICO PADRONIZADO DE REVISÃO (DPR)	PRESEÇA DE GRANULOMA NO DO	PRESEÇA DE GRANULOMA NO DPR
23	50	F	13	25	7	RC	RC	Inconclusivo	RC	Não	Não
24	15	M	6	21	7	DC	N	DC	DC	Sim	Sim
25	37	F	8	21	6	DC	DC	Inconclusivo	RC	Não	Não
26	36	M	7	21	7	DC	DC	Inconclusivo	DC	Não	Não
27	41	F	11	39	7	RC	RC	RC	RC	Não	Não
28	14	M	5	9	5	DC	DC	DC	DC	Sim	Sim
29	17	F	5	14	6	RC	RC	RC	RC	Não	Não
30	15	M	5	21	5	DC	DC	RC	DC	Não	Sim
31	27	F	7	19	8	RC	RC	RC	RC	Não	Não
32	23	M	8	18	5	DC	DC	Inconclusivo	DC	Não	Sim
33	22	F	5	20	5	RC	RC	RC	RC	Não	Não
34	37	M	9	20	7	RC	RC	RC	Inconclusivo	Não	Não
35	20	M	9	11	5	DC	DC	DC	DC	Não	Sim
36	36	F	6	20	7	DC	DC	DC	DC	Sim	Sim
37	57	F	4	29	7	DC	DC	DC	DC	Sim	Sim
38	23	F	8	36	8	RC	RC	RC	RC	Não	Não
39	15	F	13	30	5	RC	RC	Inconclusivo	RC	Não	Não
40	23	M	5	27	6	RC	RC	RC	RC	Não	Não
41	43	M	14	20	5	RC	RC	RC	RC	Não	Não
42	42	M	10	24	7	RC	DC	RC	RC	Não	Não
43	44	M	14	16	7	RC	RC	RC	RC	Não	Não
MÉDIA	25		6	19,7	6,1						
TOTAL				846	264					6 (46,1%)	10 (76,9%)

FONTE: A autora

APÊNDICE 4 - AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DOS EXAMES PELO MÉTODO DE TANAKA ET AL. (2000)

N.º DO EXAME	H1	H2	H3	H4	ESCORE _{DII}	CATEGORIA DII	H5	H6	H7	H8	H9	ESCORE _{DC}	CATEGORIA FINAL
1	1	0	1	1	3	Definido DII	1	1	1	1	1	2	Definido DC
2	1	0	1	0	1	Provável DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
3	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0,5	1	-6,5	Definido RC
4	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0,5	1	-6,5	Definido RC
5	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	1	Granuloma	Definido DC
6	1	1	1	1	6	Definido DII	0	1	0	0	1	-5	Definido RC
7	1	1	1	0	4	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
8	1	1	1	1	6	Definido DII	1	1	0	0	1	-3	Definido RC
9	1	1	1	0	4	Definido DII	0	1	0	1	0,75	Granuloma	Definido DC
10	1	1	0	0	1	Provável DII	0	0	0	1	1	-5	Definido RC
11	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
12	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
13	1	1	1	0	4	Definido DII	0	0	0	0,33	1	-7,01	Definido RC
14	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
15	1	1	1	0	4	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
16	1	1	1	1	6	Definido DII	1	1	0	0,66	1	-1,02	Definido RC
17	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0,33	1	-7,01	Definido RC
18	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
19	1	1	1	1	6	Definido DII	1	1	0	1	2	-3	Definido RC
20	1	1	1	0	4	Definido DII	0	0	0	0,4	0,5	-5,3	Definido RC
21	1	1	1	1	6	Definido DII	1	0	0	0,66	1	-4,02	Definido RC
22	1	1	1	0	4	Definido DII	1	1	1	0,8	0,2	Granuloma	Definido DC
23	1	1	1	0	4	Definido DII	1	1	0	1	3	-6	Definido RC
24	1	1	1	1	6	Definido DII	1	1	1	1	0,33	Granuloma	Definido DC
25	1	1	1	0	4	Definido DII	0	1	1	1	3	-6	Definido RC
26	1	1	1	1	6	Definido DII	1	1	1	1	1	2	Definido DC
27	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0,75	1,33	-6,74	Definido RC
28	1	1	1	1	6	Definido DII	0	1	1	1	1	Granuloma	Definido DC
29	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0,25	1	-7,25	Definido RC
30	1	1	1	1	6	Definido DII	1	0	1	0,75	1	Granuloma	Definido DC
31	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	3	-14	Definido RC
32	1	1	1	1	6	Definido DII	0	1	1	0,8	1	Granuloma	Definido DC
33	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	1,33	-8,99	Definido RC
34	1	1	1	0	4	Definido DII	1	1	0	1	1	0	Indeterminado
35	1	1	1	1	6	Definido DII	0	1	1	0,4	1	Granuloma	Definido DC
36	1	1	1	1	6	Definido DII	1	1	0	1	1	Granuloma	Definido DC
37	1	1	1	1	6	Definido DII	0	1	0	1	1	Granuloma	Definido DC
38	1	1	1	0	4	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
39	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0,6	1	-6,2	Definido RC
40	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
41	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC
42	1	1	1	1	6	Definido DII	1	1	0	1	2	-3	Definido RC
43	1	1	1	1	6	Definido DII	0	0	0	0	1	-8	Definido RC

