

**EMANUELLA BRAGA DE CARVALHO**

**MODIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA DOENÇA DE CROHN,  
BASEADA NA CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL, EM CENTRO DE  
REFERÊNCIA BRASILEIRO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS  
INTESTINAIS NO PERÍODO DE 20 ANOS DE ACOMPANHAMENTO**

FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE  
2012

**EMANUELLA BRAGA DE CARVALHO**

**MODIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA DOENÇA DE CROHN  
BASEADA NA CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL, EM CENTRO DE  
REFERÊNCIA BRASILEIRO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS  
INTESTINAIS, NO PERÍODO DE 20 ANOS DE ACOMPANHAMENTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto - área de concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Orientadora: Profa.Dra. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE  
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Dr. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À  
SAÚDE DO ADULTO

Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (Coordenadora)

Profa. Dra. Valéria Maria de Azeredo Passos (Subcoordenador)

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Profa. Dra. Suely Meireles Rezende

Prof. Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Dr. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Andréa de Lima Bastos (Representante Discente)

“Se não puderes ser uma estrada,  
Sê apenas uma senda,  
Se não puderes ser o Sol, sê uma estrela.  
Não é pelo tamanho que terás êxito ou fracasso...  
Mas sê o melhor no que quer que sejas.”

***Pablo Neruda***

## AGRADECIMENTOS

Confesso que possuo dificuldades com as palavras para agradecer. Erroneamente esse defeito é interpretado como indiferença, frieza. No entanto, simplesmente devo repetir exaustivamente: Obrigada! Guardo comigo profunda gratidão a todos que estiveram ao meu lado durante a empreitada da dissertação do mestrado. Parafraseando Carlos Drummond de Andrade “tenho apenas duas mãos e o todo o sentimento do mundo”.

Muito me agrada o recurso das metáforas. Talvez seja mais fácil expressar os sentimentos. Quando avalio todas as dificuldades enfrentadas para alcançar a conclusão dessa dissertação, lembro-me da cabra. A cabra é a representação da perseverança. Longo caminho pedregoso e árido é enfrentado pela cabra para atingir o ápice da montanha. Mas o animal, com força e persistência alcança o objetivo. Todo o trabalho foi um obstinado esforço pelo êxito, e felizmente, conseguimos.

Jamais conseguiria se não houve a ajuda constante da minha orientadora, Professora Maria de Lourdes de Abreu Ferrari. Agradeço por sempre acreditar que eu era capaz! Por ter depositado confiança e transferido idoneidade ao nosso trabalho.

Não há sucesso sem afeto. Leandro, meu amor, agradeço sua cumplicidade. A estar incondicionalmente ao meu lado. A tolerar noites com sono interrompido pela luz do abajur.

Agradeço aos meus pais pelo conselho que as batalhas podem ser vencidas com esforço e que sempre haverá o aconchego maternal se tropeçar.

Agradeço minha irmã, Marcela, por aguentar lamentações quando a ansiedade domina os pensamentos. Aprendemos juntas a superar dificuldades.

Reconheço o empenho de todos os profissionais do Ambulatório de Intestino do Hospital das Clínicas/UFMG no auxílio da coleta dos dados. Principalmente aos residentes do Serviço de Gastroenterologia do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG pela diária disponibilidade. Destaco as discussões enriquecedoras sobre o desenho do estudo com o Professor Eduardo Vilela, os conhecimentos sobre doenças inflamatórias intestinais são notáveis.

Dedico agradecimento a minha amiga Clarissa Resende, que me auxiliou prontamente na redação do resumo em língua estrangeira. Construimos uma amizade duradora iniciada na residência de Gastroenterologia.

Agradeço a Fundação J Romeu Cançado, que a credibilidade ofertada ao estudo foi mais significativa que o apoio financeiro à pesquisa.

Aos colegas do Grupo de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas/UFMG agradeço por compreender minha ausência.

Finalmente, esboço minha gratidão aos colegas e amigos do consultório, por deixar os dias mais leves com conversas descontraídas nos intervalos do atendimento aos pacientes.

Ninguém alcança o sucesso sozinho. Mesmo que involuntariamente, todos que cruzam nossas vidas estarão contribuindo para sermos alguém melhor.

## RESUMO

A doença de Crohn (DC) caracteriza-se por processo inflamatório crônico e recidivante da mucosa gastrointestinal, que evolui com diferentes fenótipos no decorrer do curso clínico. Acredita-se que o comportamento inflamatório seja a sua apresentação inicial, porém possui potencial evolutivo para o desenvolvimento de complicações como estenoses e fístulas. O estudo objetiva avaliar o comportamento da DC em centro brasileiro de referência para tratamento de doenças intestinais ao longo de 20 anos e avaliar as variáveis preditoras para o desenvolvimento das complicações. Foram selecionados 170 pacientes com diagnóstico de DC por meio da análise recordatória dos prontuários. Os fenótipos dos pacientes foram definidos, segundo a Classificação de Montreal, ao diagnóstico e nos anos 1, 3, 5, 10, 15 e 20 subsequentes. Aqueles pacientes com comportamento inflamatório ao diagnóstico foram incluídos no estudo longitudinal retrospectivo e avaliados para o risco de desenvolver complicações através do método de Kaplan-Meier. Variáveis preditoras como sexo, tabagismo, idade inferior ou igual a 40 anos, localização da doença, corticodependência, uso precoce de imunossupressor, uso de terapia biológica e cirurgia precoce foram avaliadas para o risco de desenvolvimento das complicações. Ao diagnóstico, 62,94% dos pacientes possuíam comportamento inflamatório, 22,35% estenosante e 14,71% penetrante. Aos dez anos de doença, 38,89% dos casos mantinham comportamento inflamatório e 61,11% mostravam comportamento complicado. A localização da doença manteve-se estável neste período. Durante acompanhamento médio de sete anos, 27,4% dos pacientes com comportamento inflamatório ao diagnóstico evoluíram com estenoses ou fístulas. Corticodependência foi a única característica preditora da ocorrência de complicações. O estudo permitiu concluir que mais de 50% dos pacientes com DC evoluem com comportamento estenosante ou penetrante, após dez anos de curso clínico, porém a localização da doença se mantém estável. A probabilidade de desenvolver complicações é de quase 20% após cinco anos de diagnóstico. A corticodependência é fator associado a ocorrência das complicações.

## ABSTRACT

Crohn's Disease (CD) is a chronic recurrent inflammatory condition of the gastrointestinal tract which can present with different phenotypes throughout its clinical course. It is believed that the inflammatory behavior is the initial presentation, which can evolve with time into a more complex disease, with stricturing or penetrating patterns. The aim of the study was to evaluate the behavior of CD over twenty years in a Brazilian referral center for intestinal diseases and to assess the predictors of developing complications. One hundred and seventy patients with CD who fulfilled all the criteria were selected by retrospective analysis of medical records and were stratified according to the Montreal Classification at diagnosis and after 1, 3, 5, 10, 15 and 20 years of follow-up. Patients who had inflammatory behavior at diagnosis were included in the longitudinal retrospective study and assessed for the risk of developing complications using the Kaplan-Meier method. Variables such as gender, smoking, age of 40 or under, disease location, steroid dependence, early immunosuppression, biologic therapy and early surgery were analyzed as predictors of complications. At the time of diagnosis, 62.94% of the patients showed the inflammatory behavior, 22.35% had the stricturing pattern and 14.71% had penetrating disease. After ten years, 38.89% had maintained the inflammatory pattern and 61.11% had evolved to complications. The disease location, however, remained stable during the same period. After a medium follow-up of 7 years, 22.74% patients with inflammatory behavior at diagnosis developed stenosis or fistulas. Steroid dependence was the only predictor of the occurrence of complications. Our study allowed to conclude that more than 50% of the patients with CD evolve to stricturing and/or penetrating behavior after 10 years of disease, but the disease location remains stable. The likelihood of developing complications is almost 20% after five years of diagnosis. Steroid dependence is a risk factor for developing complications.



## LISTA DE ABREVIACOES

1°Q	1° Quartil
3°Q	3° Quartil
ADA	Adalimumabe
AZA	Azatioprina
CCS	Corticosteróides
CEP	Colangite esclerosante primária
CM	Classificação de Montreal
CV	Classificação de Viena
DC	Doença de Crohn
Dp	Desvio padrão
HC/UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IAG	Instituto Alfa de Gastroenterologia
IC	Intervalo de confiança
IFX	Infliximabe
IMM	Imunossupressor
6-MT	6-mercaptopurina
Mg	Miligrama
MTX	Metotrexato
N	Número de observações
OR	Odds ratio
RR	Risco relativo
TVP	Trombose venosa profunda
EUA	Estados Unidos da América

## LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1.</u> Classificação de Montreal da doença de Crohn .....	29
<u>Tabela 2.</u> Características demográficas dos 170 pacientes com doença de Crohn .....	35
<u>Tabela 3.</u> Manifestações extra-intestinais dos 170 pacientes com doença de Crohn avaliados no estudo .....	38
<u>Tabela 4.</u> Alocação dos pacientes com doença de Crohn nas 126 subcategorias da Classificação de Montreal .....	39
<u>Tabela 5.</u> Comparação entre a mudança do comportamento e tempo de evolução da doença de Crohn, em 170 pacientes ao longo de 10 anos de estudo .....	40
<u>Tabela 6.</u> Comparação da modificação do comportamento da doença de Crohn nos 119 pacientes que mantiveram os cinco anos de acompanhamento .....	40
<u>Tabela 7.</u> Comparação da modificação do comportamento da doença de Crohn nos 54 pacientes que mantiveram os 10 anos de acompanhamento.....	41
<u>Tabela 8.</u> Comparação da modificação do comportamento da doença de Crohn entre os tempos de cinco e 10 anos.....	42
<u>Tabela 9.</u> Comparação da localização da doença de Crohn ao longo de 10 anos de acompanhamento .....	43
<u>Tabela 10.</u> Terapia medicamentosa dos 170 pacientes com doença de Crohn.....	45
<u>Tabela 11.</u> Tratamento cirúrgico realizado nos 170 pacientes com doença de Crohn no período de 20 anos.....	46
<u>Tabela 12.</u> Internações hospitalares no que se referem às indicações e abordagens terapêuticas dos pacientes com doença de Crohn no período de 20 anos .....	47
<u>Tabela 13.</u> Descrição da variável resposta, em relação às complicações da doença de Crohn, no período de acompanhamento de 20 anos.....	48
<u>Tabela 14.</u> Descrição do tempo de acompanhamento em anos .....	48
<u>Tabela 15.</u> Descrição das características preditoras, gênero e localização da doença de Crohn, nos 102 pacientes acompanhados no estudo por 20 anos .....	51
<u>Tabela 16.</u> Descrição da frequência das diferentes variáveis preditoras, para a evolução para a forma complicada da doença de Crohn (B2 e B3 da Classificação de Montreal) em 102 pacientes .....	52
<u>Tabela 17.</u> Resultados da análise univariada para os diferentes fatores preditores para a evolução para as formas complicadas da Doença de Crohn em 102 pacientes.....	53

<u>Tabela 18.</u> Resultados do ajuste dos modelos de Cox, para a análise multivariada da preditora corticodependência .....	60
<u>Tabela 19.</u> Comparação do comportamento da doença de Crohn em estudos longitudinais ...	68
<u>Tabela 20.</u> Comparação da distribuição da localização da doença de Crohn no período do diagnóstico em estudos longitudinais .....	72

## LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1.</u> Métodos utilizados para o diagnóstico da doença de Crohn nos 170 pacientes estudados .....	36
<u>Figura 2.</u> Sinais e sintomas dos 170 pacientes ao diagnóstico da doença de Crohn .....	37
<u>Figura 3.</u> Evolução do comportamento da doença como determinado pela Classificação de Montreal no decorrer de 20 anos .....	42
<u>Figura 4.</u> Evolução do comportamento da doença de Crohn no decorrer de 20 anos de estudo .....	43
<u>Figura 5.</u> Histograma do tempo de acompanhamento dos pacientes com doença de Crohn ....	49
<u>Figura 6.</u> Box-plot do tempo de acompanhamento dos pacientes com doença de Crohn.....	49
<u>Figura 7.</u> Curva de Kaplan-Meier do tempo livre da ocorrência das complicações (estenoses ou fistulas) nos pacientes com doença de Crohn .....	50
<u>Figura 8.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável gênero .....	54
<u>Figura 9.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável localização ileocecal (L1).....	54
<u>Figura 10.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável localização colônica (L2) .....	55
<u>Figura 11.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável localização ileocolônica (L3).....	55
<u>Figura 12.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável localização (L1, L2 e L3) .....	56
<u>Figura 13.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável tabagismo .....	56
<u>Figura 14.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável idade menor ou igual a 40 anos ao diagnóstico .....	57
<u>Figura 15.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável presença de doença perianal .....	57
<u>Figura 16.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável ocorrência de corticodependência .....	58
<u>Figura 17.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável terapia precoce com imunossupressores .	58
<u>Figura 18.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável terapia biológica .....	59
<u>Figura 19.</u> Curva de Kaplan-Meier para a variável ocorrência de cirurgia precoce .....	59
<u>Figura 20.</u> Gráfico da porcentagem dos pacientes com doença de Crohn, nas formas complicadas e não complicadas, que utilizaram corticosteróides em duas décadas .....	61
<u>Figura 21.</u> Gráfico da porcentagem dos pacientes com doença de Crohn, nas formas complicadas e não complicadas, que utilizaram imunossupressores em duas décadas .....	61
<u>Figura 22.</u> Gráfico da porcentagem dos pacientes com doença de Crohn, nas formas complicadas e não complicadas, que utilizaram terapia biológica em duas décadas .....	62

## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO .....	14
2.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	16
2.1.Características demográficas e epidemiológicas da doença de Crohn .....	16
2.2.Classificações da doença de Crohn .....	17
2.3.História natural da doença de Crohn .....	20
2.4.Influência dos fatores genéticos e ambientais na história natural da doença de Crohn .	22
2.5.Influência do tratamento medicamentoso e cirúrgico no curso clínico .....	23
3.OBJETIVOS .....	26
3.1.Objetivo geral .....	26
3.2.Objetivos específicos .....	26
4.CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	27
4.1.Casuística .....	27
4.2.Desenho do estudo .....	29
4.3.Definição das variáveis preditoras .....	30
4.4.Comparação do uso da terapia medicamentosa entre pacientes com a forma complicada e não complicada da doença .....	31
4.5.Critérios bioéticos .....	31
4.6. Métodos estatísticos .....	32
5.RESULTADOS .....	34
5.1.Seleção dos pacientes .....	34
5.2.Características demográficas dos pacientes .....	34
5.3.Métodos de diagnóstico e apresentação clínica da doença de Crohn .....	35
5.4.Manifestações extra-intestinais .....	37
5.5.Classificação de Montreal .....	38
5.6.Análise da localização e comportamento da doença de Crohn durante acompanhamento por duas décadas .....	39
5.7.Tratamento medicamentoso .....	44
5.8.Tratamento cirúrgico .....	46
5.9.Internações hospitalares .....	46

5.10.Evolução da doença de Crohn nos pacientes com a forma não estenosante e não penetrante por ocasião do diagnóstico .....	47
5.10.1.Ocorrência das complicações penetrantes e estenosantes .....	47
5.10.2.Estimativa de Kaplan-Meier do tempo livre de complicações .....	49
5.10.3.Fatores preditores da modificação do comportamento para as formas estenosantes e penetrantes .....	50
5.10.3.1.Análise univariada dos diferentes fatores preditores para a evolução para a forma complicada .....	52
5.10.3.2.Análise multivariada para as variáveis corticodependência e terapia biológica como fatores preditores para a evolução para a forma complicada .....	59
5.11.Relação do tratamento medicamentoso com a modificação do comportamento para os fenótipos estenosante e penetrante .....	60
6.DISSCUSSÃO .....	63
6.1.Características da população estudada.....	63
6.2Curso clínico da doença de Crohn .....	67
6.2.1. Mudança no comportamento da doença de Crohn .....	71
6.3.Fatores preditores para o desenvolvimento das complicações da doença de Crohn .....	71
6.4.Relação da terapêutica medicamentosa com a evolução para as formas complicadas ..	74
6.5. Perspectivas para a compreensão da história natural da doença de Crohn .....	76
7.CONCLUSÕES .....	78
8.REFERÊNCIAS.....	80
9.APÊNDICES E ANEXOS .....	89

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é caracterizada por inflamação crônica do trato gastrointestinal, com etiologia multifatorial que inclui determinantes poligênicos e ambientais. Critérios diagnósticos rígidos são propostos para definir os indivíduos acometidos por essa enfermidade, que se constituem em aspectos clínicos, laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e histológicos(1).

Apesar da evolução no tratamento ocorrido nas últimas décadas, pouca compreensão na história natural foi alcançada. Em 1968, Lennard-Jones já discutia a influência das formas clínicas da DC no prognóstico(2). Na última década, vários trabalhos foram realizados com o objetivo de avaliar o comportamento clínico e os fatores preditores da ocorrência das complicações(3-7).

A história natural da doença é caracterizada por períodos de atividade intercalados por remissão clínica. A doença possui baixa mortalidade. Assim, a expectativa é de longos períodos de curso clínico, o que não significa ausência do comportamento agressivo e, conseqüentemente, piora da qualidade de vida da população acometida.

Recentemente, a compreensão da história natural desafia a comunidade científica. O principal enfoque é se os tratamentos atualmente disponíveis são capazes de alterar o curso clínico da doença e evitar as complicações, as formas estenosantes e penetrantes. Os estudos da história natural poderiam aumentar o conhecimento sobre os fatores etiológicos, possibilitando medidas de prevenção da doença. Esses estudos também poderiam orientar o manejo clínico se forem capazes de definir as mudanças no fenótipo, os fatores de risco para reativação, os fatores de risco para indicação precoce dos imunossupressores e biológicos, bem como para o tratamento cirúrgico(8).

O objetivo do tratamento extrapola a tentativa de manter a doença em remissão clínica. Os

imunossupressores, a cada dia, estão sendo indicados mais precocemente após o diagnóstico, porém a sua capacidade de modificar a história natural e diminuir a necessidade de cirurgia ainda permanece desconhecida(9). A introdução da terapia biológica no arsenal terapêutico gerou a expectativa de interferência na história natural da DC, principalmente, pela sua eficácia em induzir cicatrização de mucosa, porém, mais estudos serão necessários para definir se esse efeito reduz a incidência das complicações.

Ainda não está definido se intervenções clínicas, sejam medicamentosas (uso de imunossupressores e biológicos), cirúrgicas ou comportamentais possam evitar a evolução para formas complicadas da doença. Tampouco, se os fenótipos são predeterminados geneticamente. Todavia, é importante definir as variáveis clínicas envolvidas no processo da história natural da DC. A identificação dessas variáveis, principalmente, a definição de fenótipos com maior risco de complicações, poderia orientar a introdução mais precoce e agressiva das medidas terapêuticas.

O presente estudo tem como objetivo avaliar a modificação do comportamento da DC e determinar variáveis preditoras, para o desenvolvimento das complicações, em centro de referência, brasileiro, para doenças intestinais.



## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA DOENÇA DE CROHN

A DC é definida como afecção de característica inflamatória que acomete todo o trato gastrointestinal, da região bucal a perianal. O processo inflamatório é granulomatoso, descontínuo e transmural, que pode estender por todas as camadas da parede intestinal. Também é possível que atinja a região subcutânea e derme, o que caracteriza as fístulas abdominais.

A primeira descrição da doença foi em 1932, por Burrill B. Crohn, Ginzburg e Oppenheimer, que relataram processo inflamatório em íleo terminal(10, 11). Acredita-se, que a doença possa já ser conhecida anteriormente a essa descrição, porém sem definição precisa. Em 1913, Daziel relatou caso de processo inflamatório em íleo e cólon, com ulcerações na mucosa, presença de fibrose e linfadenopatia mesentérica(12). Daziel verificou durante a análise histológica da lesão a presença de granulomas, sem evidência da etiologia infecciosa, como os bacilos da tuberculose.

