

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**BRUNA DEVENS CONTE
LUCCA STEPHANI RIBEIRO
MARCELA FRANCISCHETTO RIBEIRO VIANNA**

PRINCIPAIS ACHADOS MACROSCÓPICOS NA DOENÇA DE WHIPPLE:
Uma revisão sistemática da literatura

VITÓRIA
2024

BRUNA DEVES CONTE
LUCCA STEPHANI RIBEIRO
MARCELA FRANCISCHETTO RIBEIRO VIANNA

PRINCIPAIS ACHADOS MACROSCÓPICOS NA DOENÇA DE WHIPPLE:

Uma revisão sistemática da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Bertollo Ferreira

VITÓRIA

2024

BRUNA DEVENS CONTE
LUCCA STEPHANI RIBEIRO
MARCELA FRANCISCHETTO RIBEIRO VIANNA

**PRINCIPAIS ACHADOS MACROSCÓPICOS NA DOENÇA DE WHIPPLE: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

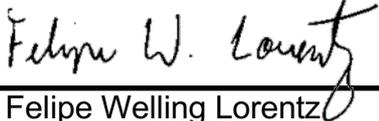
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 7 de junho de 2024.

BANCA EXAMINADORA


Felipe Bertollo Ferreira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador

Ana Paula Hamer Sousa Clara
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
(Banca Interna)


Felipe Welling Lorentz
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
(Banca Interna)

Dedicamos às nossas famílias, aos colegas que ajudaram na composição desta pesquisa e ao nosso orientador.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, que é nosso sustento diário, às nossas famílias e amigos pelo apoio e paciência.

Agradecemos imensamente às nossas colegas Gabriela Azevedo Solino, Maria Antonia Lopes de Sousa e Marina Boechat Melado, que nos ajudaram no decorrer de toda a pesquisa e participaram da elaboração deste trabalho.

Agradecemos aos profissionais que nos auxiliaram no caminho, especialmente o Dr. Felipe Bertollo Ferreira, nosso orientador, que nos instruiu e não poupou esforços para nos ajudar e solucionar os problemas que encontramos ao decorrer deste trabalho.

E não poderíamos deixar de agradecer aos pacientes, que foram nossa principal inspiração para a realização deste trabalho.

Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.

Carl Jung

RESUMO

Introdução: A doença de Whipple é causada pelo *Tropheryma whipplei*. Em sua forma clássica, apresenta-se com artralgia, perda de peso, diarreia crônica, dor abdominal e fadiga. **Objetivos:** Analisar os aspectos macroscópicos da DW na endoscopia digestiva alta e correlacionar dados da biópsia e macroscopia com o tratamento. **Métodos:** Essa revisão foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, utilizando os descritores: *Whipple disease AND Endoscopy*. Obteve-se um total de 285 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram excluídos os que não se adequaram ao tema e aos objetivos desta revisão, restando 59 artigos. Após leitura integral destes, foram selecionados 28 artigos. **Resultados/Discussão:** Houve predomínio do sexo masculino e o acometimento foi mais prevalente em indivíduos acima dos 40 anos. O achado macroscópico mais descrito foi a mucosa com padrão granular branco-amarelado sugestivo de hiperplasia linfóide. Em relação a biópsia, a descrição predominante foi de macrófagos espumosos, presente na lâmina própria PAS positivos. Os principais sintomas foram a perda de peso e diarreia. Houve grande variedade entre os tratamentos, sendo o mais descrito Ceftriaxona seguido de Sulfametoxazol-Trimetoprima para manutenção. **Conclusão:** A DW é rara e pouco descrita na literatura. Mais estudos são necessários a fim de elucidar a DW, seu tratamento ideal e remissão endoscópica da doença.

Palavras-chave: doença de Whipple; *Tropheryma whipplei*; endoscopia

ABSTRACT

Introduction: Whipple's disease is caused by *Tropheryma whipplei*. In its classic form, it presents with arthralgia, weight loss, chronic diarrhea, abdominal pain, and fatigue. **Objectives:** Analyze the macroscopic aspects of DW in upper gastrointestinal endoscopy and correlate biopsy and macroscopy data with treatment. **Methods:** The review was carried out using PubMed/MEDLINE databases. The descriptors used were: Whipple disease AND Endoscopy. A total of 285 articles were obtained. After reading the titles and abstracts, those that did not fit the theme and objectives of this review were excluded, leaving 59 articles. After reading them in full, 28 articles were selected. **Results/Discussion:** There was a predominance of males and the involvement was more prevalent in individuals over 40 years old. The most frequently described macroscopic finding was the mucosa with a white-yellowish granular pattern suggestive of lymphoid hyperplasia. Regarding the biopsy, the predominant description was of foamy macrophages, present in the PAS-positive lamina propria. The main symptoms were weight loss and diarrhea. There was a variety among the treatments, the most described was Ceftriaxone followed by Trimethoprim-Sulfamethoxazole for maintenance. **Conclusion:** WD is rare and little described in the literature. Thus, further studies are needed in order to increasingly elucidate WD, as well as its ideal treatment and endoscopic remission of the disease.

