

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Ricardo Pereira Mendes

**AVALIAÇÃO DO PERFIL EVOLUTIVO DA
RETOCOLITE ULCERATIVA EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA
BRASILEIRO PARA DOENÇAS INTESTINAIS,
NO PERÍODO DE 20 ANOS**

Belo Horizonte

2016

Ricardo Pereira Mendes

**AVALIAÇÃO DO PERFIL EVOLUTIVO DA
RETICOLITE ULCERATIVA EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA
BRASILEIRO PARA DOENÇAS INTESTINAIS,
NO PERÍODO DE 20 ANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2016

Mendes, Ricardo Pereira.
M538a Avaliação do perfil evolutivo da retocolite ulcerativa em ambulatório de referência brasileiro para doenças intestinais, no período de 20 anos [manuscrito]. / Ricardo Pereira Mendes. - - Belo Horizonte: 2016.
84f.: il.

Orientador: Maria de Lourdes de Abreu Ferrari.

Área de concentração: Saúde do Adulto.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Proctocolite. 2. Doenças Inflamatórias Intestinais. 3. Intestino Grosso. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Ferrari, Maria de Lourdes de Abreu. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 522

À minha amada mulher,

Mariana.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e pela oportunidade de realizar este trabalho.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Maria de Lourdes Abreu Ferrari, pelos ensinamentos, incentivo e disponibilidade.

Aos professores, Dr^a.Teresa Cristina de Abreu Ferrari e Dr. Antônio Lacerda Filho, pela contribuição essencial dada durante o processo de qualificação.

Ao Padrinho, pelos ensinamentos e inspiração ao longo da vida.

Às acadêmicas de iniciação científica, pela ajuda na coleta do banco de dados.

À minha mulher, Mariana, pelo amor, compreensão, incentivo e total disponibilidade para ajuda na realização deste trabalho.

As minhas filhas, Letícia e Clara, pela alegria e inspiração.

Aos meus pais, pelo apoio, incentivo e auxílio imprescindíveis, principalmente nas áreas de informática e estatística.

À família da Mariana, por estarem sempre disponíveis a ajudar de alguma forma para que esta dissertação chegasse ao fim.

Ao pessoal do DAST pela torcida para que tudo saísse bem.

RESUMO

A retocolite ulcerativa (RCU) caracteriza-se por ser doença intestinal inflamatória crônica cujo acometimento limita-se à mucosa do intestino grosso. Embora possa ser, teoricamente, curada pela proctocolectomia, o tratamento medicamentoso é a principal forma de manejo da doença. O estudo objetiva avaliar o comportamento da RCU em centro brasileiro de referência para tratamento de doenças intestinais ao longo de 20 anos. Foram selecionados de forma sequencial 101 pacientes com diagnóstico de RCU, para análise retrospectiva a partir da avaliação de prontuários. As características dos pacientes e suas doenças foram descritas, e as probabilidades cumulativas de uso de medicações foram avaliadas pelo método de Kaplan-Meier. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 34 anos, com predominância do sexo feminino. Aproximadamente 14% dos pacientes tinham proctite, 42% colite esquerda e 40% colite extensa. Durante o ano do diagnóstico, a probabilidade acumulada de um paciente receber aminossalicilato foi de 78% e a de receber imunossupressor, 15%. No 10º ano, essa probabilidade passou para 90 e 59%, respectivamente. Houve, ao longo dos anos, tendência à redução na necessidade de uso de corticoide. No ano do diagnóstico, 62,1% dos pacientes usaram corticoide e, no 10º ano, essa taxa foi de 28,3%. Concluiu-se que alguns dados epidemiológicos diferem da literatura mundial, como acometimento maior do sexo feminino e alta percentagem de colite extensa ao diagnóstico. Observou-se que a maioria dos pacientes necessitou de imunossupressor para atingir a remissão clínica. Os pacientes com mais de 50 anos de idade ao diagnóstico tiveram menor necessidade de iniciar imunossupressor, e o uso deste não se associou à extensão da doença.

Palavras-chave: Retocolite ulcerativa. Intestino grosso. Doença Inflamatória Intestinal.

ABSTRACT

Ulcerative colitis (UC) is characterized by recurring episodes of inflammation limited to the mucosal layer of the colon. Although the disease can be potentially curative with proctocolectomy, medical therapies are the mainstay of treatment. The aim of the study was to evaluate the behavior of UC over 20 years from an Inflammatory Bowel Disease Referral Center in Brazil. A longitudinal retrospective analysis of 101 patients with UC was conducted. The characteristics of patients and their diseases were described, and the cumulative probabilities of receiving medical therapies were assessed using the Kaplan-Meier method. Median age at diagnosis was 34 years, with a female preponderance. 14% of patients had proctitis, 42% left-sided and 40% extensive colitis. Cumulative probabilities of receiving 5-aminosalicylic acid at 1 year and 10 years were 78% and 90%, respectively. Cumulative probabilities of receiving immunosuppressants at 1 year and 10 years were 15% and 59%, respectively. There was, over the years, a trend of reduction in the need for corticosteroid therapy. In the year of diagnosis, 62.1% of patients used corticosteroids and, in the tenth year, this rate was 28.3%. It was concluded that some epidemiological data differ from the literature, as higher female prevalence and higher percentage of extensive colitis at the diagnosis. It was observed that most patients required immunosuppressants to achieve clinical remission. Patients older than 50 years at diagnosis had less need to initiate immunosuppressive therapy, and its use wasn't associated with the extent of the disease.

Keywords: Ulcerative Colitis. Colon. Inflammatory Bowel Disease.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
ANCA	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo
ASCA	<i>Anti-Saccharomyces cerevisiae</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças inflamatórias intestinais
DP	Desvio-padrão
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
FC	Frequência cardíaca
HC	Hospital das Clínicas
IAG	Instituto Alfa de Gastroenterologia
IC	Intervalo de confiança
p-ANCA	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos padrão perinuclear
c-ANCA	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos padrão citoplasmático
PCR	Proteína C reativa
RCU	Retocolite ulcerativa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPMT	Tiopurina Metiltransferase
UCDAI	<i>Ulcerative colitis disease activity index</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHS	Velocidade de hemossedimentação
5-ASA	Ácido 5-aminossalicílico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
SUS	Sistema Único de Saúde
IFI	Imunofluorescência indireta

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Histograma da idade ao diagnóstico, da casuística estudada de 101 pacientes portadores de RCU atendidos em ambulatório de referência.....	35
GRÁFICO 2 - Número de sintomas ao diagnóstico de RCU em 101 pacientes acompanhados em Ambulatório de referência.....	37
GRÁFICO 3 - VHS de 36 pacientes na ocasião do diagnóstico de RCU	38
GRÁFICO 4 - PCR de 40 pacientes na ocasião do diagnóstico de RCU	38
GRÁFICO 5 - Avaliação das recaídas ao longo do tempo	40
GRÁFICO 6 - Avaliação do uso de aminossalicilato ao longo do tempo	43
GRÁFICO 7 - Kaplan-Meier do uso de aminossalicilato.....	43
GRÁFICO 8 - Avaliação do uso de corticoide ao longo do tempo.....	45
GRÁFICO 9 - Kaplan-Meier do uso de corticoide.....	45
GRÁFICO 10 - Avaliação do uso de imunossupressores ao longo do tempo	46
GRÁFICO 11 - Kaplan-Meier do uso de imunossupressor.....	47
GRÁFICO 12 - Avaliação do uso de infliximabe ao longo do tempo	48
GRÁFICO 13 - Kaplan-Meier do uso de imunossupressores por faixa etária	52
GRÁFICO 14 - Kaplan-Meier do uso de imunossupressores por extensão da doença.....	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Classificação de Montreal: extensão da retocolite ulcerativa (RCU)	31
TABELA 2 - Classificação de Montreal: gravidade da retocolite ulcerativa (RCU)	32
TABELA 3 - Descrição das variáveis estudadas na análise multivariada....	34
TABELA 4 - Distribuição dos 101 pacientes com retocolite ulcerativa quanto ao sexo e à raça	35
TABELA 5 - Manifestações clínicas e extraintestinais nos 101 pacientes com retocolite ulcerativa	36
TABELA 6 - Valores da velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa ao diagnóstico.....	37
TABELA 7 - Descrição do ANCA.....	38
TABELA 8 - Extensão do acometimento da doença nos 64 pacientes submetidos ao exame colonoscópio ao diagnóstico.....	39
TABELA 9 - Frequência de recaídas ao longo do período avaliado	40
TABELA 10 - Frequência e tipo de exame endoscópico realizado durante os períodos de recaída da doença, na casuística estudada.....	41
TABELA 11 - Gravidade das recaídas segundo a classificação de Montreal (S), da casuística estudada	41
TABELA 12 - Tratamento com aminossalicilato (mesalazina, sulfasalazina)	42
TABELA 13 - Frequência do uso de corticoide durante os 20 anos de acompanhamento de 97 pacientes com retocolite ulcerativa	44
TABELA 14 - Frequência do uso dos imunossupressores na casuística estudada.....	46
TABELA 15 - Descrição da mudança de extensão da RCU com base na Classificação de Montreal (E)	50
TABELA 16 - Comparação da extensão da doença e número de sintomas	50
TABELA 17 - Uso do corticoide versus extensão da doença	51