A prevalência DC é estimada entre 44 a 201/100.000 habitantes na América do Norte(13) e entre 8 a 214/100.000 habitantes na Europa(14, 15). A incidência da DC tem aumentado em todo o mundo, o que não pode ser atribuído apenas ao aprimoramento dos meios de diagnóstico. Por ser incurável, o aumento da incidência tem grande impacto na saúde pública. A doença apresenta baixa mortalidade, mas alta morbidade, com redução da qualidade de vida e da capacidade laborativa.

Dentre as características demográficas é descrita maior frequência no sexo feminino em proporção de 20% a 30%(4). A faixa etária predominante está entre 20 a 30 anos. No entanto, é descrita distribuição bimodal, com acometimento também entre 60 a 70 anos. É mais

comum em caucasianos, sendo mais frequente na Inglaterra, Estados Unidos da América (EUA) e países escandinavos, com maior incidência na população judia. Hispânicos podem ter menor prevalência da DC em relação aos caucasianos. Estudo com 31% da população constituída por hispânicos encontrou menor prevalência da DC(16). Nesse mesmo estudo, a prevalência nos hispânicos era um décimo menor que nos caucasianos.

O Brasil está localizado em área considerada de baixa incidência. Porém, os dados epidemiológicos disponíveis são poucos e restritos a determinadas regiões do país. Dados do Governo Federal mostram que a região Norte é a que apresenta menor taxa de internações relacionadas à doença inflamatória intestinal (1,16/100.000 habitantes), seguida pelas regiões Nordeste (2,17/100.000 habitantes), Sudeste (2,42/100.000 habitantes), Sul (3,07/100.000 habitantes) e Centro-Oeste (3,32/100.000 habitantes)(17). O aumento do número de casos de doença inflamatória intestinal no Brasil, observado nas últimas décadas, provavelmente reflete mudanças no comportamento da população, exemplificado por: maior urbanização, hoje 84% da população brasileira residem em áreas urbanas; mudança da dieta tradicional para uma dieta mais industrializada; melhoria nas condições higiênicas e sanitárias.

## **2.2 CLASSIFICAÇÕES DA DOENÇA DE CROHN**

Desde a primeira descrição da DC, observaram-se inúmeros avanços no conhecimento dessa afecção. Crohn e colaboradores em 1932 acreditavam que o acometimento era restrito a região do íleo terminal, caracterizando-o como ileíte regional(10). O íleo é o segmento intestinal mais frequentemente acometido, entretanto o processo inflamatório pode acometer o cólon, porções proximais do intestino delgado, como jejuno e duodeno, e menos comumente o estômago e o esôfago. Também, inicialmente, a etiologia era descrita como desconhecida. Sabe-se que a doença possui etiologia multifatorial envolvendo interação dos fatores intraluminais, ambientais e genéticos. O gatilho para desencadear o processo inflamatório parecer ser os antígenos presentes na luz, advindos da microbiota intestinal ou dos componentes da dieta(18).

A DC mostra-se com comportamento clínico heterogêneo. Acredita-se que a doença,

inicialmente apenas inflamatória, evolua, no curso clínico de décadas, para complicações como estenose e fístulas. A forma inflamatória é caracterizada por enantema, edema e ulcerações na mucosa. Na forma estenosante observa-se redução da luz intestinal, consequência da fibrose do segmento intestinal, que com frequência acarreta dilatação da alça a montante. A forma penetrante é marcada pela presença de fístulas enteroentéricas e enterocutâneas, que evoluem com formação de massas inflamatórias e abscessos. Tanto a forma estenosante quanto a penetrante são consideradas formas complicadas da DC.

A multiplicidade de fatores causais envolvidos na patogênese do processo inflamatório pode ser responsável pela variabilidade do quadro clínico da DC. Pesquisas clínicas estão sendo realizadas com o objetivo de se definir fatores comuns às diferentes formas de apresentação da doença, que ao associarem as características genéticas, moleculares e laboratoriais, poderão definir fenótipos homogêneos que serão base para abordagem terapêutica mais específica(19).

A partir do desafio de se definir os fenótipos, houve necessidade de criar classificações com o objetivo de homogenizar a nomenclatura. Em 1975, Farmer et al(20) propuseram a primeira classificação baseada na localização anatômica da doença. Os autores correlacionaram a localização da lesão intestinal à indicação cirúrgica e a terapia medicamentosa. Para corroborar com essa constatação, observou-se que marcadores sorológicos ou genéticos estão relacionados a específicas localizações da doença(21).

Em 1988, Greenstein et al(22) diferenciaram dois grupos de pacientes, com características estenosante e penetrante, de acordo com a complicação que motivou a intervenção cirúrgica. Demonstraram que a forma penetrante apresentava recorrência mais precoce da doença, e dessa forma, curso clínico mais agressivo. A associação entre o comportamento da doença e a recorrência pós-operatória, também foi demonstrada em outros estudos(23, 24). Os dois subtipos propostos por estes autores estão associados a diferentes expressões de receptores intestinais IL-1 $\beta$  e IL-1(25).

Posteriormente, em 1992, associaram-se três variáveis: localização (estômago/duodeno, jejuno, íleo, cólon, reto, anal/perianal), comportamento (inflamatório, fistulizante e

fibroestensante) e história de intervenção cirúrgica (primária e recorrente), em única classificação, conhecida como Classificação de Roma(26). Esta classificação proporcionou o reconhecimento de 756 subgrupos de doença, advindos do cruzamento dos três aspectos, com ampla aplicação clínica.

A Classificação de Roma apresentou pequena concordância inter observadores, devido ao grande número de subgrupos e principalmente pela dificuldade na definição do comportamento da doença. Em 1998, durante o World Gastroenterology Congress, em Viena, foi proposta outra classificação denominada de Classificação de Viena (CV), que se baseou principalmente no comportamento da doença, sendo posteriormente validada por Gasche et al(19). De acordo com a CV, os pacientes com diagnóstico de DC foram classificados segundo três variáveis: idade ao diagnóstico (A1: menor que 40 anos e A2: maior ou igual a 40 anos), localização da doença (L1: íleo terminal, com ou sem envolvimento cecal; L2: colón; L3 ileocolônica; L4: trato gastrointestinal superior) e comportamento (B1: não estenosante e não penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante). Essa nova classificação criou 24 subgrupos da doença. Apesar de não ter sido muito empregada no manejo clínico, foi utilizada em protocolos clínicos por apresentar reprodutibilidade satisfatória(27).

Apesar da CV apresentar boa correlação com a susceptibilidade genética e com a necessidade de cirurgia e de terapia imunossupressora(28), nova classificação foi proposta em 2005, durante o World Congress of Gastroenterology em Montreal(29). O objetivo da Classificação de Montreal (CM) foi aumentar a acurácia na caracterização dos subgrupos de acordo com as características fenotípicas. Foram propostas alterações em todas as três categorias: idade ao diagnóstico, localização e comportamento da doença. A modificação mais importante foi no que diz respeito ao comportamento da doença. A presença de fístulas ou abscessos perianais não foi mais considerada como forma penetrante da DC. A doença perianal passou a ser vista como modificador do comportamento da doença, baseada na observação de que pacientes com doença perianal possuíam história natural diferente daqueles com doença penetrante. A frequência de intervenções cirúrgicas é significativamente maior nos pacientes com fístulas abdominais, do que naqueles com a doença perianal(30). Segundo a CM, a letra p que especifica a doença perianal deve ser adicionada aos diferentes subgrupos de comportamento da DC ( B1, B2 e B3).

Outra modificação diz respeito a separação da população pediátrica. A categoria idade ao diagnóstico foi subdividida em A1 (faixa etária menor ou igual a 16 anos), A2 (faixa etária de 17 a 40 anos) e A3 (faixa etária maior que 40 anos). A população pediátrica tem curso clínico da doença diferente dos adultos. Polito et al(11) constataram relação da idade do paciente ao diagnóstico com o segmento intestinal acometido pela doença. Nos pacientes na faixa etária menor a 20 anos, 88,7% têm doença em intestino delgado, enquanto na faixa etária maior ou igual a 40 anos, esse índice diminui para 57,5% ( $p < 0,0005$ ).

O acometimento isolado do trato digestivo superior é raro. Por isso, a CM propôs que a doença do trato digestivo superior (L4), quando existente, fosse referenciada de forma concomitante ao acometimento do trato gastrointestinal distal (L1, L2 e L3), de maneira não excludente como ocorria com a CV. Assim, foram criadas seis possibilidades da categoria localização: L1, L2, L3 e L1+L4, L2+L4, L3+L4.

### **2.3 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CROHN**

A história natural da DC é caracterizada por períodos recorrentes de atividade inflamatória intercalados por períodos de remissão. A maior parte dos pacientes recebe tratamento medicamentoso ao longo dos anos, com o objetivo principal de manter a doença em remissão. Durante os períodos de atividade inflamatória há necessidade de tratamento adicional para controle clínico. Estudo populacional desenvolvido na Dinamarca demonstrou que nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, 35% dos pacientes com DC estão em remissão clínica e 15% possuem a forma leve da doença. No entanto, 30% ainda apresentam atividade grave(31). Resultados semelhantes foram descritos em outro estudo populacional realizado em Olmsted County, EUA, no qual mais de dois terços dos pacientes (64,4%) mantinham remissão clínica nos anos que se seguiam ao tratamento medicamentoso e cirúrgico(32, 33).

Interessante destacar que parâmetros flutuantes, como sintomas, são relevantes para mensurar a atividade da doença. Entretanto, parâmetros constantes, como localização da doença, são relacionados ao fenótipo. Cosnes et al(3) observaram durante estudo de coorte de cinco anos, que a atividade influenciou muito pouco no comportamento dos pacientes com DC. Nesse

mesmo estudo, os pesquisadores demonstraram que o comportamento da doença é influenciado pela localização do processo inflamatório, com maior incidência de fístulas e estenoses nos pacientes com acometimento ileal.

Na DC são reconhecidos três fenótipos: não penetrante e não estenosante, estenosante e penetrante, definidos na CM, como comportamento da doença(29). Alguns estudos sugerem que o comportamento é importante na decisão terapêutica, mas associa-se pouco ao prognóstico(3). O comportamento da doença não é estável e modifica-se ao decorrer do tempo. Dessa forma, o acompanhamento dos pacientes ao longo dos anos é importante na compreensão da história natural da doença. Estudo realizado por Cosnes et al(3) demonstra que aproximadamente 90% dos pacientes com a forma não estenosante e não penetrante, evoluirão com complicações. Louis et al(34), em estudo retrospectivo, no qual utilizou a CV, mostraram que, em 10 anos, 45,9% dos pacientes modificaram o comportamento clínico. A modificação mais observada foi a evolução da forma não estenosante e não penetrante para o comportamento penetrante. Estes autores demonstraram que os pacientes inicialmente com o fenótipo não complicado evoluíram em 27% para a forma estenosante e em 28% para a forma penetrante.

Outro estudo que avaliou o curso clínico da DC demonstrou que 19% dos pacientes manifestaram a doença com as formas clínicas complicadas e que aos 20 anos de acompanhamento, 50% dos casos evoluíram com estenose ou fístula, dos quais 76,7% se submeteram a alguma intervenção cirúrgica(35)

Acredita-se que a doença inicia com a forma inflamatória e com a evolução surgem as complicações, estenoses ou fístulas. Dois estudos tiveram como objetivo avaliar a incidência de complicações nos pacientes com comportamento não penetrante e não estenosante ao diagnóstico. No trabalho de base populacional realizado em Olmsted County, Minnesota, 249 pacientes com comportamento não complicado ao diagnóstico foram avaliados, retrospectivamente(35). A incidência acumulada para o desenvolvimento das complicações foi de 4,1% em um ano, de 18,5% em cinco anos, de 24,7% em 10 anos e de 39,5% em 20 anos. Os pacientes que não desenvolveram complicações foram acompanhados por período médio de 8,6 anos, com variações de três meses a 36,1 anos. Em outro estudo realizado em Valência na Espanha, 73 pacientes com comportamento B1 pela CM foram acompanhados

por tempo médio de 93 meses(36). Vinte e seis casos modificaram o comportamento para as formas complicadas da doença, em 14% observou-se o desenvolvimento da forma B2 e em 22% da forma B3.

O comportamento da doença é influenciado pela localização no trato gastrointestinal. Ao diagnóstico, aproximadamente 34% dos pacientes apresentam localização ileocolônica, 37% ileocecal e 21% exclusivamente colônica(37). Segundo Cosnes et al (3), a forma estenosante ocorre mais frequentemente em pacientes com acometimento do intestino delgado enquanto os pacientes com acometimento do cólon possuem mais a forma inflamatória da doença. No entanto, a localização da doença pouco se modifica com a evolução. Nota-se que 15,9% modificaram a localização em 10 anos de seguimento clínico(34).

#### **2.4 INFLUÊNCIA DOS FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS NA HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CROHN**

A DC é doença multifatorial poligênica. Recentemente, tem-se questionado se mutações no gene NOD2/CARD15 possam influenciar o comportamento clínico da doença. Louis et al(38) não evidenciaram associação entre a presença do genótipo NOD2/CARD15 e desenvolvimento de complicações, em paciente com a forma não estenosante e não penetrante. Contrariamente, outro estudo de coorte, demonstrou a associação entre a mutação do gene NOD2 e o fenótipo fibrostenosante(39).

O anticorpo anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) é o principal marcador sorológico da DC. Sua prevalência está aumentada nos pacientes com acometimento do intestino delgado e naqueles com o comportamento estenosante e penetrante(40).

Dentre os fatores comportamentais, o tabagismo parece se relacionar à maior gravidade dos períodos de atividade da doença, porem não existem evidências científicas de sua influência no desenvolvimento das complicações(41)

## 2.5 INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E CIRÚRGICO NO CURSO CLÍNICO

Não há dúvida que a qualidade de vida dos pacientes com DC melhorou radicalmente com a introdução dos corticosteróides (CCS) ocorrida nos anos cinquenta, dos imunossuppressores (IMM) nos anos setenta e, mais recentemente, da terapia biológica. Embora o tratamento medicamentoso tenha evitado complicações graves e melhorado a qualidade de vida, não está claro se foi capaz de modificar a história natural da doença(4).

Dois estudos populacionais investigaram a história natural da DC em resposta ao tratamento com CCS. Foram avaliados 196 pacientes dinamarqueses com DC, num período médio de 3,4 anos(42). Os autores observaram que 56% dos casos receberam pelo menos um ciclo de CCS e o tempo médio do tratamento foi 84 dias. Dentre os pacientes que usaram CCS, 84% iniciaram a medicação no primeiro ano de acompanhamento. A remissão clínica foi descrita em 48% dos casos, 39% obtiveram resposta clínica parcial e 20% mostraram-se refratários. Ao final do seguimento, 44% dos pacientes tiveram resposta terapêutica prolongada, 36% desenvolveram corticodependência e 20% corticorresistência. No referido estudo, 21% dos pacientes se submeteram à cirurgia. Deste, 26% eram corticodependentes e 59% não obtiveram resposta clínica primária aos CCS. O estudo realizado em Olmsted County avaliou 171 pacientes com DC, dos quais 43% receberam CCS. (6)(6)(6)(6)A terapêutica inicial foi feita com prednisona na dose de 40 a 60mg/dia, por três a seis meses. Observaram-se 58% de remissão clínica completa, 26% de resposta clínica parcial e 16% dos casos não responderam a prednisona. Após um ano de acompanhamento, 32% dos pacientes mantinham resposta sustentada, enquanto a corticorresistência foi descrita em 28% dos casos e 38% necessitaram de tratamento cirúrgico(6).

Antes da introdução da terapia biológica, metade dos pacientes tinha necessidade de CCS em algum período do curso clínico. Dentre esses pacientes, um quinto mostrava-se não respondedores, um terço obtinha resposta clínica sustentada, um terço tornava-se corticodependentes e um terço necessitava de tratamento cirúrgico(43). Reconhecidamente, os corticosteróides não são drogas uteis na manutenção da remissão, por não prevenir a reatutização da doença, além de ter pequeno efeito na cicatrização da mucosa intestinal. Com base nessas características, parecem não ser capazes de alterar a história natural da doença.



A superioridade IMN em manter a remissão clínica da DC tem sido bem documentada. Dentre os IMN, os mais utilizados são as tiopurinas, como a azatioprina (AZA), seu metabólito a 6-mercaptopurina, e os antagonistas do folato, o metotrexato (MTX). Em estudo de coorte realizado em Cardiff, no período de 1986 a 2003, 38% dos pacientes com DC receberam tiopurinas(44). O MTX foi indicado a um pequeno número de pacientes, que não apresentaram resposta satisfatória ou intolerância as tiopurinas

Em estudo randomizado realizado por Candy et al(45), 63 pacientes com DC em atividade e tratados com CCS, foram alocados em dois grupos para receberem azatioprina e placebo. Após 15 meses de acompanhamento, no grupo da AZA, 42% dos pacientes estavam em remissão clínica, enquanto, apenas 7% do grupo placebo ( $p=0,001$ ).

O metotrexato é medicamento capaz de induzir remissão histológica, manter a remissão clínica por mais de três anos e cicatrizar a mucosa intestinal. Geralmente, a reativação da doença é precoce, ocorrendo em período inferior a um ano, após suspensão da medicação (46, 47). Não está definida qual é a eficácia do metotrexato na prevenção da recorrência pós-operatória.

Cosnes et al(48) avaliaram, em estudo retrospectivo, o impacto dos IMM na necessidade de ressecção cirúrgica, por período de 25 anos. Os autores concluíram que o aumento do uso dos IMM não foi acompanhado por redução da necessidade de cirurgia ou por redução na ocorrência de complicações intestinais. Uma crítica a ser fazer, refere-se a introdução tardia dos IMM, quando as complicações como fístulas e estenoses já existiam.

A terapia biológica foi introduzida no tratamento da DC a partir de 1998. O primeiro medicamento utilizado foi o infliximabe, potente anticorpo contra o fator de necrose tumoral alfa, citocina pró-inflamatória, que tem papel central na patogênese da DC. Os resultados iniciais, com esta medicação, mostraram que 80% dos pacientes experimentaram melhora rápida dos sintomas, enquanto, quase 50% obtiveram remissão clínica completa(49)

Em outras doenças imunomediadas, como a espondilite anquilosante, a terapia biológica foi

introduzida há mais tempo, e os estudos têm demonstrado sua eficácia em alterar a história natural da doença. Sabe-se que os biológicos são eficazes em cicatrizar a mucosa intestinal e dessa forma, podem prevenir a ocorrência das complicações da DC. Pacientes que evoluem com cicatrização completa da mucosa intestinal apresentam menor número de hospitalizações e de procedimentos cirúrgicos, quando comparando aqueles que não alcançaram a cicatrização(50). No entanto, Domènech et al(51), ao avaliarem o uso de infliximabe nos primeiros dois a cinco anos de evolução da DC, não observaram redução do número de procedimentos cirúrgicos e das complicações.

Mais de 80% dos pacientes com DC irão necessitar de alguma intervenção cirúrgica ao longo dos primeiros 20 anos de doença(31). A recorrência pós-operatória é alta, aproximadamente 30% dos casos irão necessitar de uma segunda intervenção cirúrgica num período de 10 anos. Existe relação entre o comportamento da doença e a necessidade de tratamento cirúrgico. Pacientes com a forma penetrante da doença mostram recorrência mais precoce da atividade inflamatória em relação com a forma estenosante(22).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a modificação do comportamento da doença de Crohn no período de acompanhamento de 20 anos utilizando a Classificação de Montreal em centro de referência para doenças inflamatórias intestinais.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever as características demográficas da população em estudo.
- b) Avaliar a mudança da localização da doença no período de tempo estudado.
- c) Avaliar a frequência dos pacientes com DC forma não estenosante e não penetrante (B1 da CM) evoluir com estenose ou fístula em período de 20 anos.
- d) Avaliar as possíveis variáveis preditoras de risco para o desenvolvimento de estenose ou fístula no período de 20 anos.
- e) Avaliar a influência da terapia medicamentosa na evolução clínica das formas complicadas e não complicadas da doença.