FONTE: A autora

ANEXO

How To Increase Sensibility and Specificity of Histopathological Report in Inflammatory Bowel Disease

R.K.S. Baldin, H.M.B.A. Amarante, A.J. Baldin, R.A. Bonardi,
J.P.K. Kotinda and J.E.Q. Telles

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

Summary

The goal of this study is to test the accuracy, sensibility, specificity and routine use of the method developed by Tanaka et al^{1,2,3} in the histological evaluation of Inflammatory Bowel Diseases (IBD). The method was used because the criteria were defined after the statistical analysis of 70 morphologic aspects being the most discriminative. The method quantifies the importance of each criterion in 2 equations generating scores that classify the cases. In our study we retrospectively evaluate 30 cases, without clinical information. We compare the previous diagnosis with the clinical, endoscopic and radiological diagnosis ("gold standard"). There was an increase of 23% in the accuracy, but its application was limited for just 20% of the cases due to inadequate sampling and disease without activity at the biopsy moment.

Introduction

IBD is divided into Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). Both chronic with acute phases of unknown etiology. The pathologists tend to overdiagnose physiologic inflammatory cells as evidence of colitis and underdiagnose specific etiologic types of colitis (Tsang et al⁴). IBD's distinction is important in the treatment and clinical follow up. Therefore, accurate histological diagnosis of IBD remains an important clinical problem (Farmer et al⁵). Realizing these difficulties in histological evaluation of routine we decided to search a manner to improve the diagnosis.

Material and Method

We analyze 30 specimens, 24 IBD (17 UC and 7 CD) and 6 control subjects (1 diverticular disease, 1 portal hypertension, 1 graft versus host disease, 1 megacolon, 1 irritable bowel syndrome and 1 parasitosis). Each biopsy was stained with haematoxylin and eosin, without knowledge of clinical information or of the previous diagnosis. The 10 histological criteria of the system of Tanaka (Table 1). This system defines 2 diagnosis groups. The first use H1 until H4 that calculates a score and classifies the cases in 5 categories: Definite IBD, Probable IBD, Unknown, Probable non-IBD and Definite non-IBD. The second group use H5 until H9 and calculates other score that divides the cases into 5 categories: Definite CD, Probable CD, Indeterminate, Probable UC and Definite UC. When granuloma is present in an IBD's case, it is classified as CD. Only the cases with established clinical diagnosis were included in the study.

Results

One case (3%) was excluded because of small and fragmented speci-

Table 1: Simple criteria distinguishing between IBD and other forms of colitis (non-IBD), and between CD and UC.

Category	Definition	
Criteria for IBD and non-IBD		
IBD-Score (S_{IBD}) = $2H_1 + 3H_2 + 3H_3 + 2H_4 - 4$		
Definite IBD	$S_{IBD} \geq 2$	H: Crypt atrophy
Probable IBD	$S_{IBD} = 1$	H: Crypt distortion
Unknown	$S_{IBD} = 0$	H: Basal plasmocytosis with severe MN*
Probable non-IBD	$S_{IBD} = -1$	H: Paneth cell metaplasia distal to the hepatic flexure
Definite non-IBD	$S_{IBD} \leq -2$	
Criteria for CD e UC		
CD-Score (S_{CD}) = $2H_5 + 3H_6 + 2H_7 + 3H_8 - 3H_9 - 5$		
Definite CD	$1.0 \leq S_{CD}$ ou EG	H: Segmental distribution of atrofia or distortion
Probable CD	$0.3 \leq S_{CD} < 1.0$	H: Segmental distribution of mucin depletion
Indeterminate	$-0.3 < S_{CD} < 0.3$	H: Mucin preservation at an ulcer edge or in crypts with surrounding neutrophils
Probable UC	$-1.0 < S_{CD} \leq -0.3$	H: Ratio of NB** with focal MN* to NB** with focal or diffuse MN*
Definite UC	$S_{CD} \leq -1.0$	H: Ratio of NB** with both atrophy and severe MN* to NB** with severe MN*

EG, Epiteleoid Granulomas; MN*, mononuclear cell inflammation; NB**, the number of biopsy specimens.