TABELA 18 - Comparação do uso de imunossupressores com a faixa etária e extensão da doença	52
TABELA 19 - Resultados dos ajustes dos modelos de regressão de Cox ..	53

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO	13
2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	14
3 OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo geral	28
3.2 Objetivos específicos.....	28
4 METODOLOGIA.....	29
4.1 Delineamento do estudo.....	29
4.2 População do estudo.....	29
4.2.1 Critérios de inclusão	29
4.2.2 Critérios de exclusão	30
4.2.3 Amostragem	30
4.2.4 Tamanho da amostra	30
4.3 Diagnóstico e classificações da RCU	31
4.4 Remissão e recaída da RCU	32
4.5 Análise dos resultados	32
4.6 Análises estatísticas	33
4.6.1 Análise descritiva.....	33
4.6.2 Comparações e gráficos.....	33
4.6.3 Análise multivariada	34
4.7 Aspectos éticos	34
5 RESULTADOS	35
5.1 Dados demográficos.....	35
5.2 Características clínicas e marcadores séricos de atividade inflamatória ao diagnóstico	36

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009.

5.3 Exame endoscópico ao diagnóstico	38
5.4 Avaliação das recaídas.....	39
5.5 Terapêutica clínica	41
5.5.1 Aminossalicilato	41
5.5.2 Terapêutica clínica: corticoide	44
5.5.3 Terapêutica clínica: imunossupressores.....	46
5.5.4 Terapêutica clínica: infliximabe.....	47
5.6 Terapêutica cirúrgica	48
5.7 Câncer colorretal	48
5.8 Avaliação da classificação de Montreal (E)	49
5.9 Comparações	50
5.9.1 Número de sintomas versus extensão da doença.....	50
5.9.2 Uso de corticoide versus extensão da doença	51
5.10 Análise multivariada	51
6 DISCUSSÃO	54
7 CONCLUSÕES	61
REFERÊNCIAS.....	62
APÊNDICES E ANEXOS	67

1 INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) são as principais doenças que compõem as doenças inflamatórias intestinais (DII). A RCU foi descrita pela primeira vez no século XIX¹, como doença intestinal crônica caracterizada por inflamação limitada à mucosa do intestino grosso, que acomete o reto em 95% dos pacientes e pode se estender no sentido proximal, geralmente de forma simétrica, circunferencial e contínua. Seus sintomas típicos são diarreia associada a hematoquezia, cólica abdominal, tenesmo e urgência evacuatória. Algumas vezes, há, também, manifestações extraintestinais.

A história natural da doença é caracterizada por períodos de remissão intercalados com atividade inflamatória sintomática. O tratamento medicamentoso é a principal forma de manejo da doença, sendo a abordagem cirúrgica reservada, na maior parte das vezes, para casos refratários. A RCU é enfermidade que causa significativa morbidade e pode gerar consideráveis custos financeiros diretos e indiretos.

No Brasil, há poucos estudos a respeito dos aspectos epidemiológicos e das características clínicas da RCU. O presente estudo tem o objetivo de avaliar o comportamento da RCU e seu tratamento em pacientes acompanhados em centro de referência brasileiro, o Ambulatório de Intestino do Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

A RCU foi descrita pela primeira vez no século XIX¹. É doença inflamatória intestinal crônica, de etiologia desconhecida, que acomete, na grande maioria dos casos, o reto e, em extensão variável, o restante do cólon. Suas manifestações clínicas mais comuns são sangramento retal, diarreia e dor abdominal. Pode apresentar início abrupto, mas, usualmente, o início é gradual e a gravidade dos sintomas é proporcional à extensão do acometimento colônico e à intensidade do processo inflamatório².

A DII é mais frequente em países desenvolvidos e sua incidência vem aumentando. A incidência de RCU é 1,2 a 20,3 casos por 100.000 habitantes por ano e sua prevalência é de 7,6 a 246 casos por 100.000 habitantes¹. A RCU é mais comum em brancos e judeus e acomete igualmente ambos os gêneros³. Estudo realizado no centro-oeste de São Paulo demonstrou taxa de incidência de RCU de 4,48/100.000 habitantes/ano, com prevalência de 14,81 casos/100.000 habitantes⁴.

Os sintomas de RCU podem surgir em qualquer idade, mas o pico de incidência ocorre na 2ª a 4ª décadas de vida, podendo haver um segundo pico na 6ª e 7ª décadas³. A RCU parece não estar associada ao aumento da taxa de mortalidade quando comparada à população geral⁵. Entretanto, essa doença causa significativa morbidade e gera consideráveis custos financeiros diretos e indiretos.

A patogênese da DII ainda não é conhecida. Acredita-se que a doença seja secundária a uma resposta imune inadequada direcionada para a flora intestinal em indivíduos geneticamente suscetíveis⁶. A predisposição genética é importante fator de risco para o desenvolvimento de RCU. Entretanto, inúmeros genes estão envolvidos de forma complexa na sua patogênese e ainda é desconhecido o mecanismo pelo qual esses genes, em conjunto, atuam no desenvolvimento da doença⁷.

Alguns possíveis fatores ambientais de risco ou de proteção para o desenvolvimento da DII vêm sendo descritos, destacando-se: tabagismo, passado de apendicectomia e uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)^{3,8}. O tabagismo tem efeito protetor na RCU e a interrupção deste aumenta o risco de desenvolver a doença⁸. Entretanto, nem todos os estudos identificaram de forma uniforme o efeito do tabagismo na DII³. A apendicectomia realizada em pacientes com menos de 20 anos de idade e com diagnóstico confirmado de apendicite poderia proteger o indivíduo quanto o desenvolvimento da RCU^{3,8}. O uso de AINEs parece ser fator de risco para a exacerbação da doença^{3,8}. Nenhuma dieta específica está consistentemente ligada ao aumento de risco de RCU^{1,3}.

O diagnóstico de RCU é realizado com base nos aspectos clínicos e nos achados endoscópicos característicos. O estudo histológico da mucosa intestinal ajuda na confirmação diagnóstica e, principalmente, na exclusão dos diagnósticos diferenciais⁹. É essencial que se excluam outras causas de colite, como, por exemplo, a colite infecciosa, que pode se apresentar de forma semelhante, tanto do ponto de vista clínico quanto endoscópico⁹.

As manifestações clínicas dependem principalmente da extensão do acometimento intestinal, da intensidade da atividade da doença e da presença ou não das manifestações extraintestinais e complicações¹⁰. Diarreia associada à hematoquezia, com ou sem muco, é a principal queixa dos pacientes. Normalmente os sintomas são intermitentes e surgem, de forma gradual, semanas a meses antes de o paciente procurar atendimento médico¹¹. Dependendo da extensão e do grau de atividade da doença, podem ocorrer urgência fecal, tenesmo, dor abdominal, febre, mal-estar e perda de peso¹.

A RCU está associada a diversas manifestações extraintestinais, que podem acometer articulações, fígado e vias biliares, ossos, pele, olhos e cascata de coagulação. Artropatia inflamatória e Colangite Esclerosante Primária são as manifestações extraintestinais mais descritas na RCU¹⁰. Estudo observacional realizado na Arábia Saudita mostrou que as manifestações extraintestinais mais comuns foram osteopenia (30,5%), artrite (17,5%) e osteoporose (17,1%)¹².

Eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlceras orais, conjuntivite, uveíte e trombose venosa também podem ser observados¹.

A artrite pode ser periférica ou central, é soronegativa e não erosiva. Os sintomas da artrite associada à RCU normalmente são migratórios, piores pela manhã e melhoram durante o dia. A artrite central pode limitar a flexão da coluna e comprometer gravemente a funcionalidade do indivíduo. A colangite esclerosante primária pode levar à cirrose e suas complicações e é um fator de risco para o desenvolvimento de colangiocarcinoma e câncer colorretal. A progressão da colangite parece não ter relação com o grau de atividade da RCU, assim como o surgimento de pioderma gangrenoso, e diferentemente do eritema nodoso, que se correlaciona com a atividade da doença intestinal¹³. O pioderma gangrenoso se caracteriza por presença de lesões ulcerativas de pele, relativamente indolores. O eritema nodoso são erupções cutâneas nodulares dolorosas.