## 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 4.1 CASUÍSTICA

Pacientes com diagnóstico de DC que mantém acompanhamento clínico periódico no Ambulatório de Intestino do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG), o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/FMG), que constitui centro de referência no tratamento da DC, foram recrutados para o estudo. O diagnóstico da DC foi estabelecido por meio dos critérios de Lennard-Jones(1), que se baseiam nos achados clínicos, endoscópicos, histológicos e radiológicos.

A coleta de dados foi realizada com preenchimento de protocolo (APÊNDICE I) após leitura recordatória dos prontuários, no período de outubro a dezembro de 2011. Os critérios de exclusão foram: dados incompletos no prontuário, diagnóstico anterior ao acompanhamento no ambulatório, período de seguimento ambulatorial inferior a seis meses do diagnóstico e períodos de abandono do tratamento durante o acompanhamento clínico.

A análise recordatória dos prontuários foi realizada pela pesquisadora, porém a classificação da DC foi estabelecida durante acompanhamento clínico dos pacientes por consenso entre os profissionais médicos que assistem no Ambulatório de Intestino do HC/UFMG.

Os pacientes incluídos no estudo foram classificados de acordo com a CM (Tabela 1)(29), ao diagnóstico e durante o seguimento clínico nos seguintes tempos: 1, 3, 5, 10, 15 e 20 anos após o diagnóstico. Na Classificação de Montreal, define-se como comportamento estenosante (B2) a ocorrência de redução permanente da luz intestinal, demonstrada por exames radiológicos, endoscópicos ou visualizada durante intervenção cirúrgica, que pode estar combinada a dilatação à montante das alças intestinais ou a sinais e sintomas de obstrução intestinal, sem evidência da presença de fístulas. O comportamento penetrante (B3) caracteriza-se pela ocorrência de fístulas intra-abdominais, massas inflamatórias ou abscessos.

Aqueles pacientes que desenvolveram abscessos ou fistulas secundárias à cirurgia ou abscessos perianais foram excluídos do comportamento penetrante. Os pacientes que apresentaram fístulas associadas à estenose da luz intestinal foram classificados como comportamento penetrante. O comportamento inflamatório (B1 - não penetrante e não estenosante) foi definido como doença não complicada, sem evidência de estenose ou fístula. Para caracterizar B1 era necessária a presença de ulcerações. A presença da doença perianal (p), fístulas ou abscessos, foi considerada como fator modificador da doença e, dessa forma, acrescidos ao comportamento B1, B2 e B3.

A localização da doença baseou-se na topografia do acometimento, avaliado por estudo morfológico, pelos métodos endoscópicos, radiológicos ou cirúrgicos. A localização ileal (L1) compreende o envolvimento do terço distal do intestino delgado com ou sem envolvimento do ceco. Localização colônica (L2) refere-se ao envolvimento de qualquer segmento do ceco ao reto, sem comprometimento do intestino delgado ou trato gastrointestinal superior. Já a localização ileocolônica (L3) é dita quando há envolvimento concomitante do íleo terminal e cólon. O acometimento do trato gastrointestinal superior é considerado, quando ocorre envolvimento do tubo digestivo acima do íleo terminal (L4). A última categoria da classificação a ser observada é a idade ao diagnóstico, sendo A1 os pacientes com idade inferior ou igual a 16 anos, A2 entre 17 e 40 anos e A3 idade superior a 40 anos.

**TABELA 1: Classificação de Montreal da doença de Crohn**

Idade ao diagnóstico (A)	A1	≤ 16 anos	
	A2	17 – 40 anos	
	A3	> 40 anos	
Localização (L)	L1	Íleo terminal	L1+L4*
	L2	Cólon	L2+L4*
	L3	Íleocolônico	L3+L4*
Comportamento	B1	Não estenosante e não penetrante	B1p <sup>#</sup>
	B2	Estenosante	B2p <sup>#</sup>
	B3	Penetrante	B3p <sup>#</sup>

\* Modificador trato gastrointestinal superior (L4) permite a classificação da localização de L4 com L1 a L3.

<sup>#</sup> Modificador doença perianal (p) acrescentado a categoria comportamento da doença B1 a B3 se houver acometimento perianal concomitante.

Após alocação dos pacientes, foram definidas as seguintes características ao diagnóstico: gênero, idade, raça, sintomas, forma de diagnóstico, tabagismo e doenças associadas. Também se avaliou a ocorrência das internações hospitalares, o tratamento medicamentoso e cirúrgico que os pacientes foram submetidos em qualquer ano de seguimento do estudo.

## 4.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo longitudinal retrospectivo com período de abrangência de 20 anos. Considerou-se como tempo zero (T0) a data do diagnóstico e os períodos de seguimento subsequentes foram mensurados em anos.

Somente os pacientes que ao diagnóstico, apresentaram a subcategoria de comportamento B1 pela CM, forma não penetrante e não estenosante, que para maior facilidade, será referida no

presente estudo como doença não complicada, foram avaliados no decorrer de 20 anos para a ocorrência de complicações. As complicações foram definidas como a modificação do comportamento da doença para as formas estenosantes ou penetrantes. Os pacientes com doença de comportamento B1 que não atingiram pelo menos um ano de acompanhamento clínico foram excluídos da análise das variáveis preditoras de mudança do comportamento da DC, por acreditar que seria necessário tempo mínimo de um ano para ocorrer complicações.

### **4.3 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS PREDITORAS**

Foram definidas as variáveis que poderiam ter influência na modificação do comportamento da DC, nos pacientes com a forma não complicada. Oito variáveis foram selecionadas: gênero, tabagismo, idade inferior ou igual a 40 anos ao diagnóstico, localização da doença, corticodependência, uso precoce do imunossupressor, uso de terapia biológica e cirurgia precoce.

O tabagismo foi considerado como o consumo diário de cigarros ao diagnóstico, independente do número de cigarros consumidos. Não se levou em conta a interrupção do tabagismo durante o seguimento do estudo.

A localização da doença foi baseada na Classificação de Montreal, subdividindo a variável em três subcategorias: ileal, colônica e ileocolônica.

Doença perianal foi definida pela ocorrência de fístulas, abscessos ou úlceras perianais, independente da localização inicial da doença, ileal, colônica ou ambas.

Em relação à terapia com corticosteróide foi considerado como ciclo completo, o uso de pelo menos dois meses de prednisona, na dose inicial plena(52). A corticodependência foi definida como duas tentativas de suspensão da prednisona com retorno da atividade da doença(42).

A terapia com imunossupressor foi definida como a terapêutica com doses plenas de

azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia), 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia), ou metrotexato (25mg/semana) por período mínimo de três meses. Foi considerada como uso precoce a introdução nos primeiros 23 meses após o diagnóstico.

Considerou-se terapia biológica a aplicação de infliximabe ou adalimumabe nas doses habituais em qualquer período do acompanhamento clínico.

Conceituou-se como cirurgia precoce qualquer ressecção intestinal decorrente da atividade da doença nos primeiros três anos após o diagnóstico(53). O tratamento cirúrgico de eventuais complicações pós-operatórias, drenagem de abscessos ou estrituroplastia, não foram consideradas na análise.

#### **4.4 COMPARAÇÃO DO USO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA ENTRE PACIENTES COM FORMA COMPLICADA E NÃO COMPLICADA DA DOENÇA**

Os pacientes com comportamento clínico B1 ao diagnóstico foram acompanhados por um a 20 anos e divididos em dois grupos: forma clínica complicada (pacientes que evoluíram com modificação para comportamento B2 e B3), e forma clínica não complicada (pacientes que mantiveram o comportamento B1 durante todo o seguimento).

As porcentagens dos pacientes de cada grupo que fizeram uso de corticosteróides, imunossupressores e terapia biológica em cada ano do seguimento (ano 1 a 20), foram comparadas e exibidas em gráficos em linha.

#### **4.5 CRITÉRIOS BIOÉTICOS**

A pesquisa clínica foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais - processo 0409.0.203.000-11 (ANEXO I).



## 4.6 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Avaliação estatística foi conduzida em duas etapas. Na primeira, foi realizada análise univariada por meio do método de Kaplan-Meier para identificar quais variáveis estavam associadas ao tempo de ocorrência do evento. Essas informações são agregadas aos resultados dos testes de log-rank.

A quantificação do risco relativo (RR) e do intervalo de confiança (IC) foi feita pelo ajuste do modelo de riscos proporcionais de Cox.

O evento foi definido pela ocorrência de complicações (comportamento estenosante ou penetrante). E o tempo de acompanhamento dos pacientes foi caracterizado como o tempo de doença para casos de censura (não ocorrência dos eventos de interesse) e tempo de modificação do comportamento para os casos em que os eventos ocorreram.

As características em estudo, inclusive o tempo de acompanhamento, foram descritas por frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana), bem como pelas medidas de dispersão (desvio-padrão) para as análises quantitativas.

A análise multivariada foi realizada a partir do ajuste do modelo de Cox. Somente foram utilizadas para esta análise as covariáveis que apresentaram na análise univariada valores-p inferiores a 0,25. Considerou-se como significância estatística aquelas variáveis que apresentaram valores de  $p \leq 0,05$ . A adequação do modelo foi avaliada a partir da análise dos testes de proporcionalidade dos riscos.

As comparações dos resultados obtidos nos gráficos com porcentagens dos pacientes com uso de corticóide, imunossupressor e terapia biológica foram realizadas por meio do teste de Mantel Haenszel.

A modificação do comportamento e localização da doença ao longo do tempo foi avaliada a

partir do teste qui-quadrado. Para localizar as diferenças entre os tempos utilizou-se o método de Bonferroni.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram revisados inicialmente 216 prontuários de pacientes com DC. Doze foram excluídos por não preencherem os critérios diagnósticos de Lennard-Jones. Alguns desses pacientes foram considerados pelos examinadores como colite indeterminada. Dos 204 pacientes com diagnóstico preciso de DC, 34 foram excluídos do estudo: 27 casos por diagnóstico anterior ao seguimento no Ambulatório de Intestino, com perda de dados essenciais para análise no estudo; em sete pacientes os prontuários foram preenchidos de forma incompleta ou incorreta. Ao todo, 170 pacientes foram incluídos no estudo longitudinal retrospectivo.

### 5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES

As características demográficas da população estudada estão demonstradas na Tabela 2. Houve prevalência do gênero feminino: 96 pacientes (56,7%) e da raça parda: 101 pacientes (59,41%).

A idade média ao diagnóstico foi 33,71 anos (11 a 79 anos), com mediana de 32 anos. O tempo médio de seguimento foi de 95 meses com variações de 6 a 240 meses. Considerando que o tempo inicial do acompanhamento foi o diagnóstico, o tempo médio da evolução da doença foi de 8,26 anos, com mediana de sete anos. A média da idade dos pacientes ao final do seguimento foi de 46,16 anos (16 – 87 anos). O tabagismo por ocasião do diagnóstico foi constatado em 37 pacientes, que corresponde a 21,7% dos casos.

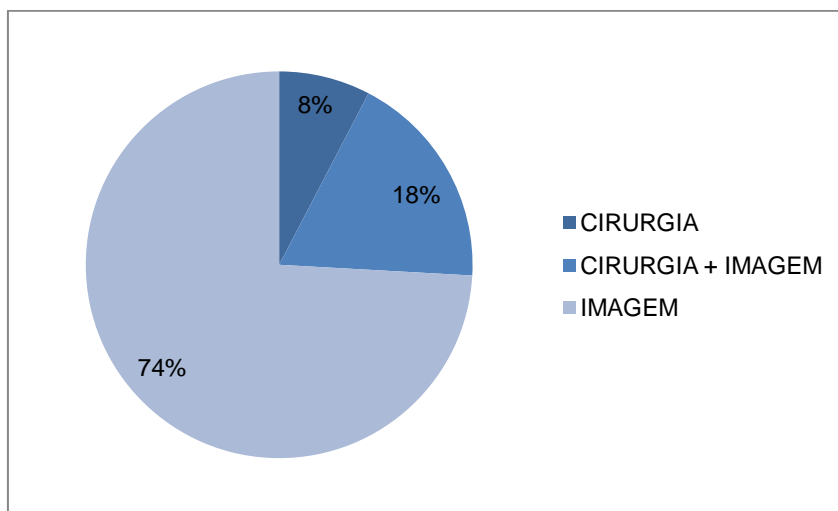
**TABELA 2 – Características demográficas dos 170 pacientes com doença de Crohn**

<b>GÊNERO</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Feminino	96	56,4
Masculino	74	43,53
<b>IDADE AO DIAGNÓSTICO</b>		
Média	33,71 (11-79 anos)	
Mediana	32 anos	
<b>RAÇA</b>		
Branca	48	28,24
Parda	101	59,41
Negra	21	12,35
Indígena	0	0,00
<b>TABAGISMO</b>		
Sim	37	21,76
Não	133	78,24
<b>DURAÇÃO DA DOENÇA</b>		
Média	8,26 (0-34 anos)	
Mediana	7 anos	

### **5.3 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE CROHN**

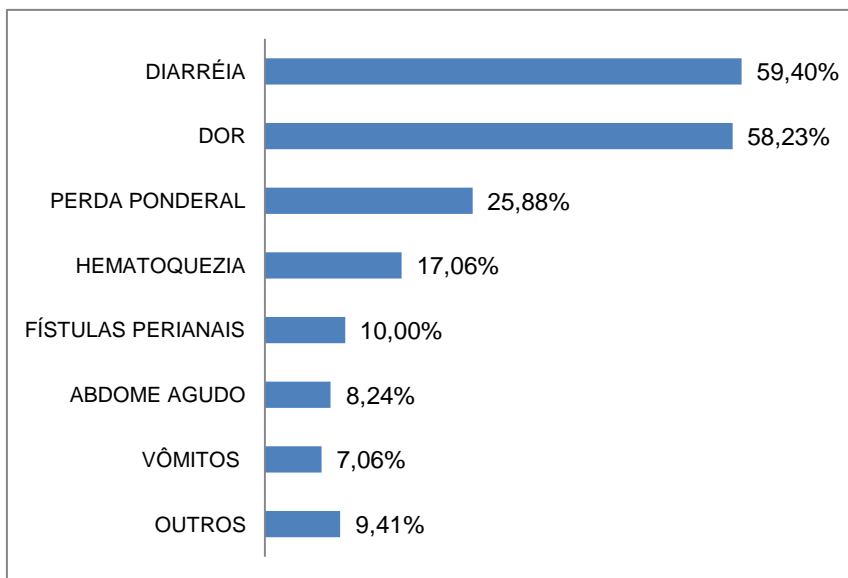
O diagnóstico da DC foi baseado nos critérios de Lennard-Jones. Em 13 casos (8%) o diagnóstico foi confirmado por análise histológica da peça cirúrgica de segmento intestinal do delgado ou cólon. A maior porcentagem dos pacientes, em 126 casos (74%), o diagnóstico foi confirmado por métodos de imagem radiológica (tomografia computadorizada abdominal, ressonância magnética do abdome e trânsito intestinal) e de imagem endoscópica (colonoscopia, enteroscopia ou gastroduodenoscopia), com análise histológica dos fragmentos colhidos durante o exame. Em 31 pacientes (18%) foi necessária a combinação dos métodos cirúrgicos (macro e microscópicos) e de imagem (radiológicos e endoscópicos) para a definição diagnóstica.

A distribuição dos métodos utilizados para o diagnóstico da DC dos 170 pacientes do estudo está demonstrada na Figura 1.



**FIGURA 1** – Métodos utilizados para o diagnóstico da doença de Crohn nos 170 pacientes estudados.

Os sintomas apresentados pelos pacientes por ocasião do diagnóstico estão demonstrados na Figura 2. Diarréia, dor abdominal e perda ponderal foram as manifestações mais frequentemente descritas pelos pacientes. Outros sintomas como anemia, náuseas, epigastralgia, constipação e aftas orais, corresponderam a 9,41% das manifestações clínicas iniciais dos casos estudados.



**FIGURA 2** – Sinais e sintomas dos 170 pacientes ao diagnóstico da doença de Crohn.

#### 5.4 MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS

Tinta e oito pacientes (22,35%) desenvolveram manifestações extra-intestinais durante o curso da doença. As manifestações hepatobiliares foram as mais prevalentes, colelitíase em 10 casos e colangite esclerosante primária em dois pacientes. Em quatro casos houve associação de manifestações extra-intestinais: artrite reumatóide e eritema nodoso, espondilite anquilosante e uveíte, espondilite anquilosante e glomerulonefrite, colelitíase e TVP. A Tabela 3 sumariza as manifestações extra-intestinais encontradas nos 170 pacientes avaliados no estudo.

**TABELA 3 – Manifestações extra-intestinais dos 170 pacientes com doença de Crohn avaliados no estudo.**

	número de pacientes	porcentagem (%)
<b>Ausente</b>	128	77,65
<b>Presente</b>	38	22,35
Colelitíase	10	
Espondilopatia	7	
Nefrolitíase	6	
TVP**	4	
Artrite reumatóide	4	
Artralgia	4	
CEP*	2	
Eritema nodoso	2	
Nefropatia por IgA***	1	
Uveíte	1	
Glomerulonefrite	1	

\*CEP: Colangite esclerosante primária, \*\*TVP: Trombose venosa profunda, \*\*\*IgA: Imunoglobulina A

## 5.5 CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL

A Tabela 4 ilustra o emprego da Classificação de Montreal, que pela combinação das diferentes características, permite o reconhecimento de 126 subcategorias da DC. Ao início do estudo, isto é, no tempo zero, 170 pacientes foram incluídos. Esse número de pacientes reduziu progressivamente, devido à perda de seguimento. Com um ano de acompanhamento, 162 tiveram seus dados avaliados, aos três anos foram 144 casos, 119 pacientes atingiram cinco anos de seguimento, 54 alcançaram 10 anos, 22 casos foram seguidos por 15 anos e cinco por 20 anos.

**TABELA 4 – Alocação dos pacientes com doença de Crohn nas 126 subcategorias da Classificação de Montreal**

<b>TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA EM ANOS</b>							
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>
<b>Idade ao diagnóstico</b>	n=170	n=162	n=144	n=119	n=54	n=22	n=5
<b>A1</b>	13 (7,65%)	11 (6,79%)	6 (4,17%)	4 (3,36%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>A2</b>	105 (61,76%)	98 (60,49%)	88 (61,11%)	70 (58,82%)	32 (59,26%)	5 (22,73%)	0 (0,00%)
<b>A3</b>	52 (30,59%)	53 (32,72%)	50 (34,72%)	45 (37,82%)	22 (40,74%)	17 (77,27%)	5 (100,00%)
<b>Localização</b>							
<b>L1</b>	94 (55,29%)	92 (56,79%)	79 (54,86%)	62 (52,10%)	26 (48,15%)	12 (54,54%)	4 (80%)
	4/90 + L4	5/92 + L4	3/79 + L4	3/62 + L4	2/26 + L4	1/12 + L4	0 + L4
<b>L2</b>	40 (23,53%)	36 (22,22%)	30 (20,83%)	24 (20,17%)	10 (18,52%)	3 (13,64%)	0
	2/40 + L4	2/36 + L4	2/30 + L4	2/24 + L4	1/10 + L4	1/3 + L4	0 + L4
<b>L3</b>	36 (21,18%)	34 (20,99%)	35 (24,31%)	33 (27,73%)	18 (33,33%)	7 (31,82%)	1 (20%)
	0 + L4	1/34 + L4	2/35 + L4	1/33 + L4	1/18 + L4	1/7 + L4	1/1 + L4
<b>Comportamento</b>							
<b>B1</b>	107 (62,94%)	95 (58,64%)	78 (54,16%)	53 (44,53%)	21 (38,89%)	9 (40,91%)	1 (20%)
<b>B1p</b>	23 (13,53%)	24 (15,82%)	24 (16,67%)	19 (15,97%)	9 (16,67%)	4 (18,18%)	0
<b>B2</b>	38 (22,35%)	36 (22,22%)	36 (25,00%)	35 (29,41%)	17 (31,48%)	7 (31,82%)	2 (40%)
<b>B2p</b>	4 (2,35%)	4 (2,27%)	5 (3,47%)	7 (4,8%)	2 (3,70%)	2 (9,09%)	0
<b>B3</b>	25 (14,71%)	31 (19,14%)	30 (20,83%)	31 (26,06%)	16 (29,63%)	6 (27,27%)	2 (40%)
<b>B3p</b>	4 (2,35%)	4 (2,27%)	5 (3,47%)	5 (4,20%)	5 (9,26%)	1 (4,55%)	1 (20%)

## 5.6 ANÁLISE DA LOCALIZAÇÃO E COMPORTAMENTO DA DOENÇA DE CROHN DURANTE ACOMPANHAMENTO POR DUAS DÉCADAS

Ao diagnóstico, 107 pacientes (62,64%) apresentavam a forma não complicada da doença, comportamento B1 pela CM. Após cinco e 10 anos, apenas 53 (44,53%) e 21 (38,89%) dos pacientes, respectivamente, mantinham o comportamento B1 da DC. Inversamente, a proporção de pacientes com o comportamento complicado da doença, formas B2 ou B3 aumentou no decorrer dos 10 anos. A proporção dos pacientes com a forma estenosante passou de 22,35% para 31,48%, enquanto a forma penetrante aumentou de 14,71% para 29,63% em uma década de evolução. O tempo médio da doença foi de 8,26 anos, com mediana de sete anos.