Keywords: Whipple's disease; *Tropheryma whipplei*; endoscopy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma apresentando a estratégia de seleção de artigo.....	16
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Áreas e aspectos analisados na Doença de Whipple.....	17
Tabela 2 - Achados macroscópicos na Doença de Whipple e frequência relatada nos artigos selecionados.	18
Tabela 3 - Sintomas da Doença de Whipple descritos por ordem de frequência.....	20

LISTA DE SIGLAS

DW	Doença de Whipple
PAS	Ácido Periódico de Schiff
PCR	Reação em cadeia da polimerase
SMX-TMP	Sulfametoxazol-Trimetoprima

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	14
3	METODOLOGIA	15
4	RESULTADOS	18
4.1	EPIDEMIOLOGIA E COMORBIDADES	18
4.2	ACHADOS MACROSCÓPICOS	18
4.3	ACHADOS MICROSCÓPICOS	19
4.4	SINTOMAS RELATADOS	19
4.5	TRATAMENTO	20
5	DISCUSSÃO	22
6	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Whipple (DW) foi descrita pela primeira vez em 1907, como uma Lipodistrofia intestinal. Foi em 1949, que a doença foi renomeada, após a descrição de macrófagos na lâmina própria contendo material intracelular com Ácido Periódico de Schiff (PAS) positivo.¹

É uma doença bacteriana infecciosa, causada pelo *Tropheryma whipplei*, um bacilo gram-positivo, de baixa virulência e alta infectividade que pode afetar diversos sistemas e diferentes órgãos, principalmente o trato gastrointestinal.² Tem como principal característica a interferência na capacidade de metabolização de lipídios pelo corpo, levando a uma gama de manifestações clínicas, tais como artralgia, perda de peso, diarreia crônica, dor abdominal e fadiga na sua forma clássica, e sintomas neurológicos, como demência e convulsões em formas mais graves.^{3,4}

Os estudos sugerem que a DW é mais comum em homens de raça branca e de meia idade. A principal via de transmissão descrita é fecal-oral, e pode estar associada a uma predisposição genética do hospedeiro, visto que nem todas as pessoas que têm contato com o bacilo manifestam a doença. Em alguns pacientes é possível observar a representação do HLA-B27, entretanto, não houve nenhum agrupamento familiar consistente além de relatos raros, até o momento.^{5,6}

É uma patologia de difícil diagnóstico, uma vez que é uma doença rara e de manifestações clínicas variáveis e inespecíficas, deve ser considerada em todos os pacientes com as quatro manifestações cardinais (artralgias, diarreia, dor abdominal e perda de peso) após a exclusão de condições mais comuns, como doença inflamatória intestinal, causas de diarreia infecciosas e doenças parasitárias crônicas.⁷

Os exames laboratoriais podem fornecer diversos achados que, apesar de inespecíficos isoladamente, podem ser, em conjunto, sugestivos do diagnóstico. Contudo, diagnóstico definitivo é baseado na histologia, com coloração de Ácido Periódico de Schiff em biópsias duodenais e é considerada a ferramenta diagnóstica mais confiável para a DW clássica, devendo, portanto, ser realizada quando houver suspeita clínica.⁸

A respeito dos aspectos macroscópicos, o relato é de mucosa duodenal com aspecto amarelado, com placas esbranquiçadas e sinais de eritema, com edema e vasos linfáticos dilatados.^{9,10} Embora os exames de imagem sejam de grande relevância, a confirmação diagnóstica é realizada por biópsias duodenais. Diante do histopatológico, é possível visualizar alargamento dos vasos linfáticos, desarranjo da arquitetura e atrofia das vilosidades, e a presença de numerosos macrófagos contendo grânulos glicoproteicos, PAS positivos na lâmina própria.⁹⁻¹¹ O achado de vacúolos de aparência espumosa no citoplasma de macrófagos infiltrando a lâmina própria do intestino delgado e contendo grande quantidade de material PAS positivo na detecção histológica é o método diagnóstico padrão.⁸