Alguns pacientes com atividade inflamatória intestinal muito intensa podem desenvolver megacólon tóxico ou estenose no intestino grosso¹. No primeiro caso, o paciente com colite grave fica torporoso, apresenta febre, hipotensão, taquicardia, distensão abdominal com ou sem sinais de peritonite. A radiografia de abdome revela dilatação do cólon transversal ou do cólon direito maior que 6 cm de diâmetro. No segundo caso, pode haver sintomas de obstrução parcial do intestino, como cólicas e distensão abdominal¹¹. Estenoses ocorrem em até 10% dos pacientes com RCU, devido ao processo de inflamações e fibroses crônicas, sendo fundamental, nesses casos, a exclusão de câncer colorretal¹¹.

Os exames laboratoriais ajudam pouco no diagnóstico, mas podem trazer informações importantes sobre a atividade da doença. O aumento dos valores da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) indica processo inflamatório sistêmico subjacente¹⁰. A dosagem de calprotectina fecal pode trazer informação sobre o grau de inflamação intestinal e parece se correlacionar melhor com a atividade endoscópica do que os marcadores inflamatórios séricos^{14,15}. Entretanto, esse marcador fecal também se eleva em outras doenças que cursam com inflamação ou infecção intestinal⁸.

A anemia pode ser indicador de atividade da doença^{10,16}. Os testes sorológicos mais estudados para avaliação diagnóstica na DII são o anticorpo perinuclear anticitoplasma de neutrófilos (p-ANCA) e o anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), sendo o primeiro relacionado à RCU e o segundo, à doença de Crohn. Esses testes, quando usados isoladamente, têm sensibilidade e especificidade limitadas para o diagnóstico dessas entidades, mas, quando usados conjuntamente, podem ser úteis no diagnóstico diferencial entre elas, quando há uma colite não classificada⁹. O p-ANCA é encontrado em 50-70% dos pacientes com RCU^{9,10}. Os exames laboratoriais podem também auxiliar na exclusão de diagnósticos diferenciais. Nesse sentido, exames de fezes para pesquisa de toxina A e B do *Clostridium difficile*, a pesquisa de parasitos e de bactérias, como *Campylobacter sp.* e *Escherichia Coli* 0157:H7, são úteis no diagnóstico diferencial, principalmente nos períodos de atividade da doença^{1,9}.

O exame endoscópico, retossigmoidoscopia ou colonoscopia, é essencial para o diagnóstico da RCU. O primeiro é de fácil execução, não necessita de sedação, permite a obtenção de fragmentos da mucosa intestinal e o diagnóstico de RCU na maioria dos casos, agilizando, em muitos casos, o início do tratamento⁹. Diferentemente do segundo exame, ele não é capaz de determinar a extensão da doença, que é dado importante no planejamento do tratamento, na determinação prognóstica e no seguimento do paciente. Até relativamente pouco tempo atrás, pela dificuldade de acesso à colonoscopia, a extensão da doença era avaliada por meio da combinação de enema opaco e retossigmoidoscopia e, por isso, há vários estudos que avaliam a extensão da doença com menor precisão^{17,18}.

O aspecto endoscópico típico de RCU é a inflamação colônica simétrica e contínua, que quase sempre se inicia no reto, podendo estender-se no sentido proximal. Na colite leve, há perda do padrão vascular intestinal e a mucosa mostra-se granular e edemaciada. À medida que a colite se torna mais intensa, a mucosa fica friável, podendo haver exsudato mucopurulento associado a ulcerações. Na RCU grave, há ulcerações superficiais difusas que sangram espontaneamente^{1,20}. A característica mais simples que permite diferenciar colite leve da moderada é a pesquisa de friabilidade da mucosa⁸. Alterações da arquitetura colônica com perda de haustrações e pseudopólipos intestinais são alterações presentes em doença

de longa duração, a despeito de estes últimos existirem em menor frequência na fase aguda da doença²⁰.

A importância de se avaliar a extensão da doença por meio do exame endoscópico tem influência direta na escolha da terapêutica a ser instituída e na periodicidade com que a colonoscopia deva ser realizada⁸. A Classificação de Montreal tem sido a forma preferida de se classificar a extensão da RCU, que reconhece a proctite ulcerativa, classificada como E1, colite esquerda (E2) e colite extensa (E3)^{8,16}. Na proctite, o acometimento está limitado ao reto. O termo colite esquerda refere-se ao acometimento que se limita à porção colorretal distal à flexura esplênica. A doença é extensa quando ultrapassa a flexura esplênica¹⁶. A maioria dos pacientes com RCU, ao diagnóstico, apresenta colite distal e menos de um terço dos pacientes exibe pancolite durante a primeira avaliação¹⁷. Em estudo realizado no Sudeste do Brasil, a RCU apresentou-se como pancolite em 28,3% dos casos, como colite esquerda em 29,7% e como retossigmoidite em 32,4% dos doentes²¹. Entretanto, a localização mais frequente da RCU varia dependendo do estudo analisado¹⁵.

Embora, por definição, a RCU seja restrita ao cólon, inflamação leve da mucosa do íleo terminal distal, chamada de ileíte de refluxo, pode ser vista em 10 a 20% dos pacientes com pancolite^{8,11}. Em alguns casos de colite distal, uma área de inflamação separada do restante pode estar presente no ceco e, nesses casos, a história natural da doença parece ser semelhante àquela dos pacientes com colite esquerda^{8,9}. Alguns autores consideram, diferentemente da Classificação de Montreal, a proctossigmoidite quando há acometimento restrito à região do retossigmoide, como uma classificação separada da colite esquerda¹.

A maior dificuldade encontrada para se classificar a extensão do acometimento da RCU está no fato de que a doença apresenta mudanças ao longo do tempo, podendo aumentar ou diminuir a área atingida pela doença¹⁶. Para se classificar a RCU em relação à sua extensão pela Classificação de Montreal, considera-se o maior acometimento encontrado nos exames endoscópicos de um paciente¹⁶. Estudo escandinavo revelou que a probabilidade de extensão proximal à flexura

esplênica da doença foi de aproximadamente 20% em 10 anos, sendo que essa mudança foi mais frequente nos primeiros anos após o diagnóstico¹⁸.

A biópsia endoscópica deve ser realizada para ajudar na exclusão de diagnósticos diferenciais⁹. Ela pode identificar achados compatíveis com doenças infecciosas bacterianas, virais ou parasitárias. Histologicamente, a RCU está, na grande maioria das vezes, limitada à mucosa e apresenta graus variados de infiltrados de linfócitos, plasmócitos e granulócitos. Outros achados histológicos frequentemente encontrados são distorção da arquitetura das criptas e abscessos nestas, redução de células caliciformes secretoras de muco, ulcerações e pseudopólipos^{1,10}. A distorção da arquitetura das criptas, a existência de plasmócitos basais e de múltiplos agregados linfoides basais são as principais características histológicas que ajudam a afastar a possibilidade de colite infecciosa ou colite aguda autolimitada e que sugerem cronicidade do processo¹¹. Não há granulomas epitelioides, como aqueles que esporadicamente podem ser vistos na DC^{1,10}.

Os principais diagnósticos diferenciais da RCU são DC, colite infecciosa, colite actínica, colite isquêmica, colite induzida por medicamentos, colite pseudomembranosa, síndrome da úlcera retal solitária, colite aguda autolimitada, colite induzida por enema, colite segmentar associada a diverticulose e síndrome do intestino irritável^{1,9,22}.

A história natural da RCU normalmente é caracterizada por episódios de recaídas intercalados com períodos de remissão da doença. Entretanto, em alguns casos, a doença pode ser contínua, sem períodos de remissão, ou apresentar-se como uma crise aguda única, sem recaídas. A maioria dos doentes, ao diagnóstico, apresenta colite distal (E1 ou E2) e atividade inflamatória leve a moderada, embora esse dado não seja universal^{12,17,21}. A doença tem evolução mais grave nos pacientes mais jovens e naqueles com doença mais extensa^{8,15}. Ela pode ser grave a ponto de ser necessária a realização de colectomia ou ser fatal, seja ao diagnóstico ou ao longo do curso da enfermidade^{8,17}. A porcentagem de colectomia realizada nos pacientes com RCU varia em diferentes estudos, mas tende a ser maior no primeiro ano após o diagnóstico e nos indivíduos com colite extensa, principalmente quando há extensão proximal da doença^{17,18}. Indivíduos com RCU

atualmente têm taxa de mortalidade semelhante à da população geral, o que provavelmente pode ser explicado pela introdução de novos tratamentos no manejo terapêutico da doença¹⁵. Entretanto, a qualidade de vida dos pacientes com RCU fica comprometida principalmente durante as recaídas¹⁷.