A comparação entre a mudança do comportamento e o tempo de evolução da doença, na casuística estudada, mostrou significado estatístico, com  $p=0,004$ . Dados sumarizados na



Tabela 5.

**TABELA 5 – Comparação entre a mudança do comportamento e tempo de evolução da doença de Crohn nos 170 pacientes, ao longo de 10 anos de estudo**

Comportamento da doença	Tempo de estudo (anos)						Valor-p
	0		5		10		
	N	%	N	%	N	%	
Não estenosante e não penetrante	107	62,94	53	44,54	21	38,89	<b>0,004<sup>1</sup></b>
Estenosante	38	22,35	35	29,41	17	31,48	
Penetrante	25	14,71	31	26,05	16	29,63	

1: Teste Qui-Quadrado de Pearson

Ao analisar a mudança do comportamento da doença ao longo dos primeiros cinco anos de acompanhamento, observou-se que a chance da doença evoluir com fístulas, isto é, modificar o fenótipo para B3 da CM foi 2,5 vezes maior que a chance da doença permanecer com o comportamento B1. Não houve diferença estatística ao se fazer a comparação entre o comportamento estenosante (B2) e a forma não complicada (B1), no mesmo período de tempo. Esses dados estão demonstrados na Tabela 6.

**TABELA 6 – Comparação da modificação do comportamento da doença de Crohn em 119 pacientes que mantiveram os cinco anos de acompanhamento**

Comportamento da doença	Tempo				Valor-p	OR	IC
	0		5				
	N	%	N	%			
Não estenosante e não penetrante	107	62,94	53	44,54	<b>0,006<sup>1</sup></b>	1,0	
Estenosante	38	22,35	35	29,41		1,9	0,93 a 3,72
Penetrante	25	14,71	31	26,05		<b>2,5</b>	<b>1,17 a 5,37</b>

1: Teste Qui-Quadrado de Pearson. OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança,

Resultados similares foram encontrados na avaliação da evolução da doença do tempo zero em relação ao tempo 10 anos. A chance da doença se comportar como penetrante (B3), no tempo 10 anos é 3,3 vezes a chance de permanecer com o fenótipo não estenosante e não

penetrante (B1). Não se observou diferença ao avaliar a mudança de comportamento entre os fenótipos B1 e B2, no mesmo período de tempo. Os resultados acima expostos estão demonstrados na Tabela 7.

**TABELA 7 – Comparação da modificação do comportamento da doença de Crohn nos 54 pacientes que mantiveram os 10 anos de acompanhamento**

Comportamento da doença	Tempo de estudo (anos)				Valor-p	OR	IC95%
	0		10				
	N	%	N	%			
Não estenosante e não penetrante	107	62,94	21	38,89	<b>0,005<sup>1</sup></b>	1,0	
Estenosante	38	22,35	17	31,48		2,3	0,92 a 5,65
Penetrante	25	14,71	16	29,63		<b>3,3</b>	<b>1,25 a 8,53</b>

1: Teste Qui-Quadrado de Pearson. OR: -Odds Ratio-; IC: intervalo de confiança

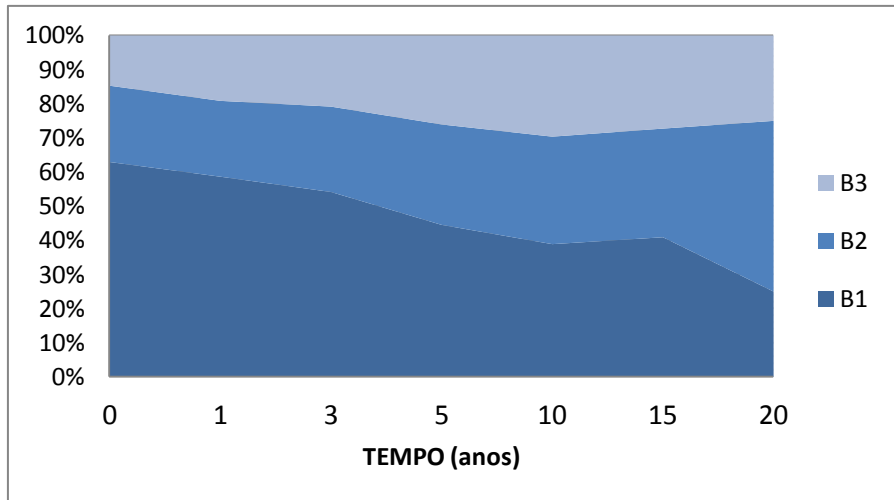
A comparação das modificações nos fenótipos da doença, entre os intervalos de cinco e 10 anos, não mostrou significado estatístico ( $p=0,777$ ), como demonstrado na Tabela 8.

**TABELA 8 – Comparação da modificação do comportamento da doença de Crohn entre os tempos de cinco e 10 anos**

Comportamento da doença	Tempo				Valor-p
	5		10		
	N	%	N	%	
Não estenosante e não penetrante	53	44,54	21	38,89	0,777 <sup>1</sup>
Estenosante	35	29,41	17	31,48	
Penetrante	31	26,05	16	29,63	

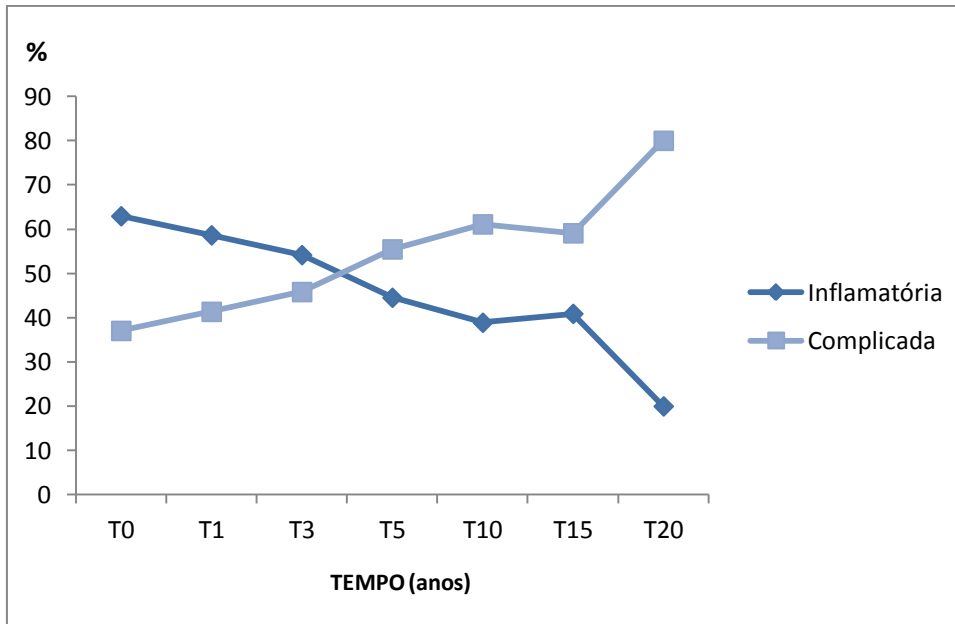
1: Teste Qui-Quadrado de Pearson.

A Figura 3 demonstra a proporção dos três fenótipos da DC no acompanhamento de 20 anos. Observa-se redução do número de pacientes com o comportamento B1 e aumento dos comportamentos B2 e B3.



**FIGURA 3** – Evolução do comportamento da doença como determinado pela Classificação de Montreal no decorrer de 20 anos.

A análise dos dados evidencia aumento progressivo da incidência das complicações da DC. Assim, após cinco anos, houve inversão no comportamento da doença que, inicialmente apresentava-se com predomínio da forma não estenosante e não penetrante (B1), para o predomínio das formas complicadas, estenosante (B2) e penetrante (B3). A Figura 4 ilustra a proporção das formas inflamatória e complicada no decorrer de 20 anos do estudo.



**FIGURA 4** – Evolução do comportamento da doença de Crohn no decorrer de 20 anos de estudo.

Contrariamente à mudança do comportamento da doença em uma década, a localização não mostrou modificações. Ao diagnóstico, 55,29% dos pacientes apresentavam acometimento de íleo terminal. Após 10 anos, 48,15% dos pacientes ainda permaneciam com o acometimento ileal. Quanto aos pacientes que tinham acometimento exclusivo do cólon, a proporção foi de 23,53% e 18,52%, respectivamente, nos tempos zero e 10 anos. A Tabela 9 apresenta a comparação da localização da doença, em relação ao tempo. Dado que não mostrou significância estatística.

**TABELA 9** – Comparação da localização da doença de Crohn ao longo de 10 anos de acompanhamento

Localização da doença	Tempo						Valor-p
	0 n=170		5 n=119		10 n= 54		
	N	%	N	%	N	%	
Íleo	94	55,29	62	52,10	26	48,15	0,425 <sup>1</sup>
Cólon	40	23,53	24	20,17	10	18,52	
Ileocolonica	36	21,18	33	27,73	18	33,33	

1: Teste Qui-Quadrado de Pearson

## 5.7 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A Tabela 10 relaciona o número e a porcentagem dos pacientes que utilizaram tratamento medicamentoso no período de 20 anos. A terapia consistiu em três grupos de medicamentos: corticosteróides, imunossupressores e biológicos.

Dos 155 pacientes que fizeram uso de corticosteroides (CCS), 110 (70,97%) o utilizaram imediatamente após o diagnóstico. A prednisona foi a substância mais utilizada. Apenas um paciente fez uso de budesonida oral. A hidrocortisona foi indicada para pacientes graves, com intensa atividade inflamatória ou na impossibilidade da administração da medicação oral. O tempo médio do uso de CCS foi 26,45 meses (1 – 145 meses) e o número de ciclos de prednisona variou de um a sete. Em 76,47% dos casos, o paciente fez uso de um a dois cursos de prednisona. Correlacionando-se o número médio de ciclos e a média de tempo que prednisona foi administrada, fica evidente que os cursos de corticoide foram longos, com um tempo médio de cada ciclo de 13,64 meses. A corticodependência foi registrada em 31,76% dos pacientes, sendo que a opção de tratamento para a dependência se constituiu no uso dos imunossupressores.

Todos os pacientes fizeram uso de salicilatos em algum período do acompanhamento clínico: 115 utilizaram mesalazina (67,65%), 38 utilizaram sulfasalazina (22,35%) e 17 utilizaram mesalazina e sulfasalazina (10%). Não houve uso concomitante de mesalazina e sulfasalazina.

Na casuística estudada, 130 pacientes utilizaram imunossupressores (IMM). Em todos os casos, o tratamento inicial foi realizado com azatioprina (AZA). Naqueles que evoluíram com efeitos adversos importantes, ausência ou perda de resposta, a AZA foi substituída por outro imunossupressor como: metotrexato, 6-mercaptopurina, ciclosporina e talidomida. O tempo médio de uso do IMM foi de 51,75 meses (2 a 189 meses).

Os efeitos colaterais que determinaram a suspensão da AZA foram: sete casos por citopenia periférica, três casos por pancreatite e um caso por intolerância gastro-intestinal; do metotrexato foram: um caso por citopenia periférica e um caso por hepatite medicamentosa. Com o uso da talidomida ocorreu neuropatia periférica em um paciente. Três pacientes

suspenderam o IMM durante o período gestacional e uma paciente engravidou inadvertidamente durante o uso do metotrexato, evoluindo com aborto espontâneo.

**TABELA 10 – Terapia medicamentosa dos 170 pacientes com doença de Crohn**

	número de pacientes	%
<b>CORTICOSTERÓIDE</b>		
Sim	155	91,17
Não	15	8,82
<b>CORTICODEPENDÊNCIA</b>		
Sim	54	31,76
Não	116	68,24
<b>SALICILATOS</b>		
Sim	170	100,00
Não	0	0,00
Mesalazina	132	77,65
Sulfasalazina	55	32,35
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Sim	130	76,47
Não	40	23,53
Azatioprina	130	76,47
Metotrexato	18	10,59
6-mercaptopurina	4	2,35
Ciclosporina	2	1,18
Talidomida	1	0,59
<b>TERAPIA BIOLÓGICA</b>		
Sim	45	26,47
Não	125	73,53
Infliximabe	44	25,88
Adalimumabe	8	4,71

A terapia biológica foi integrada a terapêutica e utilizada nos pacientes do Ambulatório de Intestino HC/UFGM a partir de 2006. Após esse período, 45 pacientes (26,27%) a utilizaram. Quarenta e quatro pacientes iniciaram o tratamento com o infliximabe e um com adalimumabe. Em sete casos o adalimumabe foi indicado no decorrer do acompanhamento, devido à perda de resposta ao infliximabe. O tempo médio de uso da terapia biológica foi de 26,56 meses (1 – 70 meses) e os efeitos colaterais mais observados foram: dermatites e infecções, exemplificadas por tuberculose, infecção fúngica ocular e herpes zoster.

## 5.8 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Sessenta e oito pacientes (40%) dos 170 avaliados no estudo foram submetidos à intervenção cirúrgica em decorrência de intratabilidade clínica ou ocorrência de complicações com impossibilidade do tratamento medicamentoso. A Tabela 11 demonstra o número e os tipos de cirurgias realizadas. A confecção de ostomia protetora ou ostomia para derivação do trânsito intestinal para tratamento da doença perianal não foi considerada modalidade de tratamento cirúrgico, uma vez que não contemplava a ocorrência de ressecção intestinal. Seis pacientes da amostra estudada foram submetidos à ostomia. Em um paciente, o procedimento foi indicado em virtude de disfunção da ostomia. Em 50 casos (73,53%), a abordagem cirúrgica foi realizada por ocasião do diagnóstico.

**TABELA 11 – Tratamento cirúrgico realizado nos 170 pacientes com doença de Crohn no período de 20 anos**

	número de pacientes	%
<b>CIRURGIA</b>		
Sim	68	40,00
Não	102	60,00
<b>CIRURGIA AO DIAGNÓSTICO</b>		
Sim	50	73,53
Não	18	26,47
<b>TIPO DE CIRURGIA</b>		
Ressecção ileocecal	45	
Ressecção de segmento do intestino delgado	26	
Colectomia direita	3	
Colectomia esquerda	3	
Estrictuloplastia	5	
Proctocolectomia	1	

## 5.9 INTERNAÇÕES HOSPITALARES

Na casuística estudada, 113 pacientes (66,47%) foram internados durante o acompanhamento clínico, tendo sido realizadas 206 internações hospitalares. A abordagem terapêutica dos períodos de atividade da doença foi responsável por 125 eventos (60,68%). Destaca-se, que 81 internações (39,32%) foram motivadas por queixas gastrointestinais que resultaram no

diagnóstico da DC. Durante a internação, alguns casos tiveram abordagens clínicas, outras cirúrgicas ou ambas. O perfil das internações está demonstrado na Tabela 12.

**TABELA 12 – Internações hospitalares no que se referem às indicações e abordagens terapêuticas dos pacientes com doença de Crohn no período de 20 anos**

	número de pacientes	%
<b>INTERNAÇÕES HOSPITALARES</b>		
Sim	113	66,47
Não	57	33,53
	número de eventos	%
<b>INTERNAÇÕES AO DIAGNÓSTICO</b>		
tratamento medicamentoso	34	41,98
tratamento cirúrgico	37	45,68
tratamento medicamentoso e cirúrgico	10	12,34
<b>INTERNAÇÕES POR ATIVIDADE DA DOENÇA</b>		
tratamento medicamentoso	93	74,40
tratamento cirúrgico	28	22,40
tratamento medicamentoso e cirúrgico	4	3,20
<b>TOTAL DE EVENTOS</b>	<b>206</b>	<b>100</b>

## 5.10 EVOLUÇÃO DA DOENÇA DE CROHN NOS PACIENTES COM A FORMA NÃO PENETRANTE E NÃO ESTENOSANTE POR OCASIÃO DO DIAGNÓSTICO

### 5.10.1 OCORRÊNCIA DAS COMPLICAÇÕES PENETRANTES E ESTENOSANTES

Na casuística estudada, 107 pacientes apresentavam a forma não penetrante e não estenosante (B1) ao diagnóstico. Esses pacientes foram avaliados para a ocorrência de complicações (estenoses e fístulas), durante os 20 anos de acompanhamento, com consequente modificação do comportamento para as formas estenosante (B2) e penetrante (B3). A Tabela 13 sumariza a ocorrência do evento (complicações). Cinco pacientes foram excluídos por não atingirem o seguimento mínimo de um ano.



**TABELA 13 – Descrição da variável resposta, em relação às complicações da doença de Crohn, no período de acompanhamento de 20 anos**

Variável resposta	Frequência	
	N	%
Fistulizar/Estenotar		
Não (censura)	74	72,60
Sim (evento)	28	27,40
Total	<b>102</b>	<b>100,00</b>

A descrição do tempo de seguimento dos pacientes com a forma não complicada da doença ao diagnóstico é apresentada na Tabela 14. Observa-se que, em média, os pacientes foram acompanhados por aproximadamente sete anos, com desvio padrão de 5,4 anos, mínimo de 1 e máximo de 34 anos.

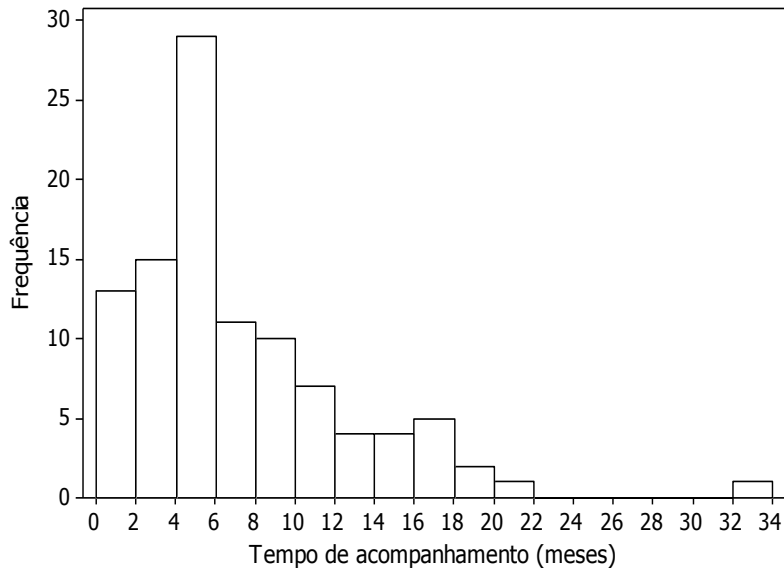
**TABELA 14 – Descrição do tempo de acompanhamento em anos**

Característica	N	Média	D.P.	Mínimo	1°Q	Mediana	3°Q	Máximo
Tempo de acompanhamento	102	6,7	5,4	1,0	3,0	5,0	9,0	34,0

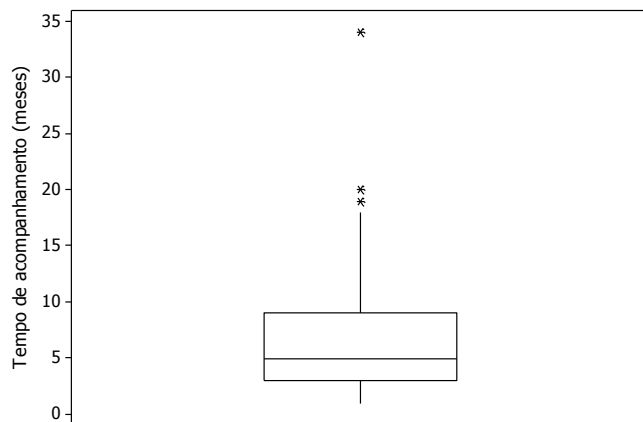
D.P.: desvio padrão; 1°Q: 1° quartil; 3°Q: 3° quartil

Na Figura 5, no histograma do tempo de acompanhamento, observa-se maior frequência de pacientes acompanhados no período entre dois e seis anos.