A DW era potencialmente fatal antes da ampla disponibilidade de antibióticos, porém atualmente possui bom prognóstico logo no início da terapia antimicrobiana. O regime “padrão ouro” não é bem estabelecido na literatura, assim, nas formas clássicas ou localizadas da DW, é sugerido que o tratamento inicial seja com antibiótico intravenoso ativo contra o *T. whipplei* e que atravesse a barreira hematoencefálica, seguido de 12 meses de terapia oral de manutenção com Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMX-TMP).⁸⁻¹⁰ Naqueles pacientes que apresentarem manifestações no Sistema Nervoso Central, o tempo de tratamento da fase inicial pode ser estendido para quatro semanas, e o acréscimo de corticoterapia com prednisona é recomendado.¹⁰

Diante da escassez de informações na literatura e estimulado por um caso novo desta doença, foi performada uma revisão sistemática de toda literatura médica e levantados dados e fatos que serão analisados e discutidos ao longo deste texto, com ênfase nos aspectos microscópicos e macroscópicos da DW. Essa revisão da literatura tem como objetivo primário analisar os aspectos macroscópicos da Doença de Whipple na endoscopia digestiva alta. E como objetivos secundários: correlacionar dados evolutivos da biópsia e macroscopia com a evolução do tratamento, identificar a relação dos aspectos macroscópicos com o tempo de evolução da doença e avaliar o tratamento e evolução clínica da DW.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Essa revisão da literatura tem como objetivo primário analisar os aspectos macroscópicos da Doença de Whipple na endoscopia digestiva alta. E como objetivos secundários: correlacionar dados evolutivos da biópsia e macroscopia com a evolução do tratamento, identificar a relação dos aspectos macroscópicos com o tempo de evolução da doença e avaliar o tratamento e evolução clínica da DW.

3 METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, coletando artigos no período de abril de 2022. Os artigos foram selecionados a partir da seguinte combinação de descritores: *Whipple disease AND Endoscopy*, todos definidos pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) / *Medical Subject Headings* (MeSH).

A partir dessa pré-seleção, na base de dados PubMed/MEDLINE, foram utilizados artigos publicados entre os anos de 1960 e 2022, não sendo utilizado quaisquer filtros para selecionar os artigos. Ao final da seleção, foi encontrado um total de 285 artigos.

Em seguida, cinco revisores leram os títulos e, aqueles discordantes, foram lidos por um sexto revisor, que ficou encarregado de adicionar ou não o artigo para a próxima fase de seleção.

Assim, foram excluídos os artigos que não faziam menção à DW e que traziam a DW concomitante à outra infecção, obtendo-se 84 artigos. Destes, dividiram-se entre os seis revisores e foi feita a leitura dos resumos, sendo excluídos os artigos: repetidos, que utilizaram métodos de imagem que não a endoscopia e que não descreviam os achados macroscópicos ou microscópicos da DW via endoscopia e biópsia, respectivamente, restando 59 artigos.

Após leitura integral destes pelos seis revisores, foram considerados relevantes para a elaboração desta revisão todos os que abordaram sobre a DW e descreveram seus achados macro e microscópicos, além daqueles que traziam o quadro clínico do paciente e seu tratamento, alcançando um total de 28 artigos. Todos os passos da seleção estão demonstrados na Figura 1.

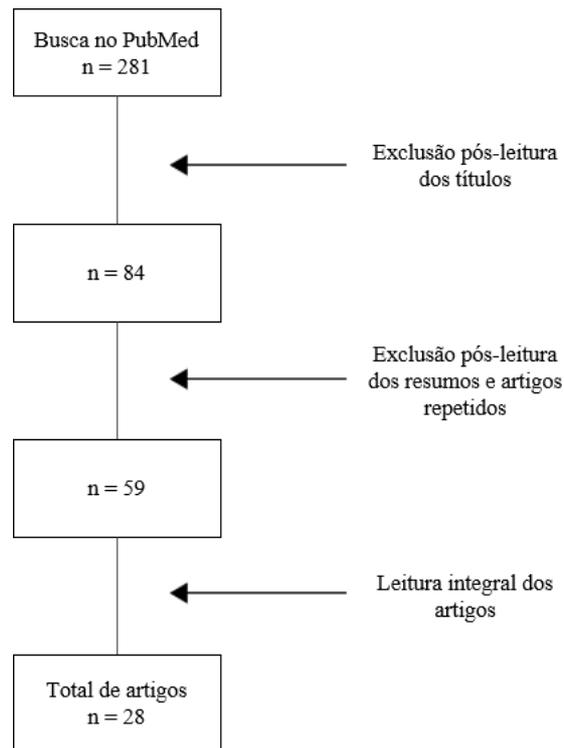


Figura 1. Fluxograma apresentando a estratégia de seleção de artigos. Fonte: elaborada pelo autor.