Com relação aos períodos de recaída, eles parecem ir diminuindo ao longo dos anos após o diagnóstico e a percentagem de pacientes em remissão atinge 60% no 10º ano e 70% no 20º ano¹⁷. Alguns autores consideram que a percentagem de doença em atividade se mantém relativamente constante, com aproximadamente 50% dos pacientes estando em remissão em qualquer momento do seguimento ao longo dos anos⁸. A maioria das recaídas é de leve ou moderada intensidade^{12,17}.

Durante os períodos de exacerbação da RCU, geralmente não são necessários exames endoscópicos confirmatórios da atividade da doença, a menos que isso vá influenciar na decisão terapêutica ou que se suspeite de algum diagnóstico diferencial sobreposto¹⁹.

As recaídas podem influenciar na conduta terapêutica de longo prazo, principalmente se nelas ficar caracterizada a corticodependência ou corticorresistência. Corticodependência é definida pela incapacidade de se interromper o uso de corticoide em menos de três meses do início desse medicamento, devido à recorrência dos sintomas, ou nos casos de recaída precoce, em menos de três meses depois de se ter alcançado a remissão, ou se as exacerbações com necessidade de uso de corticoide forem frequentes, pelo menos duas vezes por ano^{8,14}. Corticorresistência é definida pela falta de resposta ao tratamento com prednisona 40 mg por dia (ou dose equivalente de outro corticoide) por pelo menos 14 a 28 dias^{8,14}. Outro ponto essencial é determinar a gravidade das recaídas, pois esse será um dos principais parâmetros para a tomada de decisão em relação à indicação do tratamento mais adequado para cada situação⁹.

De acordo com a Classificação de Montreal, a gravidade das recaídas pode ser dividida em quatro categorias. A doença pode estar em remissão (S0), ser leve (S1), moderada (S2) ou grave (S3)¹⁶. Pacientes com doença de leve intensidade

têm quatro ou menos evacuações por dia, com ou sem sangue, ausência de sinais de toxicidade sistêmica e VHS normal. A forma moderada é caracterizada por evacuações mais frequentes com hematoquezia e mínimos sinais de toxicidade sistêmica. A doença grave se manifesta por diarreia (seis ou mais evacuações/dia), hematoquezia e evidência de toxicidade sistêmica, como febre, taquicardia, anemia ou aumento de VHS (>30 mm/h)^{8,9,16}. O termo “doença fulminante” não foi adotado na Classificação de Montreal. Entretanto, alguns autores o utilizam para classificar pacientes que manifestam mais de 10 evacuações diárias e sinais de toxicidade sistêmica, como distensão abdominal, necessidade de transfusão sanguínea e dilatação colônica, observada em exame de imagem⁹.

A remissão completa é definida pela resolução dos sinais e sintomas e das alterações inflamatórias observadas na colonoscopia¹⁴. A remissão clínica é caracterizada por três ou menos evacuações por dia sem hematoquezia e sem urgência fecal⁸. O papel da avaliação endoscópica e histológica para caracterizar a remissão da doença tem sido cada vez mais discutido para a orientação de mudanças terapêuticas nos pacientes com RCU, pois a ausência de atividade da RCU por esses parâmetros poderia estar associada a uma menor taxa de recorrência dos sintomas, de colectomia e de câncer colorretal^{8,14}.

Atualmente, recomenda-se o uso de escores para se determinar a atividade da RCU, como, por exemplo, o Escore Mayo ou *Ulcerative colitis disease activity index* (UCDAI), que utiliza parâmetros como frequência evacuatória, intensidade e frequência da hematoquezia, aspecto da mucosa intestinal à retossigmoidoscopia e repercussão clínica da doença, para pontuação e definição do grau de atividade da doença^{9,14,23}. Quando não há acesso ao exame endoscópico, existe a possibilidade do uso do Escore Mayo parcial, que não utiliza o parâmetro endoscópico para caracterização da atividade da doença¹⁴.

A gravidade e distribuição da doença e a preferência do paciente devem ser levadas em consideração no momento de escolha da terapêutica mais apropriada para cada doente. O tratamento é dividido em duas fases, uma de indução da remissão e outra de manutenção desta^{1,9,19}. O tratamento inicial da RCU em atividade leve a moderada geralmente segue o padrão *step-up*, no qual os

aminossalicilatos (5-ASAs) são a primeira escolha e, de acordo com a necessidade, outros medicamentos vão sendo acrescentados²⁴.

O corticoide é usado quando 5-ASA não é suficiente para induzir remissão nos pacientes com RCU em atividade leve ou moderada ou nos casos de atividade moderada a intensa da doença, para controle dos sinais e sintomas¹⁴. Nos casos mais graves, classificação S3 de Montreal, que exigem hospitalização do paciente, o corticoide venoso é a primeira alternativa de tratamento¹⁹. As tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina) são utilizadas como “poupadores” de corticoide, para evitar o uso recorrente ou contínuo deste e, portanto, são prescritos principalmente para pacientes corticodependentes¹⁹. Os inibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) ou medicamentos biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe) são mais comumente usados nos casos refratários ao corticoide e/ou às tiopurinas^{24,25}.

A combinação de infliximabe e azatioprina parece ser mais eficaz que cada um desses medicamentos isoladamente para levar à remissão clínica e facilitar a suspensão do corticoide nos pacientes com RCU em atividade moderada ou grave sem resposta adequada à associação de corticoide e mesalazina.²⁶ O objetivo clássico do tratamento da RCU é induzir e manter a remissão clínica do paciente sem necessidade do uso prolongado de corticoide⁹. Atingir a remissão endoscópica e histológica pode ser desejável, pois é possível que, dessa forma, haja redução no risco de câncer colorretal e no número de hospitalizações e de colectomias^{9,14}. O tratamento de manutenção é feito com os mesmos medicamentos que foram utilizados na indução da remissão, excetuando-se o corticoide e a ciclosporina.

Na indução, 5-ASAs são usados preferencialmente por via oral e tópica, a menos que haja proctite, na qual o tratamento pode ser tentado apenas por via retal, pois a associação das duas vias é mais eficaz que cada uma delas isoladamente, independentemente da extensão da doença. Entretanto, muitos pacientes preferem inicialmente evitar o uso de medicamento tópico devido à maior dificuldade de aplicação. A melhora clínica é esperada em até quatro semanas após o início dos 5-ASAs, e estes são indicados no tratamento de manutenção por tempo

prolongado. A sulfasalazina é usada na dose de 4 a 6g por dia e a mesalazina oral entre 2 e 4,8 g por dia, dando-se preferência à dose única diária, a fim de se melhorar a adesão ao tratamento^{9,11,19}. A mesalazina tópica, na forma de supositório para a proctite ou de enema para a colite esquerda, é utilizada na dose de 1 g por dia e, na manutenção, essa dose geralmente pode ser reduzida para 3 g por semana^{14,19}.

Os efeitos colaterais são mais frequentes com a sulfasalazina, geralmente são dependentes da dose e incluem cefaleia, náusea, dispepsia, queda de cabelo, oligospermia, pancreatite e reações de hipersensibilidade. Em raros casos, pode haver piora da diarreia e da hematoquezia e, quando isso ocorre, deve-se suspender a medicação. Outro efeito colateral potencial é a nefrotoxicidade, que ocorre principalmente em doentes com alteração prévia da função renal. Sulfasalazina pode dificultar a absorção de folato, que deve ser suplementado. As novas formulações de mesalazina parecem não ter mais efeitos colaterais que o placebo^{11,20,27}. A probabilidade cumulativa de um paciente com RCU receber tratamento com 5-ASA no 1º, 5º e 10º anos de doença é de 65, 78 e 84%, respectivamente²⁸.

Os corticoides são medicamentos muito eficazes no tratamento de indução de remissão, mas não é desejável o seu uso no tratamento de manutenção, por causa dos efeitos colaterais quando usados por tempo prolongado, como retenção hídrica, estrias abdominais, face de lua cheia, hiperglicemia, hipertensão arterial, redistribuição da gordura corporal, catarata, osteonecrose, osteoporose, miopatia e alterações psiquiátricas^{11,20}. Para recaídas de leve a moderada intensidades da doença, uma formulação oral de liberação colônica de beclometasona, na dose de 5 mg por dia, pode ser usada por oito semanas, pois ela tem atuação tópica e é minimamente absorvida²⁹.

Nos casos de recaída moderada a grave, a prednisona oral na dose inicial de 40 a 60 mg uma vez ao dia é eficaz para o controle dos sintomas e, assim que esse objetivo é alcançado, ela deve ser reduzida de forma gradativa e lenta até sua completa suspensão. Para os pacientes muito graves, com necessidade de internação hospitalar, ou para os pacientes que não respondem satisfatoriamente à

prednisona, os corticoides endovenosos - hidrocortisona 300 mg por dia ou metilprednisolona 60 mg por dia - constituem uma opção. Os conceitos de corticodependência e corticorresistência, citados anteriormente, serão importantes para definir o tratamento subsequente. A probabilidade cumulativa de um paciente com RCU receber tratamento com corticoide no 1º, 5º e 10º anos de doença é de 21, 34 e 40%, respectivamente²⁸.