O *box-plot* do tempo de acompanhamento é representado na Figura 6. Observa-se que 25% dos pacientes foram acompanhados por menos de três anos (1ª linha horizontal – 1° quartil), 50% por menos de cinco anos (2ª linha horizontal – mediana) e 75% foram acompanhados por menos de nove anos (3ª linha horizontal – 3° quartil). A presença de *outliers* representa os valores extremos, indicados pelos asteriscos.



**FIGURA 5 – Histograma do tempo de acompanhamento dos pacientes com doença de Crohn.**



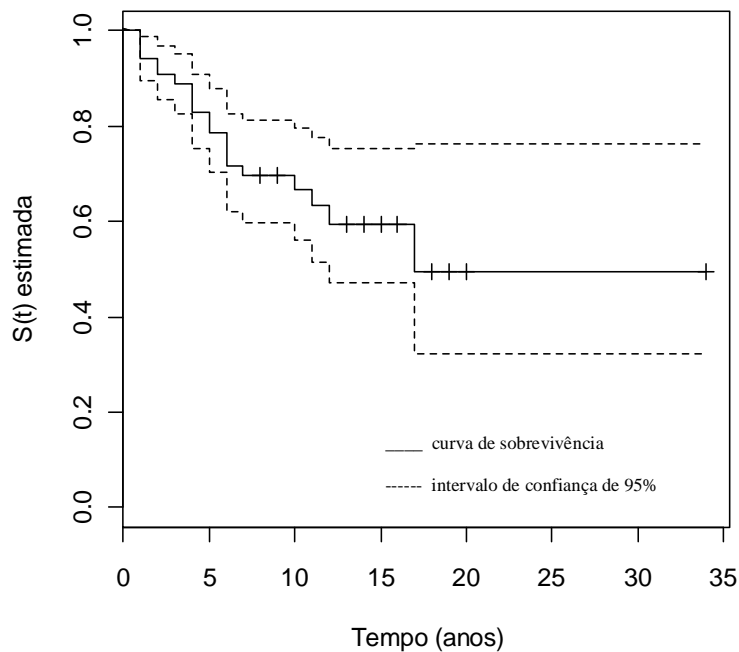
**FIGURA 6 – Box-plot do tempo de acompanhamento dos pacientes com doença de Crohn.**

#### 5.10.2 ESTIMATIVA DE KAPLAN-MEIER DO TEMPO LIVRE DE COMPLICAÇÕES

Durante o seguimento do estudo, dos 102 pacientes avaliados, 28 (27,4%) modificaram o comportamento da doença: 18 pacientes (64,29%) para estenosante e 10 pacientes (35,71%)

para penetrante.

A curva de Kaplan-Meier do tempo até a ocorrência do evento, caracterizado pelo desenvolvimento de fistula ou estenose, nos pacientes acompanhados no estudo, é apresentada na Figura 7. A linha contínua indica a curva de sobrevivência e as duas linhas pontilhadas os respectivos limites do intervalo de confiança de 95%. Os traços perpendiculares à linha contínua são os tempos de censuras. As censuras foram definidas como aqueles pacientes que não apresentaram fístulas ou estenoses, bem como os pacientes com perda de seguimento. Observa-se que 69,7% dos pacientes não fistulizaram ou estenosaram até sete anos de duração da doença (IC 95%: 59,8% a 81,2%).



**FIGURA 7 – Curva de Kaplan-Meier do tempo livre da ocorrência das complicações (estenoses ou fístulas) nos pacientes com doença de Crohn.**

### 5.10.3 FATORES PREDITORES DA MODIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO PARA AS FORMAS ESTENOSANTES E PENETRANTES

A Tabela 15 apresenta a distribuição do gênero e localização da DC nos 102 pacientes

acompanhados no estudo. Nota-se que 60 pacientes (58,8%) pertenciam ao gênero feminino e 42 (41,2%) ao masculino. Quanto à localização, 49 indivíduos (48,0%) apresentavam doença com topografia em L1, 32 (31,4%) em L2 e 21 (20,6%) em L3.

**TABELA 15 – Descrição das características preditoras, gênero e localização da doença de Crohn, nos 102 pacientes acompanhados no estudo por 20 anos**

Características	Frequência	
	N	%
Gênero		
Feminino	60	58,8
Masculino	42	41,2
Localização		
L1	49	48,0
L2	32	31,4
L3	21	20,6

A frequência dos demais fatores avaliados como preditores para evolução para as formas clínicas complicadas da DC está representada na Tabela 16. Observa-se que 22 pacientes (21,6%) eram tabagistas, 73 (71,6%) tinham idade inferior ou igual a 40 anos ao diagnóstico, 32 (31,4%) apresentavam doença perianal, 36 (35,3%) cursaram com corticodependência, 37 (36,3%) fizeram uso precoce de imunossupressor, 31 (30,4%) usaram terapia biológica e 23 (22,6%) foram submetidos a tratamento cirúrgico precoce.

**TABELA 16** – Descrição da frequência das diferentes variáveis preditoras, para a evolução para a forma complicada da doença de Crohn (B2 e B3 da Classificação de Montreal) em 102 pacientes

Características	Frequência			
	Sim		Não	
	N	%	N	%
Tabagismo	22	21,6	80	78,4
Idade ao diagnóstico ( $\leq 40$ anos)	73	71,6	29	28,4
Doença perianal	32	31,4	70	68,6
Corticodependência	36	35,3	66	64,7
Terapia precoce com imunossupressores	37	36,3	65	63,7
Terapia biológica	31	30,4	71	69,6
Cirurgia precoce	23	22,6	79	77,4

B2: forma estenosante; B3: forma penetrante

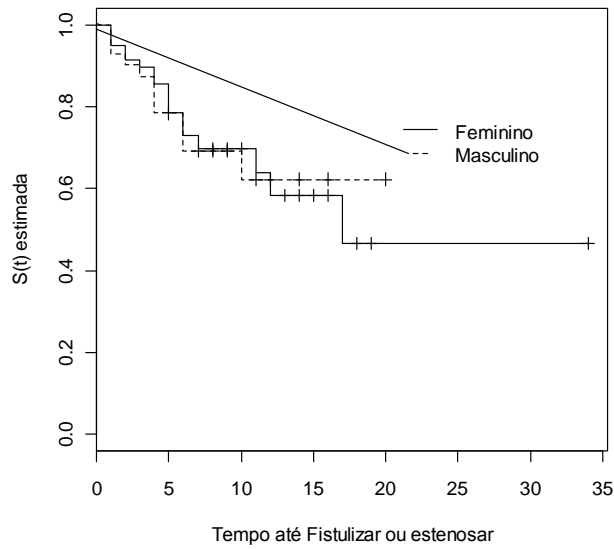
### 5.10.3.1 Análise univariada dos diferentes fatores preditores para a evolução para a forma complicada

A Tabela 17 exhibe os resultados da análise univariada. São definidos como evento aqueles pacientes que evoluíram com modificação do comportamento inflamatório da doença, para o comportamento complicado, isto é, com aparecimento de estenose ou fístula. Os casos definidos como censuras são aqueles que permaneceram com doença inflamatória, ou seja, não complicada. Foram estimadas as curvas de sobrevivência por meio do estimador de Kaplan-Meier, as razões de risco (RR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC). As Figuras de 8 a 19 reproduzem as curvas de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier para cada variável estudada como preditora do comportamento complicado da DC.

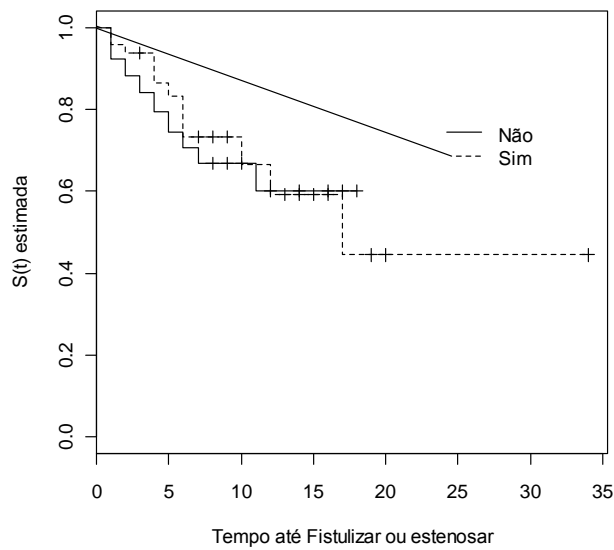
**TABELA 17 – Resultados da análise univariada para os diferentes fatores preditores para a evolução para as formas complicadas da Doença de Crohn em 102 pacientes**

Características	Evento	Censura	Valor-p	RR	IC 95%
Gênero					
Feminino	17	43	0,927 <sup>1</sup>	1,0	0,5 a 2,2
Masculino	11	31		1,0	
Localização L1					
Sim	13	36	0,647 <sup>1</sup>	1,0	
Não	15	38		1,2	0,6 a 2,5
Localização L2					
Sim	7	25	0,651 <sup>1</sup>	1,0	
Não	21	49		1,2	0,5 a 2,9
Localização L3					
Sim	8	13	0,284 <sup>1</sup>	1,6	0,7 a 3,5
Não	20	61		1,0	
Localização					
L1	13	36	0,560 <sup>1</sup>	1,0	
L2	7	25		0,9	0,4 a 2,4
L3	8	13		1,5	0,6 a 3,7
Tabagismo					
Sim	8	14	0,667 <sup>1</sup>	1,2	0,5 a 1,7
Não	20	60		1,0	
Idade do Diagnóstico ( $\leq 40$ )					
Sim	19	54	0,403 <sup>1</sup>	1,0	
Não	9	20		1,4	0,6 a 3,1
Doença perianal					
Sim	7	25	0,294 <sup>1</sup>	1,0	
Não	21	49		1,6	0,7 a 3,7
Corticodependência					
Sim	16	20	<b>0,040<sup>1</sup></b>	2,1	1,01 a 4,5
Não	12	44		1,0	
Terapia precoce com imunossupressores					
Sim	11	26	0,278 <sup>1</sup>	1,5	0,7 a 3,3
Não	17	48		1,0	
Terapia Biológica					
Sim	14	17	<b>0,052<sup>1</sup></b>	2,0	1,0 a 4,3
Não	14	57		1,0	
Cirurgia Precoce					
Sim	9	14	0,539 <sup>1</sup>	1,3	0,6 a 2,9
Não	19	60		1,0	

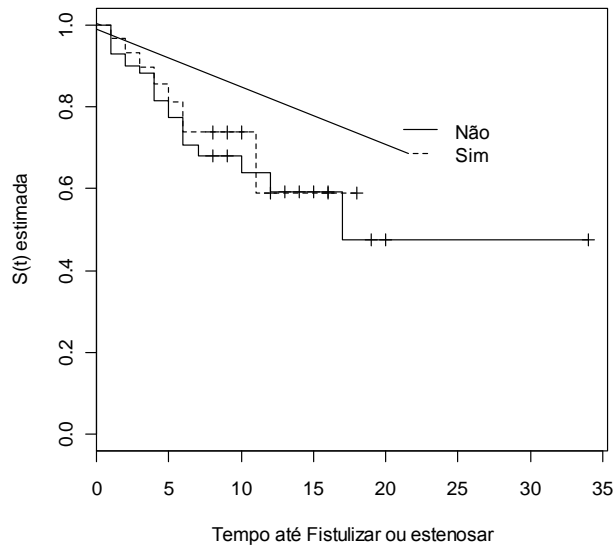
1: Teste *log-rank*,; RR: Risco Relativo ; IC: intervalo de confiança



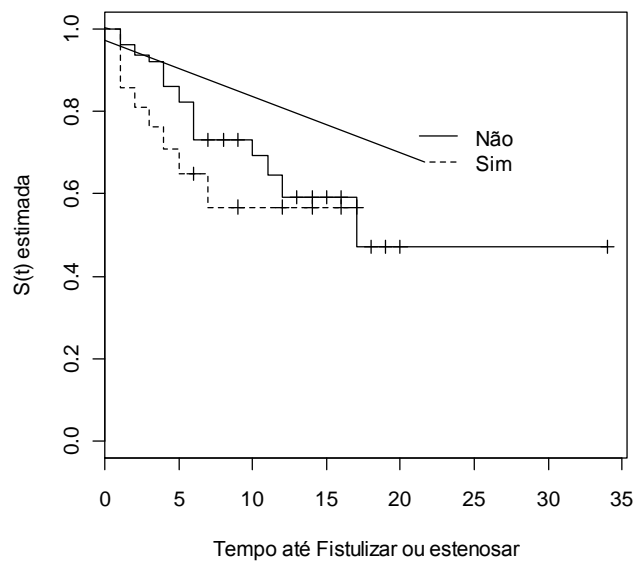
**FIGURA 8** – Curva de Kaplan-Meier para a variável gênero.



**FIGURA 9** – Curva de Kaplan-Meier para a variável localização ileocecal (L1).

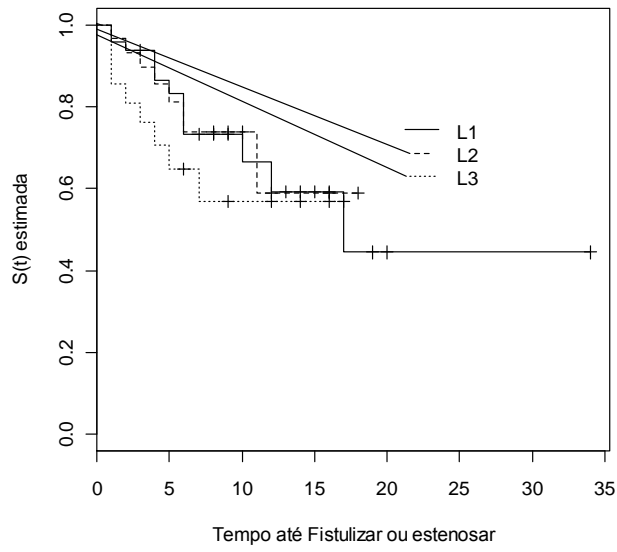


**FIGURA 10** – Curva de Kaplan-Meier para a variável localização colônica (L2).

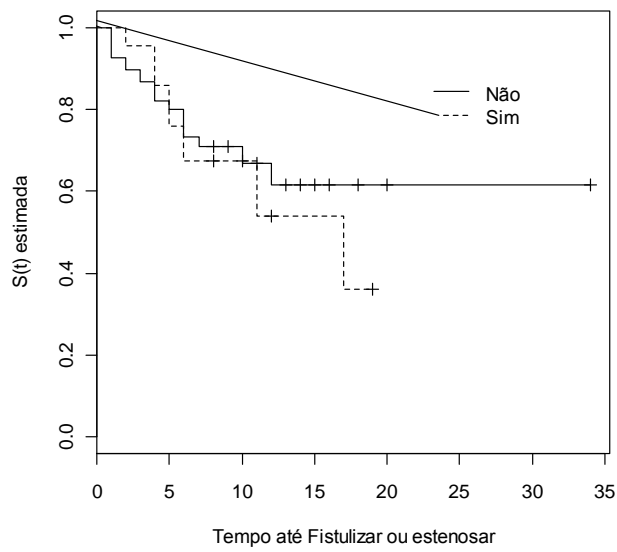


**FIGURA 11** – Curva de Kaplan-Meier para a variável localização ileocolônica (L3).

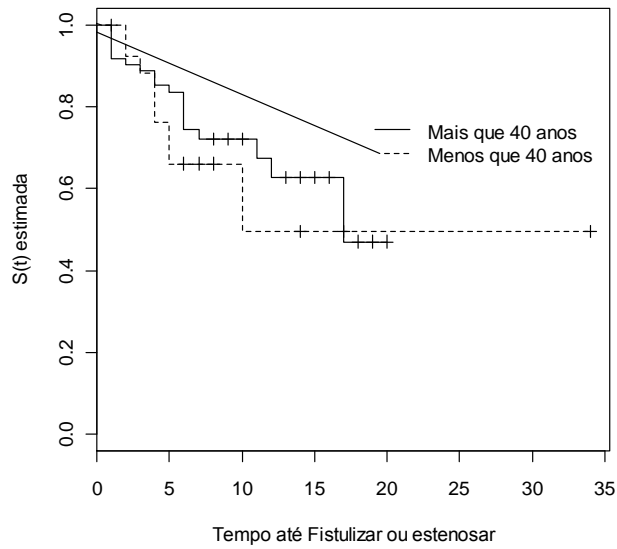




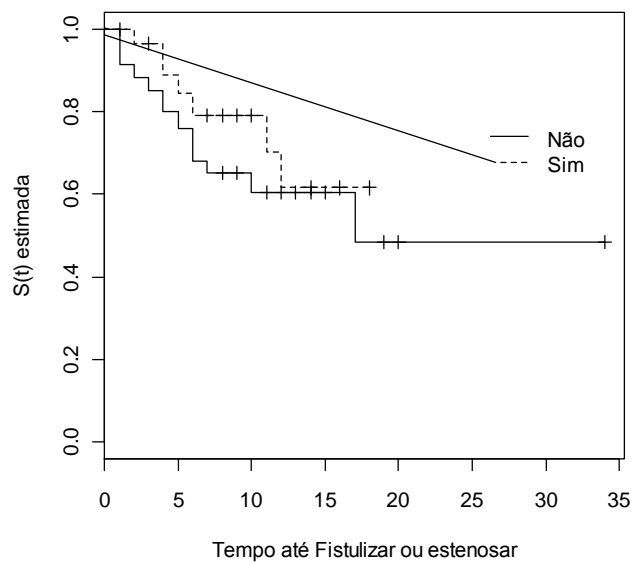
**FIGURA 12** – Curva de Kaplan-Meier para a variável localização (L1, L2 e L3).



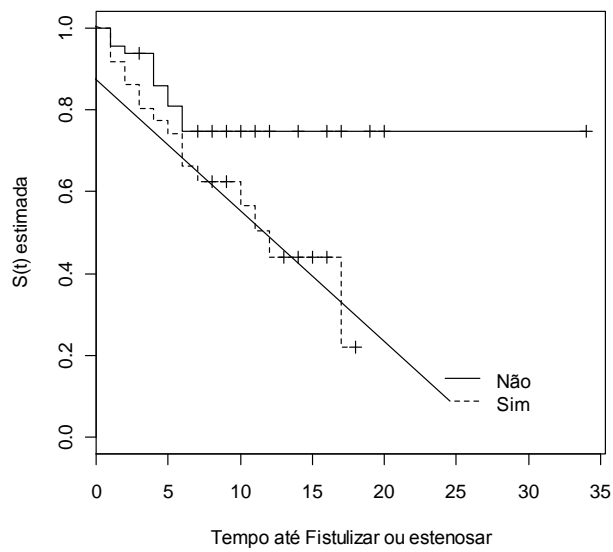
**FIGURA 13** – Curva de Kaplan-Meier para a variável tabagismo.