Após seleção dos artigos, foram analisados dados importantes para a temática do trabalho, os quais foram divididos em 5 áreas: dados dos estudos; características dos pacientes nos estudos; sintomas dos pacientes; exames complementares e laboratoriais realizados; tratamento. Para cada área, foram analisados diversos aspectos que serão melhor abordados na discussão deste trabalho e estão descritos na tabela I.

Área analisada	Aspecto analisado				
Dados dos estudos	Tipo de estudo	Ano de publicação	País de publicação		
Características dos pacientes nos estudos	Número	Idade	Sexo	Comorbidades	
Sintomas dos pacientes	Dor abdominal	Diarreia	Perda de peso	Artralgia	Outros sintomas
Exames complementares e laboratoriais	Achados macroscópicos pela endoscopia e/ou cápsula endoscópica	Achados microscópicos na biópsia de lesão	Resultado de PCR do paciente	Resultado do Ácido Periódico de Schiff (PAS) da lesão biopsiada	
Tratamento	Medicamento utilizado no 1º tratamento	Tempo no 1º tratamento	Medicamento utilizado no 2º tratamento (caso não tenha se resolvido no 1º tratamento)	Tempo no 2º tratamento (caso não tenha se resolvido no 1º tratamento)	Resposta ao tratamento

Tabela 1. Áreas e aspectos analisados na Doença de Whipple. Fonte: elaborada pelo autor.

4 RESULTADOS

4.1 EPIDEMIOLOGIA E COMORBIDADES

Em relação às comorbidades apresentadas pelos pacientes avaliados, dos 28 trabalhos analisados, em 15 os pacientes não tinham nenhuma comorbidade. Em 7, não foi informado se o paciente possuía ou não alguma comorbidade prévia. Apenas 5 estudos, menos de 50% de todos os avaliados, relataram antecedentes pessoais patológicos. Dentre as comorbidades prévias presentes nos pacientes estudados estão: deficiência intelectual, paralisia cerebral, escorbuto, deficiência mental devido a trauma na infância, retardo mental desde o nascimento, hipotireoidismo, hipertensão arterial sistêmica e hiperplasia prostática benigna.

4.2 ACHADOS MACROSCÓPICOS

Os achados macroscópicos dos pacientes foram descritos em 27 dos 28 artigos selecionados. Dentre os exames endoscópicos relatados, a grande maioria sendo EDA (24/27). O achado macroscópico mais frequentemente descrito foi a mucosa com padrão granular branco-amarelado sugestivo de hiperplasia linfoide (20/27). Além dessa, as principais alterações relatadas foram manchas eritematosas, edema da mucosa, úlceras e sangramentos. Apenas 4 estudos relataram exames sem alterações.

Achados macroscópicos	Frequência relatada nos artigos estudados (n = 27)
Mucosa com padrão granular branco-amarelado (hiperplasia linfoide)	74% (20)
Manchas eritematosas	37% (10)
Edema	29,6% (8)
Úlceras	22,2% (6)
Sangramentos	18,5% (5)

Tabela 2. Achados macroscópicos na Doença de Whipple e frequência relatada nos artigos selecionados. Fonte: elaborada pelo autor.

4.3 ACHADOS MICROSCÓPICOS

Apenas 1 dos 28 estudos avaliados não descreveu os achados microscópicos dos pacientes, porque foi realizada endoscopia via cápsula. Dos achados mais comuns entre as biópsias realizadas, a descrição predominante foi de macrófagos espumosos, ou descritos como esponjosos, presente na lâmina própria PAS positivos (10/28). Além disso, outro achado importante foi quanto à característica das vilosidades intestinais, majoritariamente apresentando-se espessadas e alargadas (8/28). Linfangiectasias foram descritas em 5 achados de biópsias. Dentre os achados menos frequentes foram relatados depósitos lipídicos, presença de células calciformes e atrofia de vilosidades.