As tiopurinas, azatioprina, 2 a 3 mg/kg/dia, ou 6-mercaptopurina, 1 a 1,5 mg/kg/dia, são usadas para manter o paciente corticodependente em remissão e permitir a suspensão do corticoide. O efeito das tiopurinas é tardio e pode demorar até seis meses para se tornar evidente. Os efeitos colaterais mais comuns são reação alérgica, pancreatite, mielossupressão, náuseas, infecções, hepatite e linfoma. A pancreatite geralmente surge nas primeiras semanas de início do tratamento^{11,20}.

A leucopenia secundária à mielossupressão é dependente da dose da tiopurina. Em 25% dos pacientes que relatam leucopenia essa alteração é devida à deficiência da enzima responsável por metabolizar a azatioprina, a metiltransferasetiopurina (TPMT). Por isso, alguns especialistas recomendam a dosagem da TPMT antes de se iniciar o tratamento com tiopurina⁹. Os pacientes com DII tratados com tiopurinas têm quatro vezes mais riscos de desenvolverem linfoma¹¹. A probabilidade cumulativa de um paciente com RCU receber tratamento com imunomoduladores no 1º, 5º e 10º anos de doença é de 2,5, 10 e 15%, respectivamente²⁸.

Os antiTNFs são eficazes no tratamento de indução e de manutenção dos pacientes com RCU. O infliximabe, adalimumabe e golimumabe são os antiTNFs usados nos pacientes com RCU em atividade moderada a grave. Antes de se iniciar um tratamento com antiTNF, os pacientes devem ser testados para afastar a possibilidade de tuberculose ativa ou latente e de hepatite B. A pesquisa de tuberculose normalmente é feita por meio de radiografia de tórax e teste cutâneo tuberculínico³⁰.

O infliximabe é administrado na dose de 5 mg/kg por via endovenosa, nas semanas zero, dois e seis de tratamento, como tratamento de indução, e,

posteriormente, a cada oito semanas, como manutenção. Pacientes que não respondem ao tratamento de indução com antiTNF geralmente não serão beneficiados pela continuidade do tratamento. Aqueles que respondem inicialmente, mas que posteriormente perdem essa resposta, podem ter a dose de infliximabe otimizada para 10 mg/kg e/ou o intervalo de administração reduzido para cada quatro ou seis semanas⁹. O infliximabe deve ser diluído em 250 mL de cloreto de sódio a 0,9% e administrado em duas horas. Ele pode ser precedido pela administração de anti-histamínico e hidrocortisona, para reduzir a chance de reação relacionada à infusão do medicamento³⁰.

O adalimumabe e o golimumabe são de administração subcutânea e, portanto, suas aplicações podem ser feitas pelo próprio paciente. A indução com adalimumabe é feita na dose de 160 mg no primeiro dia, seguida de 80 mg no 15º dia. A manutenção com esse medicamento é feita na dose de 40 mg a cada duas semanas, iniciando-se no 29º dia. É recomendado que se continue com o tratamento apenas nos pacientes que apresentem remissão clínica após oito semanas de tratamento³¹. A indução com golimumabe é feita na dose de 200 mg no primeiro dia, seguida de 100 mg no 15º dia e a manutenção é feita com 50 mg ou 100 mg a cada quatro semanas, se o paciente tiver o peso corporal inferior a 80 kg ou igual ou superior a isso, respectivamente. O tratamento com golimumabe normalmente é suspenso caso o paciente não tenha resposta ao medicamento após quatro doses³².

Os três antiTNFs têm eficácia e efeitos colaterais semelhantes²⁵. Os efeitos colaterais potenciais dos antiTNFs incluem formação de anticorpo contra o medicamento (que está associada ao aumento do risco de reações infusionais e perda de resposta ao tratamento), desenvolvimento de linfoma, lesões de pele semelhantes à psoríase, câncer de pele, infecções (principalmente reativação de tuberculose), reativação de hepatite B, hepatite, piora da classe funcional em pacientes com insuficiência cardíaca, síndrome lúpus-símile e doença desmielinizante. Pacientes com mais de 65 anos de idade têm mais riscos de infecção e morte^{11,31,33}.

O vedolizumabe bloqueia a migração de leucócitos na parede intestinal e, assim, impede o surgimento de inflamação nessa localidade. Ele pode ser usado em

doentes com RCU em atividade moderada a grave que não obtiveram a resposta clínica desejada com as drogas anti-TNF¹¹. A ciclosporina endovenosa, 2 mg/kg/dia, pode ser utilizada para o tratamento dos pacientes com RCU fulminante refratária ao corticoide endovenoso³⁴. Entretanto, seu uso vem sendo substituído pelo infliximabe¹¹. Estudos que avaliam o uso de tacrolimus em pacientes com RCU grave refratária ao corticoide venoso ainda são muito heterogêneos, mas ele seria uma alternativa à ciclosporina nessa situação, principalmente em pacientes transplantados. O nível sérico de tacrolimus recomendado nesse contexto é entre 10 e 15 ng/mL^{19,27}. Os efeitos colaterais dos inibidores de calcineurina são muito frequentes e incluem principalmente hipertensão arterial, tremor, cefaleia, convulsão, insuficiência renal, hipomagnesemia, hipercalemia e infecções oportunistas¹⁹.

O tratamento cirúrgico em pacientes com RCU poderia, teoricamente, ser curativo. Quase metade dos pacientes com RCU extensa irá necessitar de se submeter à colectomia²⁰. O uso de antiTNF ainda não se mostrou eficaz na redução da necessidade de abordagem cirúrgica em pacientes com RCU, porém são necessários mais estudos para se conhecer melhor a interferência dos medicamentos biológicos na história natural da doença. Essa classe de medicamentos geralmente está indicada em casos graves e refratários, quando os pacientes já possuem sequelas da doença. A cirurgia está indicada em doentes com megacólon tóxico, perfuração intestinal, hemorragia incontrolável, má-resposta ou intolerância ao tratamento medicamentoso, displasia de alto grau irressecável ou câncer intestinal¹. O megacólon tóxico é uma das complicações mais graves da RCU. O tratamento clínico dessa complicação muitas vezes é o suficiente para evitar a cirurgia e é feito com a suspensão da dieta, passagem de sonda nasogástrica, hidratação venosa, antibióticos e corticoide parenterais. Sinais de melhora devem ser aparentes nas primeiras 48h do tratamento instituído; caso contrário, está indicada cirurgia²⁰.

Existe risco aumentado para o desenvolvimento de câncer colorretal em pacientes com RCU, dependendo, principalmente, da extensão e do tempo de evolução da doença. Esse risco surge após sete a 10 anos do diagnóstico de RCU e é maior em pacientes com pancolite, menor em pacientes com colite esquerda e parece

não ser significativo em pacientes com proctite¹⁷. O risco de câncer colorretal em pacientes com RCU é estimado em 2% após 10 anos, 8% após 20 anos e 18% após 30 anos de doença¹¹. Entretanto, esse risco parece que vem diminuindo ao longo dos anos e encontra-se mais semelhante ao risco da população geral³⁵. Colonoscopia anual ou bienal é recomendada após 8-10 anos de colite extensa ou após 12-15 anos de colite esquerda. Outros fatores de risco para câncer na vigência de RCU são história familiar de câncer colorretal, colangite esclerosante primária e pseudopólipos no período de remissão¹¹.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o comportamento da RCU durante o período de 20 anos, em centro de referência para doenças inflamatórias intestinais.

3.2 Objetivos específicos

- a) Descrever as características demográficas da população em estudo.
- b) Descrever as características da doença no momento do diagnóstico.
- c) Descrever as características das recaídas da doença.
- d) Identificar os medicamentos utilizados para controle da enfermidade.
- e) Indicar a localização da doença e sua modificação ao longo do tempo do estudo.
- f) Determinar a extensão da doença e associação desta com os diversos perfis evolutivos da doença.
- g) Verificar se há associação entre idade ao diagnóstico e extensão da doença com a necessidade do uso de imunossupressores.

4 MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo longitudinal retrospectivo realizado a partir da análise de 101 prontuários de pacientes atendidos no Ambulatório de Intestino do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG), HC-UFMG, no período de 1991 a 2015.

A coleta de dados se deu a partir da análise de prontuários realizada de forma sistemática e direcionada para o preenchimento de questionário semiestruturado previamente elaborado pelos pesquisadores (APÊNDICE A), sendo coletados dados epidemiológicos (idade, raça, sexo, naturalidade); características clínico-laboratoriais e endoscópicas dos pacientes no diagnóstico e nos tempos subsequentes de avaliação; histórico de medicamentos utilizados para controle da doença, intervenções cirúrgicas e rastreamento de câncer colorretal.