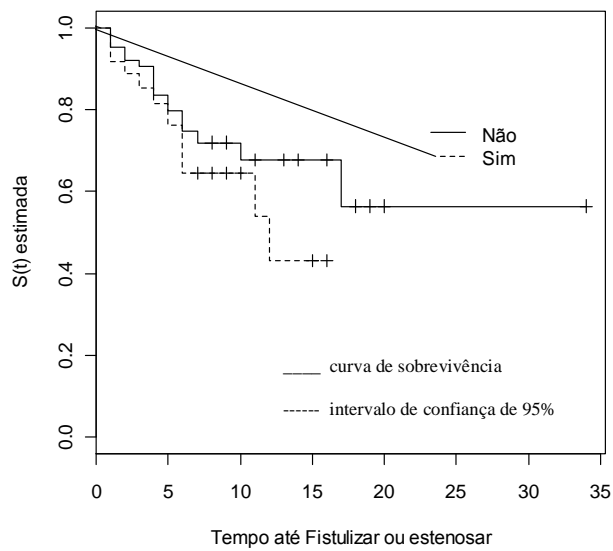
**FIGURA 14** – Curva de Kaplan-Meier para a variável idade menor ou igual a 40 anos ao diagnóstico.



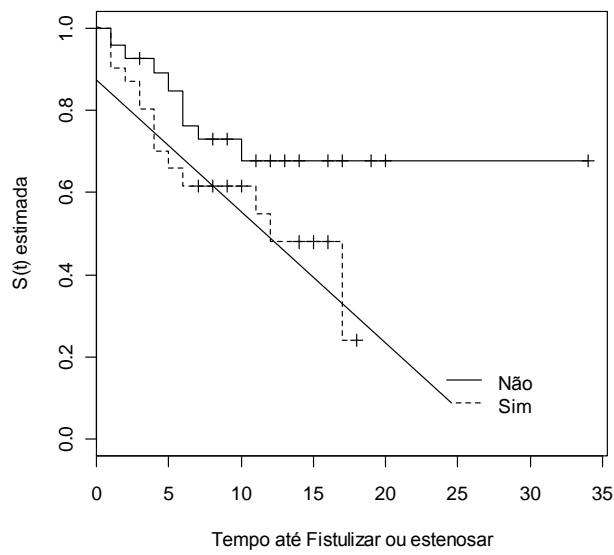
**FIGURA 15** – Curva de Kaplan-Meier para a variável presença de doença perianal.



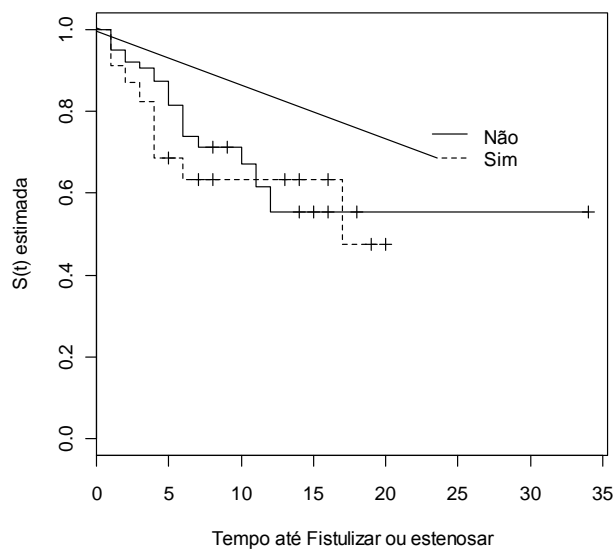
**FIGURA 16** – Curva de Kaplan-Meier para a variável ocorrência de corticodependência.



**FIGURA 17** – Curva de Kaplan-Meier para a variável terapia precoce com imunossupressores.



**FIGURA 18** – Curva de Kaplan-Meier para a variável terapia biológica.



**FIGURA 19** – Curva de Kaplan-Meier para a variável ocorrência de cirurgia precoce.

**5.10.3.2 Análise multivariada para as variáveis corticodependência e terapia biológica como fatores preditores para a evolução para a forma complicada**

Participaram do ajuste do modelo multivariado as variáveis corticodependência e a terapia biológica por apresentarem  $p < 0,25$ . Dessa forma, somente essas variáveis mostraram-se propícias a participarem do processo de ajuste do modelo multivariado. Entretanto, apenas a corticodependência permaneceu até o modelo final, como se pode observar na Tabela 18.

**TABELA 18 – Resultados do ajuste dos modelos de Cox para a análise multivariada da preditora corticodependência**

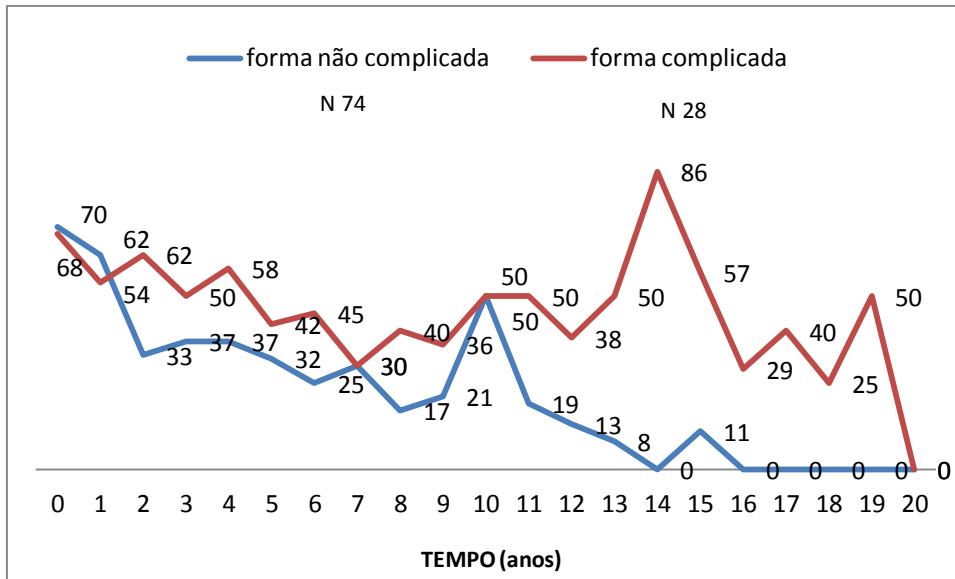
Modelo I	Coefficiente	Erro-Padrão	Valor-p	OR	IC95%
Corticodependência					
Sim	0,75	0,38	0,049	2,1	1,01 a 4,5
Não				1,0	

De conformidade com os resultados apresentados na Tabela 18, o risco dos pacientes evoluírem com fístula ou estenose, entre os casos que se tornaram dependentes de corticoide, mostrou ser 2,1 vezes, quando se compara com os pacientes sem essa característica.

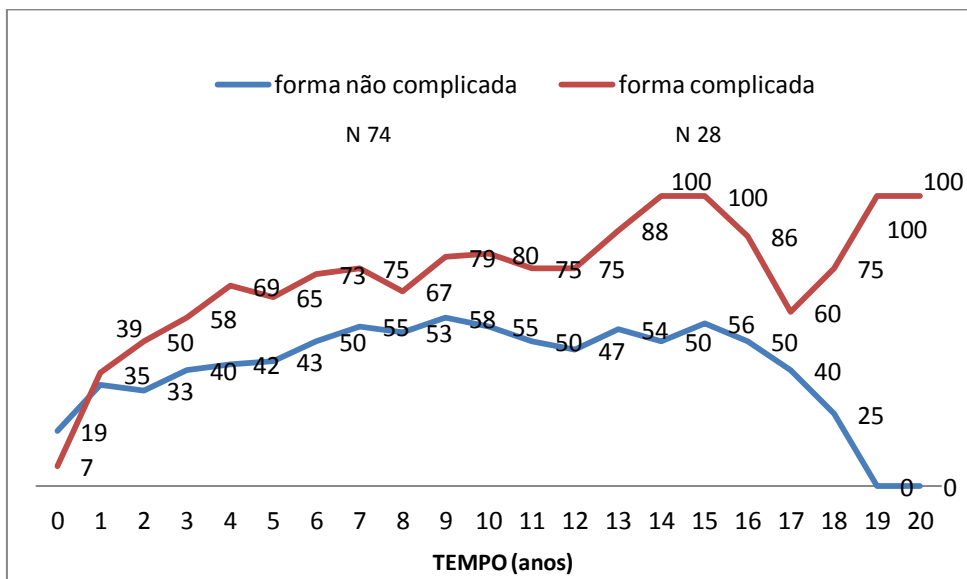
### **5.11 RELAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO COM A MODIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO PARA OS FENÓTIPOS ESTENOSANTE OU PENETRANTE**

Na casuística estudada, dois grupos foram avaliados quanto ao uso de corticoides, imunossupressores e terapia biológica. Um grupo foi constituído por 28 pacientes com doença complicada, isto é, aqueles que modificaram o comportamento para B2 ou B3. O outro grupo foi composto pelos 74 casos que se mantiveram com o comportamento B1.

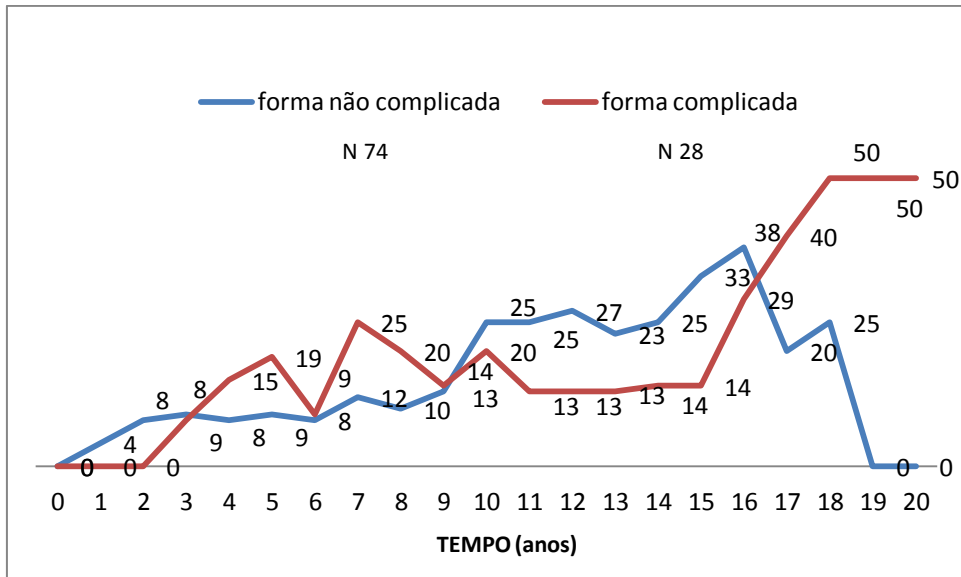
As Figuras 20, 21 e 22 demonstram a porcentagem dos pacientes com as formas não complicada e complicada da DC que utilizaram corticosteróides, imunossupressores e terapia biológica, respectivamente, em cada ano de acompanhamento durante os 20 anos.



**FIGURA 20** – Gráfico da porcentagem dos pacientes com doença de Crohn, nas formas complicadas e não complicadas, que utilizaram corticosteroides em duas décadas.



**FIGURA 21** – Gráfico da porcentagem dos pacientes com doença de Crohn, nas formas complicada e não complicada, que utilizaram imunossupressores em duas décadas.



**FIGURA 22** – Gráfico da porcentagem dos pacientes com doença de Crohn, com as formas complicada e não complicada, que utilizaram terapia biológica em duas décadas.

A chance (OR: Odds ratio) dos pacientes que usaram corticoides apresentarem as formas estenosante ou penetrante é, em média, duas vezes maior do que aqueles que não fizeram uso dessa droga. Esta chance varia entre 1,5 e 2,7, dentro do intervalo de confiança de 95%. O valor p menor que 0,001 indica que existe associação entre uso de corticoide e forma clínica complicada.

Quando se comparou o tratamento com imunossupressores nas duas formas clínicas avaliadas, foram observados resultados semelhantes àqueles encontrados com o uso de corticosteroides. Assim, a chance (OR) dos pacientes que usaram IMM apresentarem forma clínica complicada é, em média, duas vezes a chance daqueles que não o utilizaram. Esta chance varia entre 1,7 e 2,1, dentro do intervalo de confiança de 95%, para valor p menor que 0,001.

Por outro lado, não houve associação entre a comparação das formas clínicas e uso de terapia biológica, uma vez que o valor p para esta comparação foi igual a 0,141.

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A DC possui patogênese multifatorial, com associação de fatores imunológicos, ambientais e genéticos. É enfermidade crônica, sem tratamento específico que possa proporcionar a cura. Acredita-se que a terapêutica possa interferir na história natural da doença, evitando a evolução para complicações, ao longo do tempo. É doença de baixa mortalidade e o manejo clínico dos pacientes é fundamental para garantir melhora na qualidade de vida, além de menor incidência das complicações.

O melhor conhecimento das diferentes características da DC e o seu potencial evolutivo para o desenvolvimento de complicações é de grande importância para orientar um tratamento que possa interferir na história natural da doença, sem expor os pacientes a riscos desnecessários de intervenção terapêutica mais agressiva. Reconhecer precocemente aqueles pacientes que irão evoluir com as formas complicadas e graves, e que se beneficiariam de um tratamento mais agressivo, tem sido uma preocupação constante dos centros especializados na abordagem da DC. Prevenir a evolução para as formas complicadas da doença tornou-se, um dos principais objetivos da terapêutica atual. Este estudo não objetivou a descrição dos fatores genéticos associados aos diferentes perfis fenotípicos. No entanto, descreve as características de uma população avaliada e acompanhada no Ambulatório de Intestino do IAG. O Ambulatório de Intestino do IAG é centro de referência em tratamento das doenças inflamatórias intestinais e pertence à instituição universitária, a UFMG. Nesse serviço estima-se que são atendidos semanalmente 70 pacientes com afecções intestinais. Fundado há mais de 20 anos, o ambulatório recebe pacientes de todo o estado de Minas Gerais e possui quase 250 pacientes com doença de Crohn em seguimento periódico. Por se tratar de ambulatório de assistência terciária, existe a possibilidade de vícios de seleção dos pacientes, que tendem a apresentar fenótipos mais graves, com necessidade de múltiplas medicações e intervenções cirúrgicas precoces.



Na população estudada predominou o gênero feminino. Estudos populacionais e demográficos mostram que a prevalência das mulheres, principalmente em áreas de alta incidência, é 20% a 30% maior que os homens(4, 44, 54). No que se refere aos fatores raciais, houve prevalência de pardos. Como existem poucos estudos demográficos na população sul-americana, torna-se difícil realizar comparações. Em estudo de coorte realizado em centro de referência na cidade de São José do Rio Preto, 82% dos pacientes se autodeclaravam brancos(55). Porém, em estudo dos aspectos clínicos, realizado na mesma população do Ambulatório de Intestino do IAG, HC/UFMG, observou-se a ocorrência de 47% de pacientes pardos(56).

Na avaliação da faixa etária, utilizou-se a Classificação de Montreal. Ao diagnóstico, a maioria dos pacientes tinha idade entre 17 a 40 anos. Não se observou a distribuição bimodal da doença, conforme é descrita por alguns estudos populacionais, que registram o primeiro pico de incidência aos 20 e 30 anos, com um segundo pico entre 60 e 70 anos(4). Freeman(57) observou que pacientes com idade superior a 40 anos ao diagnóstico, evoluíam com um curso menos agressivo da doença e com acometimento predominante do cólon. Porém, em estudo realizado por Angelucci et al(58) a população idosa (> 60 anos) não apresentou perfil diferente em relação a topografia e ao comportamento da DC. No presente estudo, não houve relação entre o comportamento complicado e idade ao diagnóstico dos pacientes.

Sabe-se que o tabagismo é fator de risco para curso clínico mais agressivo da doença(41, 59, 60). A prevalência do tabagismo na população estudada foi baixa, com frequência de 22% dos pacientes.

As manifestações clínicas registradas ao diagnóstico constituem-se da tríade mais frequente: dor abdominal, diarreia e perda ponderal. A maioria dos pacientes apresentou mais de um sintoma ao diagnóstico. Não há sintomas específicos para a DC, dessa forma, dor abdominal, diarreia e perda ponderal são manifestações clínicas de outras afecções gastrointestinais. Assim, o diagnóstico da doença é resultado da combinação da anamnese detalhada, dos métodos de imagem endoscópicos e radiológicos, do estudo histológico de biópsias e peças cirúrgicas. Devido às manifestações inespecíficas e ao curso clínico lento e indolente, os pacientes podem iniciar os sintomas muitos anos antes do diagnóstico da doença.

Na amostra estudada, a prevalência de manifestações extra-intestinais foi da ordem de 22,35%, com predominância do acometimento hepatobiliar. Em avaliação da prevalência das manifestações extra-intestinais em estudo de base populacional, Bernstein et al(61) encontraram, pelo menos uma manifestação extra-intestinal em 36% dos casos avaliados. Ressalva-se que se esperava maior incidência das manifestações articulares. Sintomas como artralgia são considerados frequentes na DC e foram relatados em 2,3% dos pacientes. Provavelmente, houve viés na coleta dos dados. O estudo foi realizado com dados retirados em análise recordatória dos prontuários. Acredita-se que a artralgia foi sintoma pouco descrito nos prontuários, o que não significa que não estivesse presente.

Dos 68 pacientes que se submeteram a intervenção cirúrgica, 73,53% dos procedimentos ocorreram ao diagnóstico. Resultados semelhantes não são observados na literatura. Em estudo sobre o curso clínico da doença desenvolvido por Oostenbrug et al(62), apenas 16% das cirurgias ocorreram ao diagnóstico. O maior número de procedimentos cirúrgicos observado no presente estudo pode ser justificado pelo diagnóstico ocorrido dentro dos serviços de urgência, que interpretaram as manifestações clínicas como quadro de abdome agudo. Provavelmente, tratava-se de doença com atividade inflamatória acentuada, sem fístulas ou estenoses, que poderiam receber tratamento medicamentoso. A análise histopatológica das peças cirúrgicas demonstrou DC complicada com fístulas e estenoses em poucos pacientes, condições que justificariam o tratamento cirúrgico inicial.

A intervenção cirúrgica pode ter reflexos no curso clínico da doença. Em estudo longitudinal retrospectivo, no qual se avaliou 490 pacientes com DC, observou-se que aqueles casos que se submeteram a tratamento cirúrgico de abdome agudo ao diagnóstico, evoluíram com menor necessidade de reintervenções cirúrgicas e menor uso de imunossupressores e corticoides no acompanhamento pós-operatório(52).

Em mais de 70% dos casos estudados, as intervenções cirúrgicas se constituíram de ressecções de segmentos do intestino delgado, incluindo ou não a válvula ileocecal. Em vista da DC ser predominante no íleo terminal e a existência da associação dessa localização com complicações, como estenose e fístula, é pertinente compreender que o maior número de ressecções envolva este segmento intestinal. Alguns estudos descrevem a associação do comportamento mais agressivo da doença com a localização no íleo terminal, e consequente

maior índice de intervenções cirúrgicas nessa topografia(53). As principais indicações de cirurgia constituem-se em doença refratária a terapia medicamentosa e em tratamento das complicações, como estenoses e abscessos.

Ao longo do acompanhamento, 91,17% dos pacientes fizeram uso de CCS, porcentagem considerada alta. A avaliação retrospectiva da casuística permitiu fazer outras observações, como ocorrência de longos cursos de corticoides, em média de 13,64 meses e registro de corticodependência em 31,76%. Como a corticodependência foi definida como a tentativa de se retirar os CCS por duas vezes, com reativação da doença, pode-se verificar que a dependência de CCS não justificou os longos ciclos da medicação. No entanto, o que de fato pode ter ocorrido, foi uma retirada lenta. Vale ressaltar, que o estudo foi desenvolvido em hospital público, onde a clientela atendida tem baixo poder aquisitivo, com total dependência de aquisição da medicação pelos Órgãos Públicos. O primeiro protocolo clínico, que visou a distribuição gratuita dos medicamentos utilizados no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, foi o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, para medicamentos excepcionais publicado na Portaria no. 858 da Secretaria de Assistência da Saúde/ Ministério da Saúde, de novembro de 2002(63). Foi então, a partir do início do ano de 2004, que a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais passou a fazer a distribuição gratuita da medicação. Assim sendo, por mais de 11 anos do estudo, a única medicação acessível à população acompanhada, foi o corticoide. Outros fatores que podem justificar o curso mais longo de CCS é a morosidade na realização da propedêutica, muitas vezes necessária para se avaliar a mudança de medicação e demora no agendamento dos retornos na Instituição, onde o estudo se desenvolveu.