O PAS foi positivo em todos os artigos que realizaram o teste, sendo estes 26 dos 28 selecionados. Inclusive, no estudo de coorte, em que foram estudados 191 pacientes, 173 pacientes foram submetidos ao teste e tiveram resultado positivo. Em 17 trabalhos não informaram sobre a realização da Reação em cadeia da Polimerase (PCR). Dos estudos que descreveram a realização, 11/28, todos os pacientes que realizaram o teste, tiveram exames positivos.

4.4 SINTOMAS RELATADOS

Os principais sintomas relatados pelos pacientes com DW nos artigos, foram a perda de peso e diarreia. Em 89,29% (25/28) dos estudos os pacientes apresentaram perda de peso que melhorou após o tratamento da doença, sendo na maior parte destes uma perda ponderal significativa, que pode ser definida como perda de 5kg ou $\geq 5\%$ do peso corporal durante um período de seis meses. Em 48% (12/25) dos artigos que abordaram sobre a perda ponderal, esta não foi quantificada. Os demais trabalhos descreveram perda de peso que variou de quatro a oito quilos em um mês. Já a diarreia foi relatada em 75% (21/28) dos trabalhos. Outros sintomas comumente apresentados pelos pacientes foram artralgia (14/28) e dor abdominal (12/28).

Sintomas	Frequência relatada nos artigos estudados (n = 28)
Perda de peso	89,29% (25)
Diarreia	75% (21)
Artralgia	50% (14)
Dor Abdominal	42,65% (12)
Fadiga ou dispneia	21,42% (6)
Hiporexia ou anorexia	21,42% (6)
Febre	14,28% (4)
Astenia	10,71% (3)

Tabela 3. Sintomas da Doença de Whipple descritos por ordem de frequência. Fonte: elaborada pelo autor.

4.5 TRATAMENTO

Houve uma variedade muito grande entre os tratamentos escolhidos nos diversos estudos. Esquemas com 1, 2 e 3 antibióticos concomitantes ou sequenciais foram utilizados. Além disso, a descrição do tratamento de primeira escolha estava presente em 24/28 artigos. Em 13 artigos analisados, não foi relatado ou não foi demonstrada a necessidade de um segundo tratamento para manutenção.

58% dos estudos (14/24) descreveram o uso de Ceftriaxone como primeiro tratamento para a doença, variando quanto à dose (50 mg/kg - 1g/dia - 2g/dia), apenas 1 desses estudos associou a esta medicação a estreptomicina (1g/dia). O tempo padrão deste tratamento foi de 2 semanas. Dos artigos que estabeleceram tratamento de manutenção (15/28), 73% (11/15) utilizaram o SMX-TMP, sendo mais comum a dose de 160/800 mg por 12 meses. Além destas medicações, foi descrito o uso de Tetraciclina, Cotrimoxazol e Cefixima como 1ª e 2ª escolhas de tratamento. Apenas no estudo que utilizou apenas corticoide como tratamento para a DW, sem associação com antibióticos, os dois pacientes relatados não apresentaram melhora e evoluíram para o óbito 2 meses e 9 meses, respectivamente, após a admissão.

A resposta ao tratamento foi relatada em 75% (21/28) dos artigos analisados. Apesar da variação na escolha da droga, 20 estudos referiram melhora dos pacientes após o início da terapia. A melhora clínica foi associada ao ganho de peso, melhora da diarreia, da dor abdominal e da artralgia, sendo que em todos os estudos a melhora foi rápida, em poucos dias após o início das medicações e mantida após o tratamento.

A melhora macroscópica na endoscopia se mostrou um pouco mais lenta quando comparada à clínica, variando entre todos os trabalhos de 3 a 30 meses para normalização total da mucosa. Em relação aos aspectos microscópicos houve a diminuição da infiltração dos macrófagos PAS positivos após o início do tratamento em todos os estudos, entretanto o tempo para o desaparecimento completo variou entre todos os trabalhos, sendo o tempo máximo descrito de 36 meses.

5 DISCUSSÃO

Este trabalho é a revisão da literatura mais atual sobre a DW e a única que reúne e compara os achados macroscópicos e os tratamentos descritos mais utilizados, entre todos os artigos selecionados.