Os dados de interesse foram colhidos nos seguintes tempos: 1, 3, 5, 10, 15 e 20 anos após o diagnóstico. O ano do diagnóstico da RCU foi considerado o primeiro ano da doença.

Os dados coletados ficaram sob a responsabilidade do pesquisador principal, que garantiu o sigilo ao sujeito pesquisado.

4.2 População do estudo

4.2.1 Critérios de inclusão

- a) Pacientes adultos, com 18 anos de idade ou mais;
- b) atendidos no Ambulatório de Intestino do IAG, HC-UFMG, no período de 1991 a 2015;

- c) com o diagnóstico de RCU baseado nos critérios de Lennard-Jones³⁶. Vale ressaltar que todos os diagnósticos de RCU foram confirmados pelos pesquisadores.

4.2.2 Critérios de exclusão

- a) Pacientes com diagnóstico de doenças intestinais diferentes de RCU.
- b) Ausência de assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- c) Pacientes com prontuários incompletos.

4.2.3 Amostragem

Os prontuários foram escolhidos de forma sequencial em uma lista de nomes de pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Intestino IAG, HC-UFMG. Essa lista é frequentemente atualizada e os pacientes nela contidos são separados por diagnóstico.

4.2.4 Tamanho e seleção da amostra

Foram selecionados inicialmente 115 pacientes, dos quais 14 foram excluídos – quatro por não terem o diagnóstico confirmado de RCU ou por terem o diagnóstico modificado durante o período de acompanhamento no ambulatório; sete por não ser possível a coleta de dados dos prontuários, seja por estes estarem significativamente incompletos ou por terem letra ilegível; e três por não terem sido localizados para a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - APÊNDICE B).

Após exclusão desses pacientes, o banco de dados foi confeccionado com as informações completas de 101 pacientes. Como o atendimento no ambulatório não é informatizado, foi necessária a criação de um banco de dados informatizado, no *Microsoft Office Excel 2007*, para posterior inserção e análise dos dados. Nesse

banco de dados, era possível inserir informações sobre dados epidemiológicos (idade, raça, sexo, naturalidade), dados referentes ao diagnóstico de RCU (início dos sintomas, manifestações clínicas, achados laboratoriais e achados endoscópicos), avaliação das recaídas (manifestações clínicas, achados laboratoriais e endoscópicos), uso de medicamentos (aminossalicilatos, corticoides, imunossuppressores e biológicos), intervenções cirúrgicas e pesquisa de câncer colorretal. Assim, a coleta de informações do prontuário foi direcionada para o adequado preenchimento dos campos do banco de dados previamente elaborado pelos pesquisadores.

4.3 Diagnóstico e classificações da RCU

O diagnóstico de RCU foi realizado com base nos critérios de Lennard-Jones³⁶. Em todos os casos ele foi confirmado pelos pesquisadores.

O diagnóstico endoscópico da RCU pode ser feito por retossigmoidoscopia ou colonoscopia. Nos pacientes em que o diagnóstico é feito por retossigmoidoscopia, a realização da colonoscopia pode acrescentar informações a respeito da extensão da doença. Assim, nos pacientes em que foram realizados os dois exames durante a avaliação diagnóstica no presente trabalho, levou-se em consideração apenas a colonoscopia para a análise dos resultados.

A classificação de Montreal foi utilizada para caracterizar a extensão da doença e a gravidade das recaídas, como sumarizado nas TABELAS 1 e 2.

TABELA 1 - Classificação de Montreal: extensão da retocolite ulcerativa (RCU)

Extensão	Anatomia
E1 proctite ulcerativa	Acometimento limitado ao reto
E2 colite esquerda	Acometimento colorretal distal à flexura esplênica
E3 colite extensa	Acometimento se estende no sentido proximal e ultrapassa flexura esplênica

TABELA 2 - Classificação de Montreal: gravidade da retocolite ulcerativa (RCU)

Gravidade	Definição
S0 remissão clínica	Assintomático
S1 colite leve	≤ 4 evacuações/dia (com ou sem hematoquezia), ausência de sinais sistêmicos e VHS normal
S2 colite moderada	>4 evacuações/dia com sinais discretos de toxicidade sistêmica
S3 colite grave	≥ 6 evacuações/dia com hematoquezia e um dos seguintes sinais: FC ≥ 90 batimentos por minuto, temperatura corporal ≥ 37,5°C, hemoglobina > 10,5 g/dL, VHS ≥ 30 mm/h

FC: frequência cardíaca; VHS: velocidade de hemossedimentação.

4.4 Remissão e recaída da RCU

Neste estudo, o diagnóstico de remissão foi caracterizado por três ou menos evacuações por dia sem hematoquezia e sem urgência fecal.

Foram consideradas recaídas as situações em que o paciente voltou a manifestar sinais e sintomas da doença, que se encontrava em remissão. Na maioria dos casos de recaída, a hematoquezia estava presente. Em casos duvidosos, foram realizados exames endoscópicos para diagnóstico da reativação da doença.

Para os pacientes com mais de uma recaída no mesmo ano dos períodos analisados, considerou-se, para análise estatística, apenas a recaída mais grave.

4.5 Análise dos resultados

O banco de dados com as informações dos pacientes incluídos no projeto foi confeccionado no *Microsoft Office Excel 2007*. O banco de dados foi composto das informações de 101 pacientes. As variáveis estudadas estão apresentadas no APÊNDICE A. As análises foram realizadas nos *softwares* R versão 3.2.0, MINITAB e *Microsoft Office Excel 2007*. Para as análises comparativas, foi considerado nível de significância de 5%.

4.6 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram divididas em três subgrupos. O primeiro refere-se à análise descritiva, o segundo à análise de comparações e gráficos e o terceiro à análise multivariada.

4.6.1 Análise descritiva

Os resultados das análises descritivas quantitativas foram obtidos utilizando-se medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão e intervalos interquartílicos).

Foram feitos histogramas e gráficos *box-plot* das variáveis quantitativas.

4.6.2 Comparações e gráficos

As análises comparativas e a confecção de gráficos de Kaplan-Meier foram realizadas com os seguintes objetivos:

- a) Verificar a associação entre a extensão da doença e o número de sintomas do paciente (utilizou-se o teste Kruskal-Wallis, uma vez que a suposição de normalidade dos dados, verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, foi violada).
- b) Realizar gráfico de Kaplan-Meier da probabilidade cumulativa de paciente receber aminossalicilato nos diversos anos estudados.
- c) Realizar gráfico de Kaplan-Meier da probabilidade cumulativa de paciente receber corticoide nos diversos anos estudados.
- d) Realizar gráfico de Kaplan-Meier da probabilidade cumulativa de paciente receber imunossupressores nos diversos anos estudados.
- e) Verificar a associação entre a extensão da doença e necessidade de uso de corticoide para controle dos sintomas de RCU (comparados a partir do teste exato de Fisher, uma vez que foram observadas frequências esperadas inferiores a 5).

4.6.3 Análise multivariada

A análise multivariada foi realizada a partir das variáveis qualitativas, conforme descrito na TABELA 3.

TABELA 3 – Descrição das variáveis estudadas na análise multivariada

Variáveis	Forma	Informações
Idade (anos)	Qualitativa	0, se <30; 1, se entre 30 e 50; 2, >50
Extensão da doença	Qualitativa	E0, E1, E2, E3
Uso de imunossupressores	Qualitativa	Sim, não

Na primeira etapa, o uso de imunossupressores foi comparado à extensão da doença e idade a partir da curva de Kaplan-Meier associada ao teste log-rank bicaudal, cujo objetivo é avaliar se as curvas se diferem. As características com valor-p inferior a 0,25 foram indicadas a participar do ajuste do modelo de regressão de Cox. O modelo final é aquele que contém apenas as características com significância estatística (valor-p igual a 0,05). A adequação do ajuste foi avaliada a partir da análise dos resíduos, pelo teste de riscos proporcionais.

Destaca-se que se definiu como “falha” o uso do medicamento e como “censura” o término do acompanhamento do paciente sem que ele tenha utilizado o medicamento. A idade foi calculada baseada no tempo até o início do uso do medicamento ou até o final do acompanhamento. Foi considerada a maior extensão da doença entre as diversas avaliações realizadas em um mesmo paciente.

4.7 Aspectos éticos

O protocolo de estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) no dia 02 de dezembro de 2013 (Projeto CAAE – 18920413.5.0000.5149) – (ANEXO A) e pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas / UFMG. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B).

5 RESULTADOS

5.1 Dados demográficos

Dos 101 pacientes incluídos no estudo, os dados referentes à frequência dos sexos e das raças estão apresentados na TABELA 4.