Corticorresistência é definida como a impossibilidade do paciente obter remissão clínica em uso de dose plena de corticoide. Não houve distinção no estudo entre corticodependência e corticorresistência. Todos aqueles pacientes em que não foi possível suspender a prednisona por manutenção da atividade inflamatória foram considerados dependentes de corticoides.

Em estudo longitudinal de Magro et al(64), 27% dos pacientes desenvolveram corticodependência e 49% requereram terapia imunossupressora. Faubion et al(6) avaliaram o uso de CCS no primeiro ano de diagnóstico da DC. Esses autores observaram que 43% dos pacientes utilizaram essa medicação, ocorrendo a corticodependência em 28% dos casos e

refratariedade a prednisona em 16%. Não foi possível, diferenciar estas duas características no material estudado, provavelmente, pelo longo curso do uso desta medicação.

A subutilização de IMM poderia ser outra justificativa para explicar os longos ciclos de CCS. No entanto, a AZA foi administrada em 76,47% dos pacientes. Não há descrição de porcentagem tão elevada do uso de IMM em outros estudos longitudinais sobre o curso clínico da DC. Estudo realizado por Oostenbrugg et al(62), avaliando a população holandesa, mostrou que 36,2% dos pacientes fizeram uso de IMM, em que a AZA foi o imunomodulador mais utilizado. Estudo realizado por Veloso et al(37), o risco acumulado do uso de IMM foi de 23% em 10 anos e de 35% em 15 anos de doença. Como comentado anteriormente, por se tratar de centro de referência, com abrangência de uma grande região do país, provavelmente, o número de pacientes com doença grave interferiu no perfil da amostra estudada.

Somente 26,47% dos pacientes utilizaram terapia biológica durante o acompanhamento. Os biológicos foram reservados aos pacientes com comportamento clínico mais agressivo, já em uso de imunossupressores.

Todos os pacientes fizeram uso de salicilatos em algum momento do seguimento. Sabe-se que a mesalazina e a sulfasalazina são administrados na rotina do manejo clínico, principalmente por baixa toxicidade no uso crônico(65). Porém, não são capazes de induzir e manter a remissão da atividade inflamatória. Consequentemente não são mais efetivos que placebos na doença de Crohn em atividade do íleo terminal ou colon(66).

## **6.2 CURSO CLÍNICO DA DOENÇA DE CROHN**

Ao diagnóstico, que foi considerado o tempo zero do acompanhamento clínico, observou-se que 62,4% dos pacientes pertenciam a subcategoria B1 da CM. No seguimento de cinco e 10 anos, o número de pacientes com a forma não complicada da doença reduziu progressivamente para 44,53% e 38,89%, respectivamente. Em 10 anos de seguimento, notou-se inversão do comportamento clínico, com predominância das formas clínicas complicadas, B2 e B3. Os estudos que avaliam a história natural da DC descrevem que a doença evolui com

complicações ao longo do tempo. A Tabela 19 ilustra os estudos longitudinais com aproximadamente cinco anos de acompanhamento com resultados semelhantes. Sabe-se que o tempo é condição essencial para a evolução das complicações. Acredita-se que no início da patogênese do processo inflamatório, deva ocorrer apenas a forma não estenosante e não penetrante. Assim, com a evolução da doença ao longo dos anos, aumenta-se a agressividade do processo inflamatório com ocorrência das complicações.

**TABELA 19**– Comparação do comportamento clínico da doença de Crohn em estudos longitudinais

<b>Autores</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>N</b>	<b>Pais</b>	<b>Classificação</b>	<b>Comportamento*</b>	<b>Tempo de seguimento (média)</b>
Louis <i>et al</i> , 2001(34)	Longitudinal retrospectivo	125	Bélgica	Viena	B1 52% B2 21% B3 27%	5 anos
Cosnes <i>et al</i> , 2002(3)	Longitudinal prospectivo	2002	França	Viena	B1 40% B2 13% B3 47%	8,6 anos ( $\pm$ 7,9 anos)
Louis <i>et al</i> , 2003(38)	Longitudinal retrospectivo	163	Bélgica	Viena	B1 67% B2 11% B3 22%	5 anos
Nos <i>et al</i> , 2004(36)	Longitudinal retrospectivo	73	Espanha	Viena	B1 64% B2 14% B3 22%	7,7 anos (51-139 meses)
Henriksen <i>et al</i> , 2007(7)	Longitudinal prospectivo	200	Noruega	Viena	B1 47% B2 33% B3 20%	5 anos
Chow <i>et al</i> , 2008(28)	Longitudinal retrospectivo	109	China	Montreal	B1 50% B2 45% B3 05%	4 anos (6-216 meses)
Magro <i>et al</i> , 2009(64)	Longitudinal retrospectivo	1413	Portugal	Montreal	B1 28% B2 30% B3 42%	15-19 anos

\*Comportamento clínico da doença após tempo médio de seguimento

Ao diagnóstico, 37,06% dos pacientes apresentavam comportamento complicado (22,35% com B2 e 14,71% com B3). Possivelmente, o achado da doença em estágio complicado no tempo zero se deva ao diagnóstico tardio. De fato, alguns pacientes apresentavam manifestações clínicas anos antes do diagnóstico definitivo da DC e, dessa forma, ao longo do tempo, desenvolveram as formas complicadas. Na literatura revisada, os trabalhos que

utilizam a CM já evidenciam formas complicadas ao diagnóstico. Da mesma forma, em estudo que envolve a população norte-americana, 19% dos pacientes possuíam comportamento B2 ou B3 ao diagnóstico; nos estudos chinês, brasileiro e português, as porcentagens de comportamento complicado ao diagnóstico foram 40%, 33% e 29%, respectivamente(28, 55, 64).

No entanto, fator limitante para esse estudo é que dois terços dos pacientes não atingiram 10 anos de seguimento. O tempo médio de acompanhamento foi de 8,3 anos. Todavia, os grupos permaneceram homogeneamente distribuídos, com perdas de seguimento proporcionais nos três grupos.

A maior modificação encontrada refere-se ao aumento da ocorrência de fístulas e abscessos intra-abdominais, com redução, por consequência, da forma inflamatória (B1). O aumento da prevalência do comportamento B2 não encontrou validade estatística. Essa constatação pode ser justificada pelos critérios utilizados pela CM. Segundo a classificação, os pacientes que possuem redução da luz intestinal e evoluem com fístulas, são reclassificados como B3. Dessa forma, com a associação de estenoses e fístulas, os pacientes foram alocados no comportamento penetrante(B3).

A localização predominante da doença foi no íleo terminal, com ou sem extensão ao cólon, como consolidado pelos conhecimentos prévios da doença. No diagnóstico, 55,3% dos pacientes foram alocados em L1 e 21,2% em L3. Apenas 23,5% possuíam localização exclusivamente colônica. A Tabela 20 mostra predominância da localização ileal ao diagnóstico da DC em vários estudos longitudinais, exceto o de Henriksen et al(7), que na coorte de base populacional, *IBSEN study*, encontraram predominância da localização L2, exclusivamente no cólon.

**TABELA 20 – Comparação da distribuição da localização da doença de Crohn no período do diagnóstico em estudos longitudinais**

<b>Autores</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>N</b>	<b>País</b>	<b>Classificação</b>	<b>Localização</b>
Louis <i>et al</i> , 2001(34)	Longitudinal retrospectivo	125	Bélgica	Viena	L1 32% L2 15% L3 52%
Nos <i>et al</i> , 2004(36)	Longitudinal retrospectivo	73	Espanha	Viena	L1 23% L2 36% L3 37%
Henriksen <i>et al</i> , 2007(7)	Longitudinal prospectivo	200	Noruega	Viena	L1 27% L2 45% L3 26%
Chow <i>et al</i> , 2008(28)	Longitudinal retrospectivo	109	China	Montreal	L1 11% L2 35% L3 54%
Magro <i>et al</i> , 2009(64)	Longitudinal retrospectivo	1413	Portugal	Montreal	L1 32% L2 15% L3 52%
Torres <i>et al</i> , 2010(55)	Longitudinal retrospectivo	90	Brasil	Montreal	L1 46% L2 10% L3 46%

Na CM não se considera a topografia no trato gastrointestinal superior como subcategoria da localização. Assim L4 tornou-se característica adicional às subcategorias L1, L2 e L3. No presente estudo observaram-se seis pacientes (3,5%) com localização no trato gastrointestinal superior: quatro concomitantes com L1 e dois com L2. Magro *et al*(64) utilizando-se da citada classificação, encontraram 10 (9,17%) em 109 pacientes com localização em L4, seis pacientes com L1+L4 e quatro pacientes com L3+L4. Em estudo brasileiro, 5,5% dos pacientes possuíam localização L4 concomitante às outras topografias(55).

A localização da doença não se modificou com o tempo. A manutenção topográfica da doença tem sido descrita por outros autores. (28, 34, 36, 38).

Esse estudo não objetivou avaliar a relação do comportamento clínico com localização da doença. Freeman(5) observou que a doença localizada no íleo associa-se ao comportamento

estenosante, enquanto que a localização ileocolônica relaciona-se ao comportamento penetrante. Não houve relação entre a localização L2 com alguma forma clínica da DC.

### 6.2.1 MUDANÇA NO COMPORTAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

Ao se avaliar o perfil evolutivo dos 102 pacientes que preencheram os critérios para a análise da curva de sobrevida, observou-se que 28 (27,4%) casos apresentaram mudança do comportamento da doença, para as formas penetrante ou estenosante, em acompanhamento médio de sete anos. Desses, 18 pacientes (64,29%) modificaram o comportamento para estenosante e 10 pacientes (35,71%) para penetrante. Nota-se que em cinco e 10 anos, a probabilidade de se manter com a forma clínica não complicada foi de 78,5% e 66,8%, respectivamente.

Dois estudos com desenho semelhante foram publicados. Thia et al(35) avaliaram em estudo longitudinal retrospectivo, 249 pacientes com o comportamento B1 ao diagnóstico. Após cinco anos de seguimento, a incidência acumulada de complicações, estenose ou fístula, foi de 38,7% dos casos. No outro estudo, realizado na Espanha, Nos et al(36) acompanharam 73 pacientes com DC também com o comportamento B1, por período médio de 93 meses. Esses autores observaram que, após cinco anos, a probabilidade dos pacientes se manterem com o comportamento B1 foi de aproximadamente 70%.

## 6.3 FATORES PREDITORES PARA O DESENVOLVIMENTO DAS COMPLICAÇÕES DA DOENÇA DE CROHN

A literatura tem demonstrado que no período de 10 anos de evolução, mais da metade dos pacientes apresentam a forma complicada da DC(3, 8, 34). Assim, o desafio ao aceitar que a história natural da DC evolui no decorrer dos anos com complicações, é definir se existem fatores preditores para o comportamento mais agressivo da doença. Dessa forma, se tais fatores fossem identificados, poderiam orientar uma terapêutica mais agressiva, com a intenção de evitar a ocorrência de fístulas e estenoses, com consequente redução da



necessidade de internações, cirurgias e melhora da qualidade de vida.

Em estudo de revisão publicado por Vermeire et al em 2006(67), os autores procuraram avaliar se o tratamento habitualmente utilizado alteraria a história natural da DC. Esses autores, tendo como base a experiência clínica, definiram algumas características que estariam associadas ao baixo risco de progressão da doença, como a doença leve ao diagnóstico, o comportamento inflamatório, o não tabagismo e a ausência de doença perianal e de manifestações extra-intestinais. Foram considerados como alto risco para a progressão da doença para o comportamento complicado: tabagismo, início da doença antes dos 18 anos, presença de estenose ou fístula, doença extensa de intestino delgado ou cólon, necessidade de corticoide na primeira crise e presença de manifestações perianais ou extra-intestinais. Os autores concluíram que esses pacientes deveriam ser considerados para o tratamento precoce mais agressivo. Entretanto, enfatizam que essas características associadas ao comportamento agressivo deveriam ser validadas em estudos posteriores.

No presente trabalho, dentre os fatores preditores avaliados, a única característica que se relacionou à mudança do comportamento para as formas B2 e B3 foi corticodependência. Os pacientes com corticodependência apresentaram duas vezes mais risco de evoluírem com a ocorrência de fístulas ou estenoses. É pertinente considerar que os pacientes que apresentaram complicações ao longo do curso clínico, têm comportamento mais agressivo e estão mais propensos ao uso de CCS.

No relato de Thia et al(35), apenas o uso de salicilatos e a localização ileal estavam associados ao risco das complicações estenosantes e penetrantes. Os pacientes em uso de salicilatos apresentaram risco 2,25 maior de evoluírem com a forma complicada. Nos pacientes com localização em L1 o risco foi nove vezes maior de complicações que os pacientes com localização L2. Na casuística estudada, o uso de salicilatos não foi avaliado pelo fato de que todos os pacientes utilizaram essa medicação em algum período do seguimento. Em relação à topografia, L1 a L3, não houve significância estatística entre o grupo que evoluiu com doença complicada e o grupo que manteve a doença sem complicações.

No estudo de Nos et al(36), os pacientes que evoluíram com estenoses e fístulas necessitaram mais IMN e se submeteram um maior número de cirurgias do que aqueles que permaneceram com a forma inflamatória. Entretanto, não houve associação entre localização da doença e a modificação para o comportamento complicado (B2 e B3).

O acometimento perianal na CM não está incluído na forma penetrante da DC, porém é considerado como fator modificador da doença. Em nenhum paciente da casuística, o acometimento perianal antecedeu o diagnóstico da doença ou foi única manifestação ao diagnóstico. Ao início do estudo, esperou-se que a doença perianal seria fator preditor da evolução para formas complicadas. Apesar de ter sido observada em 51% dos pacientes que evoluíram com complicações e em 25% daqueles com a forma inflamatória, esta diferença não mostrou significância estatística. Talvez, o aumento do tamanho da amostra possa evidenciar a importância da doença perianal como fator preditor de pior prognóstico na população brasileira. Em estudo populacional realizado em Olmsted County, o risco acumulado de desenvolver fístulas perianais foi de 21% e 26% aos 10 e 20 anos, respectivamente(33). A doença perianal nesse estudo está associada ao maior índice de cirurgias e maior necessidade de IMN e biológicos, indicando provavelmente, que esses pacientes poderiam ter apresentado curso mais agressivo da DC.

Não se encontrou associação do tabagismo e a ocorrência de fístulas e estenoses. No entanto, Louis et al(38) encontraram associação estatisticamente significativa do tabagismo com doença perianal em 86,7% dos pacientes avaliados e em 45,5% daqueles com fístulas intra-abdominais. Porém, outros estudos não evidenciaram a mesma associação(35, 36). Cosnes et al(3) mostraram que o tabagismo não possui efeito independente para a ocorrência de complicações penetrantes da doença.

A avaliação da influência do tabagismo na DC apresentou algumas dificuldades. No presente estudo, questionou-se o consumo ou não do cigarro ao diagnóstico. Não foi possível avaliar a interrupção do vício e a carga tabágica (número de cigarros-ano). Essas informações foram consideradas no estudo que encontrou a associação do tabagismo com doença penetrante(38). Outra questão também objeto de discussão, é que os estudos que avaliam o curso clínico da doença demonstram a associação do consumo de cigarro com a agressividade, mas não com o comportamento da doença(68, 69). Dessa forma, pacientes com a apresentação B1 podem ter

comportamento agressivo, com atividade inflamatória persistente, mas sem evoluir com fístulas ou estenoses.

Na análise multivariada realizada com o objetivo de se avaliar o uso precoce de IMM, a administração da terapia biológica e a intervenção cirúrgica, entre os pacientes que evoluíram com a forma complicada ou não da doença, não mostrou diferença estatística para os critérios estudados.

A cirurgia precoce foi outro fator preditor que se esperava estar associado à ocorrência de fístulas e estenoses. Porém, apenas 22,6% dos pacientes foram submetidos à cirurgia nos três primeiros anos do acompanhamento clínico. Resultado semelhante foi descritos por Sands et al(53) ao avaliarem 343 pacientes em estudo de coorte, em que a necessidade de ressecção intestinal, no mesmo período de três anos, foi de 24%.

Nos pacientes com comportamento B1, a porcentagem de cirurgia foi de 18%, enquanto naqueles com o comportamento complicado essa foi de 32%. Dados que não mostraram significância estatística. Domenech et al(51) avaliaram a relação da cirurgia com o comportamento clínico(51)(50)(50)(50). Observaram que um quarto dos pacientes se submeteram à cirurgia. A indicação do procedimento foi decorrente de estenose intestinal em 57%, fístulas intra-abdominais em 41%, e doença com comportamento inflamatório refratário ao tratamento clínico em 2%. Assim, esse estudo pode evidenciar que pacientes com forma complicada apresentam maior incidência de intervenção cirúrgica do que aqueles com forma não complicada.

#### **6.4 RELAÇÃO DA TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA COM A EVOLUÇÃO PARA AS FORMAS COMPLICADAS**

Realizou-se avaliação do uso de corticosteroides, imunossuppressores e terapia biológica nos pacientes com DC com comportamento B1 ao diagnóstico. Os pacientes foram divididos em dois grupos, aqueles que evoluíram com complicações e os que não apresentaram mudança no comportamento da doença durante o período do estudo. O objetivo foi avaliar se os pacientes

que evoluíram com fístulas e estenoses durante o acompanhamento de duas décadas já apresentavam comportamento mais agressivo, com necessidade maior da terapia medicamentosa.

A comparação das áreas dos gráficos dos pacientes com e sem complicações demonstrou que pacientes com modificação do comportamento para B2 e B3, apresentaram risco cerca de duas vezes maior de utilizarem corticoides e imunossupressores, mas não biológicos. Sabe-se que os corticosteroides não alteram a história natural da DC, provavelmente, porque não determinam a cicatrização da mucosa intestinal(9, 67).

Os IMM são eficazes como poupadores de CCS, na manutenção da doença em remissão e na indução da cicatrização da mucosa. Cosnes et al(48) demonstraram que o aumento do uso de tiopurinas ocorrido nas últimas décadas, associou-se à diminuição das ressecções intestinais. Ressecções intestinais, de um modo geral, estão relacionadas a curso clínico mais agressivo, por estarem indicadas principalmente no tratamento das complicações. Dessa forma, os autores inferiram que os IMM poderiam reduzir a ocorrência das complicações. Resultados semelhantes foram encontrados por Picco et al(70). Esses autores avaliaram 159 pacientes com forma não estenosante e não penetrante da DC, constatando que o uso de IMM se associou à diminuição do risco de cirurgia.

O estudo de Nos et al(36). relacionou o uso dos IMM ao comportamento da DC. O IMM foi utilizado em 70% e 75%, dos pacientes com o comportamento B2 e B3, respectivamente. No entanto, nos casos com o comportamento B1, o imunossupressor foi indicado em 31% dos casos.

A terapia biológica mostra-se eficaz na cicatrização da mucosa intestinal, bem como no tratamento das fístulas, em especial quando associada precocemente às tiopurinas (71). No entanto, não se observou a associação do uso da terapia biológica com as formas complicadas da DC. Domenech et al(51) não constataram redução de procedimentos cirúrgicos nos pacientes em uso de infliximabe, com doença complicada(51)(50)(50)(50). Esses autores sugerem que a indicação precoce da terapia biológica poderia prevenir a ocorrência das complicações, mudando a história natural da DC.

Questão importante a ser considerada, na abordagem dos pacientes que apresentam a forma clínica exclusivamente inflamatória, é que essa forma pode evoluir com curso clínico agressivo, mas sem complicações. Alguns pacientes com comportamento B1 evoluem com refratariedade aos IMM, com necessidade de terapia biológica e ressecções cirúrgicas.

## **6.5 PERSPECTIVAS PARA A COMPREENSÃO DA HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CROHN**

A análise da casuística brasileira, em centro de referência para tratamento das doenças inflamatórias intestinais, permitiu que os pesquisadores fizessem algumas reflexões a respeito das características evolutivas da DC, que não diferiram muito dos relatos da literatura internacional e que podem orientar mudanças na abordagem dos pacientes acompanhados no serviço em que a pesquisa se desenvolveu.