Nesta revisão da literatura foi encontrado um padrão relativamente homogêneo quanto aos achados macroscópicos da DW, sendo o mais prevalente o padrão granular branco-amarelado¹², sugestivo de hiperplasia linfoide. Dos 28 trabalhos pesquisados, 27 descreveram alterações macroscópicas, sendo que essa alteração esteve presente em 20 desses. Outras revisões da literatura mostraram resultados semelhantes, descritos de maneira equivalente, como “grãos perolados, amarelados e brancos na mucosa”, “múltiplos nódulos pálidos, esbranquiçados”.¹³⁻²¹

A biópsia com coloração PAS é uma ferramenta confiável para auxiliar no diagnóstico da DW.²² Em relação aos achados microscópicos, quando realizado o PAS e o PCR, tanto de um quanto dos dois em conjunto, mais de 90% dos casos de DW apresentaram resultado positivo, não havendo discordância entre esses exames. Dessa forma, a revisão traz que o PAS e o PCR são virtualmente iguais, entretanto não há literatura conhecida comparando os dois exames nesse contexto.

Os sintomas da DW são, indiscutivelmente, inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico dos pacientes. A apresentação clínica da doença é caracterizada principalmente por perda de peso, diarreia crônica e dor abdominal.^{12-15,18,19,21,23-28} Apesar de menos relatados, sintomas articulares, febre e síndrome da má absorção também são comuns na DW^{9,10,16,22,29-38}. Nos estudos revisados, perda ponderal e diarreia estiveram presentes em mais de 75% das descrições. Além disso, a artralgia foi o terceiro sintoma mais descrito.

Não foi encontrado um esquema padrão a respeito do melhor esquema de antibióticos para ser usado como primeira escolha. Nos estudos analisados, a opção terapêutica mais descrita foi Ceftriaxona durante 2 semanas, descrita em 58% dos trabalhos, seguido do tratamento de manutenção com SMX-TMP por pelo menos 12 meses, descrito em 73% dos artigos.^{9,20-22,25,27,28,37} Dos pacientes que fizeram uso desse esquema de antibióticos, nenhum teve recidiva da doença.

A melhora clínica importante foi relatada poucos dias após o início da terapia. Já o tempo necessário para a remissão endoscópica variou entre os trabalhos e as lesões de mucosa mostraram-se presentes em até 3 anos após início da terapia.¹³ Diante disso, fica evidente a importância de mais estudos em relação ao esquema padrão-ouro a ser utilizado, tempo de tratamento, principalmente o de manutenção, e entre o tempo de tratamento e remissão endoscópica da doença.

Diante do exposto, o presente trabalho dispõe de limitações, como a escassez de trabalhos a respeito da Doença de Whipple, sendo a maioria desses, relatos de caso, sem metodologia homogênea. Além disso, a maioria dos trabalhos são provenientes de países desenvolvidos, o que pode subestimar a real prevalência da doença. A DW é mundialmente conhecida, porém carece de publicações. Esse trabalho reuniu as alterações macroscópicas mais descritas e o esquema de tratamento mais frequentemente utilizado.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que a DW é uma patologia rara e pouco descrita na literatura, sendo a apresentação endoscópica mais comumente descrita, o padrão granular branco-amarelado e o tratamento mais frequentemente utilizado, Ceftriaxona no período de 2 semanas, seguido de Sulfametoxazol-Trimetoprima no período mínimo de 1 ano. A fim de agregar à sociedade científica, sugerimos que sejam realizados mais estudos a respeito do melhor tratamento para a DW, assim como o tempo de tratamento, principalmente o de manutenção, além do tempo de tratamento e remissão endoscópica da doença.

REFERÊNCIAS

1. Dreier J, Szabados F, von Herbay A, Kröger T, Kleesiek K. Tropheryma whipplei Infection of an acellular porcine heart valve bioprosthesis in a patient who did not have intestinal Whipple's disease. *J Clin Microbiol.* 2004 Oct;42(10):4487-4493. doi: 10.1128/JCM.42.10.4487-4493.2004.
2. Hujoel IA, Johnson DH, Lebwohl B, Leffler D, Kupfer S, Wu TT, et al. Tropheryma whipplei Infection (Whipple Disease) in the USA. *Dig Dis Sci.* 2019 Jan;64(1):213-223. doi: 10.1007/s10620-018-5033-4. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572616.
3. Conduto R, Dos Santos JN, Brito D, Madeira H. Doença de Whipple [Whipple's disease]. *Acta Med Port.* 1992 Oct;5(9):499-502. Portuguese.
4. Abreu P, Azevedo E, Lobo L, Moura CS, Pontes C. Doença de Whipple e sistema nervoso central [Whipple disease and central nervous system]. *Acta Med Port.* 2005 May-Jun;18(3):199-208. Portuguese. Epub 2005 Jun 18. PMID: 16207456.
5. Bai JC, Mota AH, Mauriño E, Niveloni S, Grossman F, Boerr LA, Fainboim LF, et al. Class I and class II HLA antigens in a homogeneous Argentinian population with Whipple's disease: lack of association with HLA-B27. *Am J Gastroenterol.* 1991 Aug;86(8):992-994.
6. Olivieri I, Brandi G, Padula A, Di Stefano M, Mantovani W, Calabrese C, Saccoccio G, Di Febo G, Corazza GR, Miglioli M, et al. Lack of association with spondyloarthritis and HLA-B27 in Italian patients with Whipple's disease. *J Rheumatol.* 2001 Jun;28(6):1294-1297. PMID: 11409122.
7. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine (Baltimore).* 1997 May;76(3):170-184. doi: 10.1097/00005792-199705000-00003.
8. Aguiar Ferreira A, Gomes P, Curvo-Semedo L, Donato P. Whipple's disease: imaging contribution for a challenging case. *BMJ Case Rep.* 2020 Feb 10;13(2):e233071. doi: 10.1136/bcr-2019-233071.