TABELA 4 - Distribuição dos 101 pacientes quanto ao sexo e à cor

Características	Frequência	
	n	%
Sexo		
Feminino	65	64,4
Masculino	36	35,6
Cor		
Amarela	2	3,8
Branca	31	58,5
Negra	3	5,6
Parda	17	32,1
Não informado	48	-

n: número de observações.

A média de idade ao diagnóstico foi de 36,2 (\pm 13,4) anos e mediana de 34 anos. A idade dos pacientes ao diagnóstico variou entre 11 e 78 anos.

O histograma representativo dos dados referentes à idade ao diagnóstico é apresentado no GRÁFICO 1. Observa-se maior frequência de pacientes com idade entre 20 e 40 anos.

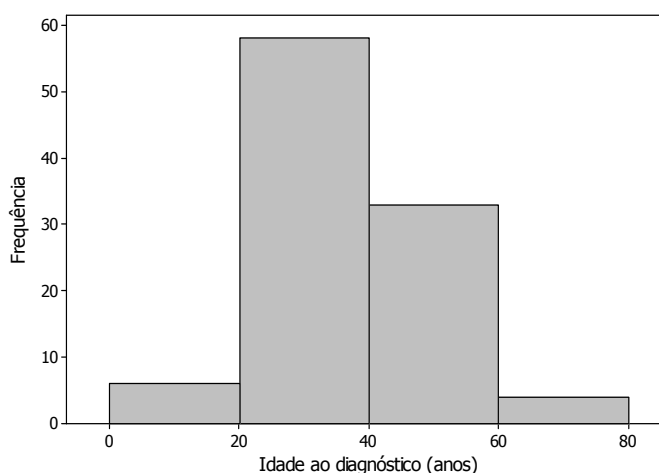


GRÁFICO 1 - Histograma da idade ao diagnóstico, da casuística estudada

5.2 Características clínicas e marcadores séricos de atividade inflamatória ao diagnóstico

As principais manifestações clínicas observadas estão sumariadas na TABELA 5.

TABELA 5 - Manifestações clínicas intestinais e extraintestinais nos 101 pacientes com retocolite ulcerativa

Características	Frequência			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
Manifestações intestinais				
Hematoquezia	85	93,4	6	6,6
Diarreia	78	85,7	13	14,3
Dor abdominal	58	69,1	26	30,9
Muco	48	55,2	39	44,8
Perda de peso	46	54,8	38	45,2
Tenesmo	16	40,0	24	60,0
Febre	12	14,5	71	85,5
Urgência fecal	7	18,9	30	81,1
Manifestações extraintestinais	24	27,9	62	72,1
Artralgia	15	17,4	71	82,6
CEP	5	5,8	81	94,2
Trombose venosa profunda	3	3,5	83	96,5
Artrite periférica	2	2,3	84	97,7
Pioderma gangrenoso	2	2,3	84	97,7
Eritema nodoso	1	1,2	85	98,8
Uveíte	1	1,2	85	98,8

n: número de observações; CEP: Colangite Esclerosante Primária

Manifestações extraintestinais foram descritas em 24 (27,9%) pacientes, sendo que cinco apresentaram dois tipos de manifestações extraintestinais.

O número médio de manifestações clínicas ao diagnóstico foi quatro, valor semelhante ao observado para a mediana. O histograma que ilustra o número de sintomas ao diagnóstico está representado no GRÁFICO 2.

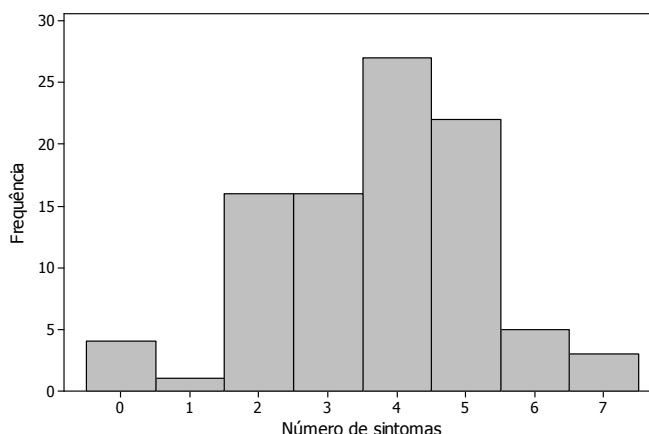


GRÁFICO 2 – Distribuição do número de sintomas ao diagnóstico de RCU nos 101 pacientes

O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de zero a 140,1 meses, com média de 18,5 (± 27) meses e mediana de sete meses ($q_1=2,5$ e $q_3=24$).

Os valores dos marcadores séricos que avaliam a atividade da doença estão demonstrados na TABELA 6 e GRÁFICOS 3 e 4.

TABELA 6 - Valores da velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa ao diagnóstico

Características	n	n*	Média	DP	Mínimo	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máximo
VHS	36	65	29,6	26,2	3,0	12,0	21,0	40,0	121,0
PCR	40	61	22,3	36,6	0,0	2,8	7,0	28,7	150,0

n: número de observações; n*: sem informação; DP: desvio-padrão; 1º Q: 1º quartil; 3º Q: 3º quartil
VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa.

A análise dos histogramas (GRÁFICOS 3 e 4) revela maior frequência de pacientes com valores de VHS até 45 mm/h e PCR até 20 mg/L.

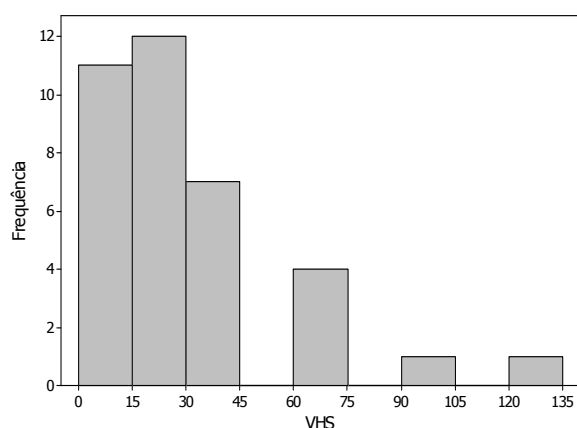


GRÁFICO 3 – VHS de 36 pacientes na ocasião do diagnóstico de RCU

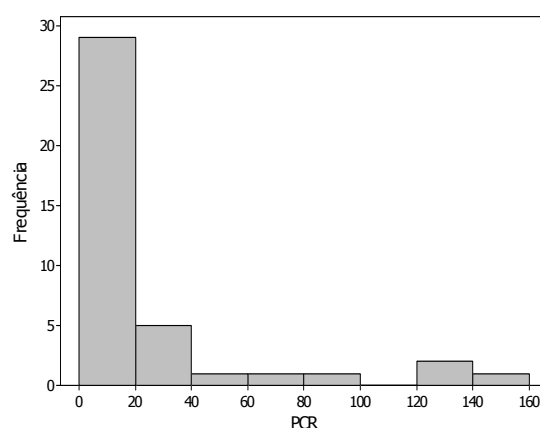


GRÁFICO 4 - PCR de 40 pacientes na ocasião do diagnóstico de RCU

A TABELA 7 descreve a característica do anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) no contexto dos 24 pacientes que se submeteram à dosagem sérica desse marcador.

TABELA 7 - Descrição do ANCA (n=24)

Característica	Frequência	
	n	%
p-ANCA	7	29,2
c-ANCA	4	16,6
ANCA negativo	13	54,2
Não informado	77	-

n: número de observações.

5.3 Exame endoscópico ao diagnóstico

Dos 101 pacientes incluídos no estudo, os aspectos endoscópicos dos exames realizados ao diagnóstico não foram descritos no prontuário de 11 pacientes, sendo que sete deles realizaram colonoscopia e quatro, retossigmoidoscopia. Além disso, não foi possível identificar se foi realizado algum exame endoscópico para o diagnóstico da RCU em 16 pacientes.

Dos 85 pacientes com descrição de terem realizado algum exame endoscópico, a colonoscopia foi realizada em 64 casos (75,3%) e 21 (24,7%) pacientes se submeteram à retossigmoidoscopia rígida.

Dos 74 prontuários que continham a descrição dos aspectos endoscópicos, registraram-se: enatema em 73 (98,6%); ulcerações em 61 (82,4%); friabilidade em 53 (71,6%); apagamento vascular em 12 (16,2%); de pseudopólipos em seis (8,1%); perda de haustrações em cinco (6,8%); e cicatriz em um (1,4%).

Apesar de não haver descrição dos aspectos endoscópicos em sete pacientes que realizaram colonoscopia, a extensão da doença foi descrita em todos os casos, como pode ser visto na TABELA 8. Observaram-se frequências semelhantes entre colite esquerda e colite extensa, sendo que o acometimento distal esteve presente em menor número de pacientes. Em um caso, a estenose inflamatória na região do sigmoide impediu a progressão do aparelho, inviabilizando a avaliação do restante do cólon.