O curso clínico da DC é imprevisível, porém, mais da metade dos pacientes evoluirá com complicações após 10 anos de doença. No entanto, não foi possível determinar fatores preditores para desenvolvimento das complicações, além da dependência aos esteroides. Reconheceu-se que os pacientes com doença mais agressiva deverão utilizar com maior frequência os imunossuppressores e corticoides.

Da mesma forma, observou-se que existe pequena relação entre os sintomas e a progressão das lesões anatômicas da doença. Fístulas e estenoses podem se desenvolver alguns anos antes da manifestação de quaisquer sintomas. Paradoxalmente, ileíte leve pode determinar dor abdominal refratária ao tratamento medicamentoso.

Assim, se houvesse a possibilidade de prever fatores genéticos que determinem comportamento estenosante e fistulizante, poderíamos iniciar precocemente o tratamento, antes que as complicações se desenvolvessem. O mesmo raciocínio pode ser aplicado à cirurgia. Pacientes com determinante genético para comportamento complicado poderiam ser submetidos à ressecção do segmento intestinal acometido pela doença, de forma prematura.

Portanto, não sendo possível determinar fatores fenotípicos preditores do comportamento complicado, esforços devem ser empreendidos para a procura de fatores genéticos. Presume-se que a perspectiva está no desenvolvimento de estudos determinem as características genéticas associadas à ocorrência das formas estenosantes e penetrantes.

## 7. CONCLUSÕES

O estudo retrospectivo dos pacientes com doença de Crohn permitiu as seguintes conclusões:

7.1 Ao diagnóstico, aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam comportamento complicado da doença, com estenoses ou fístulas.

7.2 Houve inversão no comportamento da doença, com desenvolvimento da forma penetrante ou estenosante em 61,11% dos casos aos cinco anos, e em 55,46% aos 10 anos de acompanhamento clínico.

7.3 Após 10 anos de evolução da DC, os pacientes apresentaram três vezes mais chance de evoluírem com o comportamento penetrante do que com o comportamento não estenosante e não penetrante. Risco semelhante não foi observado ao se analisar a evolução do comportamento estenosante em relação ao não estenosante e não penetrante.

7.4 Na população estudada houve predomínio do gênero feminino, da raça parda e a metade dos pacientes encontrava-se com idade entre 17 e 40 anos, ao diagnóstico.

7.5 A localização da doença não mostrou modificação significativa no decorrer de 10 anos de observação.

7.6 Durante acompanhamento por cinco anos dos pacientes com a forma clínica não complicada da doença, observou-se que a probabilidade de modificação para o comportamento complicado foi próximo de 20%.

7.7 A corticodependência foi o único fator preditor de modificação do comportamento não complicado para as formas estenosantes e penetrantes.

7.8 Pacientes que usaram imunossupressores e corticoesteróides apresentam maior probabilidade de evoluírem com a forma clínica estenosante ou penetrante do que aqueles que não os utilizaram. Não foi observada diferença entre aqueles que fizeram e os que não fizeram uso de terapia biológica.



## 8. REFERÊNCIAS

1. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6; discussion 16-9.
2. Lennard-Jones JE. Crohn's disease: natural history and treatment. *Postgrad med J.* 1968;44:674-8.
3. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002 Jul;8(4):244-50.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1785-4.
5. Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Sep;37(3):216-9.
6. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001 Aug;121(2):255-60.
7. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol.* 2007 May;42(5):602-10.
8. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol.* 2010 Feb;105(2):289-97.

9. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;7(2):79-85.
10. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 1984 Jan;251(1):73-9.
11. Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology*. 1996 Sep;111(3):580-6.
12. Dalziel TK. Thomas Kennedy Dalziel 1861-1924. Chronic interstitial enteritis. *Dis Colon Rectum*. 1989 Dec;32(12):1076-8.
13. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;5(12):1424-9.
14. Yapp TR, Stenson R, Thomas GA, Lawrie BW, Williams GT, Hawthorne AB. Crohn's disease incidence in Cardiff from 1930: an update for 1991-1995. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Aug;12(8):907-11.
15. Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, Puho E, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;18(6):601-6.
16. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology*. 1992 Jun;102(6):1940-8.
17. Leite A. Epidemiologia da Doença Inflamatória Intestinal. *Doença Inflamatória*

Intestinal. 1. ed. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2012. p. 11-5.

18. Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999 Oct;1(5):410-6.
19. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000 Feb;6(1):8-15.
20. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology.* 1975 Apr;68(4 Pt 1):627-35.
21. Satsangi J, Landers CJ, Welsh KI, Koss K, Targan S, Jewell DP. The presence of anti-neutrophil antibodies reflects clinical and genetic heterogeneity within inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1998 Feb;4(1):18-26.
22. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut.* 1988 May;29(5):588-92.
23. Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, Stadelmann G. Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease. A study of 101 surgically treated Patients. *Dis Colon Rectum.* 1996 Jan;39(1):80-7.
24. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998 Aug;115(2):259-67.
25. Gilberts EC, Greenstein AJ, Katsel P, Harpaz N, Greenstein RJ. Molecular evidence for two forms of Crohn disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Dec;91(26):12721-4. PubMed PMID: 7809109.

26. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG, Pallone F, Prantera C, Rutgeerts P. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Int.* 1992;5:141-54.
27. Achkar JP, Brzezinski A. Interobserver agreement for disease behaviour phenotype in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122(Suppl):W1293.
28. Chow DK, Leong RW, Lai LH, Wong GL, Leung WK, Chan FK, et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Apr;14(4):536-41.
29. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006 Jun;55(6):749-53. PubMed PMID: 16698746.
30. Smith BR, Arnott ID, Drummond HE, Nimmo ER, Satsangi J. Disease location, anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of disease behavior in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 Sep;10(5):521-8.
31. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 1995 Jul;30(7):699-706.
32. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology.* 1999 Jul;117(1):49-57.
33. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002 Apr;122(4):875-80.

34. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001 Dec;49(6):777-82.
35. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1147-55.
36. Nos P, Garrigues V, Bastida G, Maroto N, Ponce M, Ponce J. Outcome of patients with nonstenotic, nonfistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2004 Nov-Dec;49(11-12):1771-6.
37. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 Nov;7(4):306-13.
38. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003 Apr;52(4):552-7. PubMed PMID: 12631668.
39. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002 Sep;123(3):679-88.
40. Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*. 2000 Oct;47(4):487-96.
41. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006 Nov;81(11):1462-71.

42. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994 Mar;35(3):360-2.
43. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;5(12):1430-8.
44. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1200-6.
45. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995 Nov;37(5):674-8. PubMed PMID: 8549944.
46. Panaccione R, Sandborn WJ. Medical therapy of Crohn disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004 Jul;20(4):351-9.
47. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Apr;16(4):693-7.
48. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005 Feb;54(2):237-41.
49. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May;359(9317):1541-9.
50. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al.

Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):402-13.

51. Domènech E, Zabana Y, Garcia-Planella E, López San Román A, Nos P, Ginard D, et al. Clinical outcome of newly diagnosed Crohn's disease: a comparative, retrospective study before and after infliximab availability. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(2):233-9.

52. Latella G, Cocco A, Angelucci E, Viscido A, Bacci S, Necozone S, et al. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis*. 2009 Apr;41(4):269-76.

53. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2712-8.

54. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jan;16(1):51-60.

55. Torres UoS, Rodrigues JO, Junqueira MS, Uezato S, Netinho JG. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arq Gastroenterol*. 2010 Jul-Sep;47(3):279-84.

56. Faria LC, Ferrari MLA, Cunha ASC. Aspectos clínicos da doença de Crohn em um centro de referência para doenças intestinais. *GED Gastroenterol. Endosc. Dig*. 2004;23(4):151-64.

57. Freeman HJ. Age-dependent phenotypic clinical expression of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:774-77.

58. Angelucci E, Cocco A, Latella G, Caprilli R. Clinical course of late-onset Crohn's

disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep;15(9):1290-2.

59. Nos P, Domènech E. Management of Crohn's disease in smokers: is an alternative approach necessary? *World J Gastroenterol*. 2011 Aug;17(31):3567-74.

60. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul;15(28):3504-10.

61. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1116-22.

62. Oostenbrug LE, van Dullemen HM, te Meerman GJ, Jansen PL, Kleibeuker JH. Clinical outcome of Crohn's disease according to the Vienna classification: disease location is a useful predictor of disease course. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar;18(3):255-61.

63. Portaria nº. 858 da Secretaria de Assistência da Saúde/ Ministério da Saúde - Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: doença de Crohn. 04 de novembro de 2002. p. 1-13.

64. Magro F, Portela F, Lago P, Ramos de Deus J, Vieira A, Peixe P, et al. Crohn's disease in a southern European country: Montreal classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep;15(9):1343-50.

65. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006 Mar;55 Suppl 1:i16-35.

66. Hanauer SB, Sandborn WJ. European evidence-based consensus on the diagnosis and



management of Crohn's disease. *Gut*. 2007 Feb;56(2):161-3.

67. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan;25(1):3-12.

68. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996 Feb;110(2):424-31.

69. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990 May;98(5 Pt 1):1123-8.

70. Picco MF, Zubiaurre I, Adluni M, Cangemi JR, Shelton D. Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov;104(11):2754-9.

71. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008 Feb;371(9613):660-7.

## 9. APÊNDICES E ANEXOS

### 9.1 Apêndice I – Protocolo da pesquisa

DATA:

#### DADOS DEMOGRÁFICOS:

Nome:

Data de nascimento:

Naturalidade:

Sexo:

Profissão:

Estado civil:

Etnia:

Endereço:

Telefone:

Gestações:

Escolaridade:

Peso:

Altura:

Tabagista: ( ) sim

( ) não

nº cigarros:

#### DIAGNÓSTICO DA DOENÇA:

Data:

Idade:

Tempo de doença:

Apresentação:

Exames realizados:

Cirurgia:

Associações:

#### MEDICAMENTOS:

##### Corticóides:

Tempo > ( ) 0 ( ) 1 ( ) 3 ( ) 5 ( ) 10 ( ) 15 ( ) 20

Uso contínuo: \_\_\_\_\_ meses n° tratamentos: \_\_\_\_\_

Corticodependência: ( ) sim ( ) não

Efeitos colaterais tempo: \_\_\_\_\_ conduta: \_\_\_\_\_

##### Imunomoduladores

Tempo > ( ) 0 ( ) 1 ( ) 3 ( ) 5 ( ) 10 ( ) 15 ( ) 20

Azatioprina

Início: \_\_\_\_\_

suspensão: \_\_\_\_\_

Uso contínuo:

Efeito colateral:

Conduta:

Outro: \_\_\_\_\_

Início: \_\_\_\_\_

suspensão: \_\_\_\_\_

Efeito colateral:

Conduta:

Biológico:

\_\_\_\_\_ Início: \_\_\_\_\_ ano

suspensão: \_\_\_\_\_ ano

Uso contínuo:

Efeito colateral:

Conduta:

**CIRURGIAS**

Tempo > ( ) 0 ( ) 1 ( ) 3 ( ) 5 ( ) 10 ( ) 15 ( ) 20

( ) ressecção ileocecal – ano: \_\_\_\_\_

(...) estrictuloplastia – ano: \_\_\_\_\_

( ) ressecção de delgado – ano: \_\_\_\_\_

(...) proctocolectomia – ano: \_\_\_\_\_

( ) colectomia subtotal – ano: \_\_\_\_\_

(...) hemicolectomia E - ano: \_\_\_\_\_

( ) disf. de ileostomia – ano: \_\_\_\_\_

(...) disf. de colostomia – ano: \_\_\_\_\_

**HOSPITALIZAÇÃO**

Tempo > ( ) 0 ( ) 1 ( ) 3 ( ) 5 ( ) 10 ( ) 15 ( ) 20

\_\_\_\_\_ ano motivo: \_\_\_\_\_

Tratamento: ( ) medicamentoso ( ) cirurgia

\_\_\_\_\_ ano motivo: \_\_\_\_\_

Tratamento: ( ) medicamentoso ( ) cirurgia

**HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA****TEMPO 0**

<input type="checkbox"/> A1	<input type="checkbox"/> L1	<input type="checkbox"/> B1
<input type="checkbox"/> A2	<input type="checkbox"/> L2	<input type="checkbox"/> B2
<input type="checkbox"/> A3	<input type="checkbox"/> L3	<input type="checkbox"/> B3
	<input type="checkbox"/> L1 + L4	<input type="checkbox"/> P
	<input type="checkbox"/> L2 + L4	
	<input type="checkbox"/> L3 + L4	

**TEMPO 1**

<input type="checkbox"/> A1	<input type="checkbox"/> L1	<input type="checkbox"/> B1
<input type="checkbox"/> A2	<input type="checkbox"/> L2	<input type="checkbox"/> B2
<input type="checkbox"/> A3	<input type="checkbox"/> L3	<input type="checkbox"/> B3
	<input type="checkbox"/> L1 + L4	<input type="checkbox"/> P
	<input type="checkbox"/> L2 + L4	
	<input type="checkbox"/> L3 + L4	

**TEMPO 3**

<input type="checkbox"/> A1	<input type="checkbox"/> L1	<input type="checkbox"/> B1
<input type="checkbox"/> A2	<input type="checkbox"/> L2	<input type="checkbox"/> B2
<input type="checkbox"/> A3	<input type="checkbox"/> L3	<input type="checkbox"/> B3
	<input type="checkbox"/> L1 + L4	<input type="checkbox"/> P
	<input type="checkbox"/> L2 + L4	
	<input type="checkbox"/> L3 + L4	

**TEMPO 5**

<input type="checkbox"/> A1	<input type="checkbox"/> L1	<input type="checkbox"/> B1
<input type="checkbox"/> A2	<input type="checkbox"/> L2	<input type="checkbox"/> B2
<input type="checkbox"/> A3	<input type="checkbox"/> L3	<input type="checkbox"/> B3
	<input type="checkbox"/> L1 + L4	<input type="checkbox"/> P
	<input type="checkbox"/> L2 + L4	
	<input type="checkbox"/> L3 + L4	

**TEMPO 10**

<input type="checkbox"/> A1	<input type="checkbox"/> L1	<input type="checkbox"/> B1
<input type="checkbox"/> A2	<input type="checkbox"/> L2	<input type="checkbox"/> B2
<input type="checkbox"/> A3	<input type="checkbox"/> L3	<input type="checkbox"/> B3
	<input type="checkbox"/> L1 + L4	<input type="checkbox"/> P
	<input type="checkbox"/> L2 + L4	
	<input type="checkbox"/> L3 + L4	

**TEMPO 15**

<input type="checkbox"/> A1	<input type="checkbox"/> L1	<input type="checkbox"/> B1
<input type="checkbox"/> A2	<input type="checkbox"/> L2	<input type="checkbox"/> B2
<input type="checkbox"/> A3	<input type="checkbox"/> L3	<input type="checkbox"/> B3
	<input type="checkbox"/> L1 + L4	<input type="checkbox"/> P
	<input type="checkbox"/> L2 + L4	
	<input type="checkbox"/> L3 + L4	

**TEMPO 20**

<input type="checkbox"/> A1	<input type="checkbox"/> L1	<input type="checkbox"/> B1
<input type="checkbox"/> A2	<input type="checkbox"/> L2	<input type="checkbox"/> B2
<input type="checkbox"/> A3	<input type="checkbox"/> L3	<input type="checkbox"/> B3
	<input type="checkbox"/> L1 + L4	<input type="checkbox"/> P
	<input type="checkbox"/> L2 + L4	
	<input type="checkbox"/> L3 + L4	

**REATIVAÇÃO**

\_\_\_ ano  
conduta: \_\_\_\_\_

\_\_\_ ano  
conduta: \_\_\_\_\_

\_\_\_ ano  
conduta: \_\_\_\_\_

\_\_\_ ano  
conduta: \_\_\_\_\_

\_\_\_ ano  
conduta: \_\_\_\_\_

**LEGENDA:**

A1: idade menor ou igual a 16 anos

A2: idade entre 17 e 40 anos

A3: mais que 40 anos

L1: íleo terminal/ceco

L2: cólon

L3: íleo + cólon

L4: trato gastrointestinal superior

B1: não estenosante e fibrosante

B2: estenosante

B3: penetrante

P: doença perianal

## 9.2 Apêndice II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### COORTE HISTÓRICA DA MODIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA DOENÇA DE CROHN EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS INTESTINAIS INFLUENCIADA POR TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você, \_\_\_\_\_, paciente do Hospital das Clínicas, foi selecionado e está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa. Antes de aceitar você tem o direito de saber como será sua participação. O objetivo dessa pesquisa é conhecer melhor o comportamento evolutivo da doença de Crohn.

Você tem a liberdade de se recusar a participar do estudo, ou, se aceitar participar, de retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implica na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

Sua participação é voluntária e gratuita. Ela consistirá em permitir que informações sobre a sua doença sejam utilizadas na pesquisa. Essas informações são sexo, idade em que a doença se iniciou, sinais e sintomas à apresentação da doença, como foi feito o diagnóstico, complicações da doença, doenças associadas, os tratamentos utilizados, a resposta a esses tratamentos e a evolução de doença. Não será realizado nenhum exame ou procedimento com finalidade apenas da pesquisa. Todos os exames, os procedimentos e tratamento serão os mesmos a que você submeteria se não estivesse participando do estudo.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na forma de comunicação científica, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Os profissionais de saúde da equipe do Ambulatório de Intestino do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG poderão ser contatados por meio dos telefones 3409-9490 e 3409-9302. Esses profissionais são os responsáveis pelo seu tratamento. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG está localizado na Av Antônio Carlos no. 6627, Unidade Administrativa II, 2º. andar, sala 2005, telefone 3409-4592.

EU, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será abordado por um dos médicos da equipe, sem ônus para mim.


Eu, \_\_\_\_\_, registro número \_\_\_\_\_ no Hospital das Clínicas da UFMG, após esclarecido sobre a pesquisa, aceito a participar do estudo, concordando com o uso, na pesquisa, das informações clínicas e laboratoriais da minha doença.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO \_\_\_\_\_

NOME DO MÉDICO \_\_\_\_\_

ASSINATURA DO MÉDICO \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

### 9.3 Anexo I – Parece do COEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP


Projeto: CAAE – 0409.0.203.000-11

Interessado(a): **Profa. Maria de Lourdes Abreu Ferrari**  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 01 de novembro de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "Coorte histórica da modificação do comportamento da doença de Crohn em ambulatório de referência em doenças intestinais influenciada por tratamento medicamentoso" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – Sala 2005 – Cep: 31270-901 – BH-MG  
Telefax: (031) 3409-4592 - e-mail: coep@proq.ufmg.br

## 9.4 Anexo II – Ata da defesa



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado de **EMANUELLA BRAGA DE CARVALHO**, nº de registro 2010652732. As quatorze horas do dia **treze do mês de julho de dois mil e doze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: **“MODIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA DOENÇA DE CROHN, BASEADA NA CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL, EM 20 ANOS DE ACOMPANHAMENTO EM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INTESTINAIS”**, requisito final para a obtenção do grau de mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Marche</u>
Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Cyrla Zaltman	Instituição: UFRJ	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 13 de julho de 2012.

Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari [Assinatura]  
Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho [Assinatura]  
Profa. Cyrla Zaltman [Assinatura]  
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari  
Coord. PG. em Ciências Aplicadas  
à Saúde do Adulto  
Faculdade de Medicina / UFMG

[Assinatura]  
CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

## 9.5 Anexo III – Declaração de aprovação



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



### DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Maria de Lourdes de Abreu Ferrari, Luiz Gonzaga Vaz Coelho e Cyrla Zaltman, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“MODIFICAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA DOENÇA DE CROHN, BASEADA NA CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL, EM 20 ANOS DE ACOMPANHAMENTO EM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INTESTINAIS”**, apresentada pela mestrand **EMANUELLA BRAGA DE CARVALHO**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 13 de julho de 2012.

  
Prof. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari  
Orientadora

  
Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

  
Prof. Cyrla Zaltman