Iguassu Falls, Brazil, June 9-13, 2004

3

Table 2: Comparison of the PD, previous diagnosis, Se, Sensibility, Sp, Specificity, and diagnosis with Tanaka's method.

	Se	Sp	Clinical Diagnosis/UC (4 Cases)	Clinical Diagnosis/DC (2 Cases)
PD/UC	0,50	0,50	2	0
PD/NON-IBD			2	1
PD/CD	0,50	0,80	0	1
TANAKA/UC	1,00	0,50	4	1
TANAKA/CD	0,50	1,00	0	1

men. Eleven cases (36%) were non active disease, what prevented the criterion evaluation H7. In 23 cases (76%) there only one sample was preventing the criteria analysis H5 and H6, that evaluate the segmental distribution of the alterations. Of the 30 patient, 6 (20%) could complete the 10 histological criteria of the method (Table 2). In these 6 cases the accuracy was 83%, while in the previous diagnosis it was 50%. The sensibility for UC was 100%, while in the previous diagnosis 50%. The specificity to CD belonged to 100% while in the previous 80%. In the sensibility to DC and specificity for UC the method and the previous diagnosis obtained 50%.

Conclusions

The inclusion criteria adopted by Tanaka, were restrictive in inflammatory disease activity at the moment the biopsy was obtained, clinical follow up of 12 months for non-IBD and 24 months for IBD and at least sample of 5 bowel segments, being 1 of the rectum. We checked its routine use and observed that the method just applied to 20% of the biopsies. The method does not allow its application in cases of non active disease (criterion H7) or with sample of only one intestinal segment (criteria H5 and H6). The limitation of the number of samples and separation of specimens by bowel segment, the literature demonstrates that the pathologist needs analyse the distribution of the lesions in the colon, to improve for accuracy of the histological diagnosis. Seldenrijk et al ⁶, considers their better diagnostic accuracy rates can be explained by the fact that the use of multiple colonic biopsy specimens from different sites rather than one rectal biopsy specimen. This criterion is essential for the endoscopic and clinical diagnosis, but not always it is informed to the pathologist, which collaborate, evaluating this microscopically data. Benthey et al⁷ conclude that a full colonoscopic series gave more accurate diagnosis than a rectal biopsy. In the six complete evaluated cases (with multiple colonic biopsy) the method increased 33% accuracy of the diagnosis, 50% the sensibility for UC and 20% the

specificity to CD. Jenkins et al⁸, created a Guideline of British Society of Gastroenterology. It is a checklist, for IBD. It was made from the specialists' consensus in gastrointestinal pathology, selecting criteria evidence-based, mounting a protocol with standardized requisition and reporting. This guide demands lesions distribution how one of minimum information. Theodossi et al⁹, selected by statistical analysis, 10 discriminatory morphologic criteria and mounted a system of scoring for IBD. It also concludes that IBD's Classification should be based in all available evidence clinical, radiological and histological.

References

- 1 TANAKA, M., *et al.* Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from others forms of colitis and of Crohn disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*, 34, 55-67,1999.
- 2 TANAKA, M., *et al.* Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol*, 35, 281-286.,2000.
- 3 TANAKA, M., *et al.* Observer variation of diagnoses based on simple biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 16, 1368-1372, 2001.
- 4 TSANG, P.; ROTTERDAM, H. Biopsy Diagnosis of Colitis: Possibilities and Pitfalls. *Am J Surg Pathol*, v.23(4), p. 423-430, 1999.
- 5 FARMER, M; *et al.*; The importance of Diagnostic Accuracy in Colonic Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*, 95, 3184-3188, 2000.
- 6 SELDENRIJK, C.A.; *et al.* Histopathological evaluation of colonic Mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: Diagnostic implications. *Gut*, 32, p. 1514-1520, 1991.
- 7 BENTLEY, E; JENKINS, D; CAMPBELL, F; WARREN,B. How Could improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from na international workshop. *J Clin Pathol*, 55, 955-960, 2002.
- 8 JENKINS, B; *et al* Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology initiative. *J Clin Pathol*, 50, 93-105, 1997.
- 9 THEODOSSI, A., *et al.* Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut*, 35, p. 961-968, 1994.