9. Rey RM, Orozco LA, Marrugo K, López R, Pérez-Riveros ED, De la Hoz-Valle J, et al. Whipple disease diagnosed by enteroscopy: first case report in Colombia of an underdiagnosed disease and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2020 Jun 23;20(1):197. doi: 10.1186/s12876-020-01302-2.
10. Basagiannis CS, Panagoulas GS, Tentolouris N, Basoukeas S, Sambaziotis D, Ladas SD. Whipple disease. *South Med J.* 2010 Apr;103(4):353-356. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181d3949c.
11. Dobbins WO 3rd. The diagnosis of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 1995 Feb 9;332(6):390-392. doi: 10.1056/NEJM199502093320611.
12. Martínez-Sánchez A, Sánche-Ceballos FL, Fernández-Díez S, Suárez-Solís ML, Asteinza-Daganzo M, Baki W, et al. Atypical diagnosis by endoscopic capsule: Whipple's disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Mar;108(3):158-162. doi: 10.17235/reed.2015.3718/2015.
13. Riemann J, Rösch W. Synopsis of Endoscopic and Related Morphological Findings in Whipple's Disease. *Endoscopy.* 1978;10(2):98-103. doi:10.1055/s-0028-1098273
14. Mayberry J, Furness P, Austin M, Toghil P. Endoscopic Appearances in Whipple's Disease. *J R Soc Med.* 1986;79(8):483-485. doi:10.1177/014107688607900818
15. Marcial MA, Villafaña M. Whipple's disease with esophageal and colonic involvement: endoscopic and histopathologic findings. *Gastrointestinal Endoscopy.* 1997;46(3):263-266. doi:10.1016/s0016-5107(97)70098-1
16. Kolfenbach S, Mönkemüller K, Röcken C, Malfertheiner P. Whipple's Disease: Magnification Endoscopy and Histological Characteristics. *Endoscopy.* 2008;40(Suppl 2):E112. doi:10.1055/s-2006-925321
17. Dolak W, Leitner J, Maresch J, Wrba F, Mueller C. In vivo identification by confocal laser endoscopy of foamy macrophages associated with Whipple's disease. *Endoscopy.* 2010;42(Suppl 2):E310-E311. doi:10.1055/s-0030-1255809

18. Mateescu BR, Bengus A, Marinescu M, Staniceanu F, Micu G, Negreanu L. First Pillcam Colon 2 capsule images of Whipple's disease: Case report and review of the literature. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(12):575-578. doi: 10.4253/wjge.v4.i12.575.
19. Watanabe D, Kudo S, Hayashi S, Mori Y, Kodama K, Wakamura K, et al. Endocytoscopy provides an in vivo virtual histopathological diagnosis of Whipple's disease. *Endoscopy.* 2013;45(S 02):E143–E144. doi: 10.1055/s-0032-1326276
20. Saito H, Shiode J, Ohya S, Yao A, Saito S, Fujii M, et al. Whipple's Disease with Long-term Endoscopic Follow-up. *Intern Med.* 2018 Jun 15;57(12):1707-1713. doi: 10.2169/internalmedicine.9631-17. Epub 2018 Feb 9.
21. Macedo C, Gravito-Soares E, Gravito-Soares M, Lopes S, Caetano-Oliveira R, Figueiredo P. Whipple Disease: An Atypical Diagnosis by Capsule Endoscopy in an Oldest-Old Patient. *GE Port J Gastroenterol.* 2021 Mar 19;29(1):61-63. doi: 10.1159/000514713.
22. Günther U, Moos V, Offenmüller G, Oelkers G, Heise W, Moter A, Kikhney J, Loddenkemper C, Schneider T. Gastrointestinal Diagnosis of Classical Whipple Disease. *Medicine.* 2015;94(15):e714. doi:10.1097/md.0000000000000714
23. Keane M, Shariff M, Stocks J, Trembling P, Cohen P, Smith G. Imaging of the small bowel by capsule endoscopy in Whipple's disease. *Endoscopy.* 2009;41(Suppl 2):E139. doi:10.1055/s-0028-1119729
24. Gornals JB, Baixeras N, Paúles MJ, Mast R, Pujol R. Diagnosis of Whipple's disease by EUS-guided-FNA and endoscopic biopsy at the same procedure. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2012;75(4):895-896. doi:10.1016/j.gie.2011.11.030

25. Neumann H, Neufert C, Vieth M, Siebler J, Mönkemüller K, Neurath M. High-definition endoscopy with i-scan enables diagnosis of characteristic mucosal lesions in Whipple's disease. *Endoscopy*. 2012;44(S 02):E217-E218. doi:10.1055/s-0032-1309357
26. Whittle DO, Williams NP, Nicholson AM, King-Robinson K, Kirsch R, Riddell R, et al. Whipple's Disease in an Afro-Caribbean National. *West Indian Med J*. 2014 Jan;63(1):101-104. doi: 10.7727/wimj.2012.220. Epub 2014 Jan 6
27. Tatsuki M, Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, Hokama A, Hirato J, et al. Whipple disease mimicking inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2021 Jan;19(1):119-125. doi: 10.5217/ir.2019.09177. Epub 2020 Jul 3.
28. Henmi Y, Hirata Y, Koubayashi E, Hara A, Naka Y, Kakimoto K, et al. Endoscopic diagnosis of Whipple disease in a patient without gastrointestinal symptoms: A case report. *DEN Open*. 2021 Sep 1;2(1):e37. doi: 10.1002/deo2.37.
29. Geboes K, Ectors N, Heidbuchel H, Rutgeerts P, Desmet V, Vantrappen G. Whipple's disease: endoscopic aspects before and after therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1990;36(3):247-252. doi:10.1016/s0016-5107(90)71016-4
30. Dickinson CJ, Hartog M, Shiner M. A Report of Two Cases of Whipple's Disease Diagnosed by Peroral Small Intestinal Biopsy. *Gut*. 1960;1(2):163-168. doi:10.1136/gut.1.2.163
31. Fritscher-Ravens A, Swain CP, von Herbay A. Refractory Whipple's Disease with Anaemia: First Lessons from Capsule Endoscopy. *Endoscopy*. 2004;36(7):659-662. doi:10.1055/s-2004-814537
32. Nahon S, Lesgourgues B, Delas N. Unusual Endoscopic Presentation of Whipple's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(1):A26. doi:10.1016/s1542-3565(05)00747-0
33. Zambelli A, Villanacci V, Buscarini E, Albarello L, Viardi L, di Stefano O, Bassotti G. Confocal endomicroscopic aspects in Whipple's disease.

- Gastrointestinal Endoscopy. 2008;68(2):373–374.
doi:10.1016/j.gie.2008.02.046
34. Mönkemüller K, Fry LC, von Arnim U, Neumann H, Evert M, Malfertheiner P. Whipple's Disease: An Endoscopic and Histologic Study. *Digestion*. 2008;77(3-4):161-165. doi:10.1159/000140978
35. Arnold CA, Moreira RK, Lam-Himlin D, De Petris G, Montgomery E. Whipple Disease a Century After the Initial Description. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(7):1066-1073. doi:10.1097/PAS.0b013e31825a2fa4
36. Renon VP, Appel-da-Silva MC, D'Incao RB, Lul RM, Kirschnick LS, Galperim B. Whipple's disease: rare disorder and late diagnosis. *Rev Inst Med trop S Paulo* [Internet]. 2012 Sep;54(5):293–297. doi:10.1590/S0036-46652012000500010
37. Dinis SJ, Fernandes V, Alves M, Freitas J. Diagnostic ileoscopy assisting in the diagnosis of Whipple's disease. *Endoscopy*. 2013;45(Suppl 2):E59-E60. doi:10.1055/s-0032-1325974
38. Jung CG. *Estudos sobre a psicologia analítica*. Petrópolis: Vozes; 1981:5.