TABELA 8 - Extensão do acometimento da doença nos 64 pacientes submetidos ao exame colonoscópio ao diagnóstico

Características	Frequência	
	n	%
Extensão da doença		
Ceco apenas	1	1,6
Colite esquerda	27	42,2
Colite extensa	26	40,5
Estenose inflamatória em sigmoide	1	1,6
Proctite	9	14,1
Não se aplica	37	-

n: número de observações.

5.4 Avaliação das recaídas

Dos 101 pacientes incluídos no estudo, informações referentes às recaídas foram coletadas em 98 casos. A frequência de recaídas ao longo dos 20 anos está

descrita na TABELA 9. O total de 70 (71,4%) pacientes recaiu em algum momento dos anos avaliados.

TABELA 9 - Frequência de recaídas ao longo do período avaliado

Períodos Ano:	Recaídas			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
1º	15	23,8	48	76,2
3º	38	50,7	37	49,3
5º	25	35,7	45	64,3
10º	14	27,5	37	72,5
15º	6	20,7	23	79,3
20º	3	30,0	7	70,0

n: número de observações.

O GRÁFICO 5 representa as porcentagens das recaídas e a linha de tendência criada por elas ao longo do tempo. Percebe-se aumento da proporção de recaídas do 1º para o 3º ano e ligeiro aumento do 15º para o 20º ano. Entre 3º e o 15º ano, houve redução destas. A avaliação linear dos dados demonstra leve declínio da proporção de recaídas ao longo do tempo avaliado.

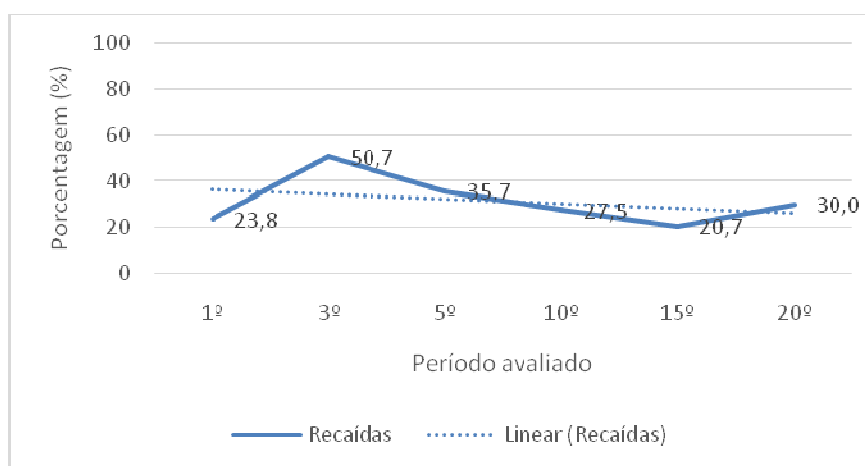


GRÁFICO 5 - Avaliação das recaídas ao longo do tempo

Durante os períodos de recaída, o exame endoscópico foi realizado em 33, 50, 72, 50, 50 e 33%, no 1º, 3º, 5º, 10º, 15º e 20º anos, respectivamente, conforme apresentado na TABELA 10.

TABELA 10 - Frequência e tipo de exame endoscópico realizado durante os períodos de recaída da doença, na casuística estudada

Períodos Ano:	Exame							
	Colonoscopia		Retossigmoidoscopia		Ambos os exames		Não realizaram	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1º	2	13,3	3	20,0	0	0,0	10	66,7
3º	7	18,4	11	28,9	1	2,6	19	50,0
5º	5	20,0	12	48,0	1	4,0	7	28,0
10º	3	21,4	4	28,6	0	0,0	7	50,0
15º	1	16,7	2	33,3	0	0,0	3	50,0
20º	1	33,3	0	0,0	0	0,0	2	66,7

n: número de observações.

A gravidade das recaídas avaliada pela classificação de Montreal, nos tempos determinados, está demonstrada na TABELA 11.

TABELA 11 - Gravidade das recaídas segundo a classificação de Montreal (S), da casuística estudada

Ano:	Classificação de Montreal (S)								S/C	
	S0		S1		S2		S3		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
1º	48	76,2	4	6,3	4	6,3	0	0,0	7	11,1
3º	37	49,3	16	21,3	14	18,7	4	5,3	4	5,3
5º	45	64,3	7	10,0	11	15,7	2	2,9	5	7,1
10º	37	72,5	2	3,9	5	9,8	2	3,9	5	9,8
15º	23	79,3	0	0,0	2	6,9	3	10,3	1	3,4
20º	7	70,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	2	20,0

n: número de observações; s/c: recaída sem classificação.

5.5 Terapêutica clínica

5.5.1 Aminossalicilato

Dos 101 pacientes incluídos no estudo, informações a respeito do tratamento com os aminossalicilatos foram coletadas em 98 pacientes. Destes, 91 (92,9%) tomaram mesalazina ou sulfasalazina e sete (7,1%) não fizeram uso dessa classe

de medicamento. A frequência com que os aminossalicilatos foram administrados ao longo dos anos está sumarizada na TABELA 12.

No primeiro ano, 57 (90,5%) pacientes fizeram uso de mesalazina ou sulfasalazina, enquanto seis (9,5%) utilizaram as duas medicações. No 3º, 5º e 10º ano, respectivamente, 60 (95,2%), 54 (98,2%) e 40 (97,6%) pessoas fizeram uso apenas de uma das duas drogas, enquanto três (4,8%), um (1,8%) e um (2,4%) necessitaram dos dois tipos de medicamentos. No 15º e 20º anos, todos receberam apenas um dos dois aminossalicilatos. A necessidade de substituição da mesalazina por sulfasalazina, ou vice-versa, foi devida a efeitos adversos ou gravidez.

TABELA 12 - Tratamento com aminossalicilato (mesalazina, sulfasalazina)

Períodos	Sim		Não	
	n	%	n	%
1º	63	90,0	7	10,0
3º	63	79,7	16	20,3
5º	55	78,6	15	21,4
10º	41	80,4	10	19,6
15º	20	69,0	9	31,0
20º	9	90,0	1	10,0

n: número de observações.

O GRÁFICO 6 ilustra o percentual de uso dos aminossalicilatos e a linha de tendência criada por estes ao longo do tempo. Nota-se leve decréscimo da utilização dessa classe de medicamento do 1º ano para o 3º ano, bem como do 10º ano para o 15º ano, e aumento entre o 15º e 20º anos. A avaliação linear dos dados não evidencia aumento ou diminuição das proporções.

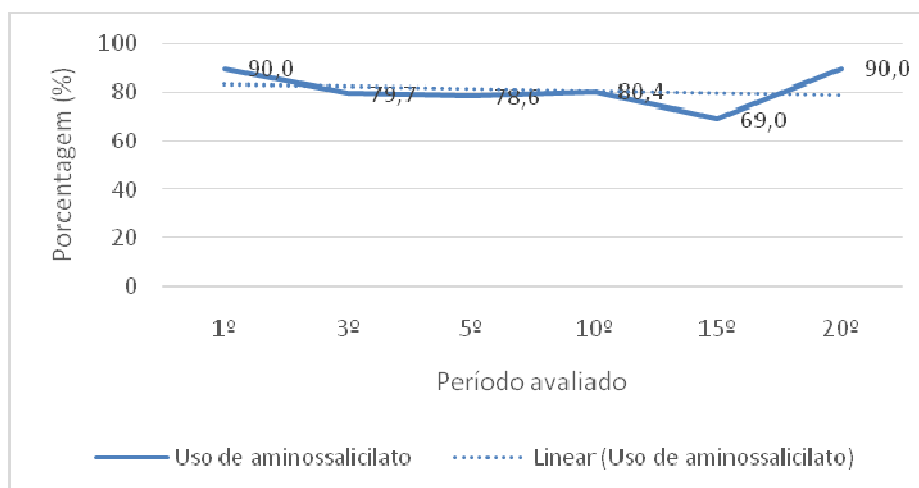


GRÁFICO 6 - Avaliação do uso de aminossalicilato ao longo do tempo

A probabilidade acumulada de um paciente receber tratamento com aminossalicilato oral no 1º ano foi de 0,78 (intervalo de confiança - IC_{95%}: 0,69-0,86), no 3º ano foi de 0,83 (IC_{95%}: 0,75-0,90), no 5º ano foi de 0,87 (IC_{95%}: 0,80-0,94), no 10º ano foi de 0,90 (0,84-0,96) e no 15º ano foi de 0,96 (IC_{95%}: 0,91-1,00), conforme demonstrado no GRÁFICO 7.

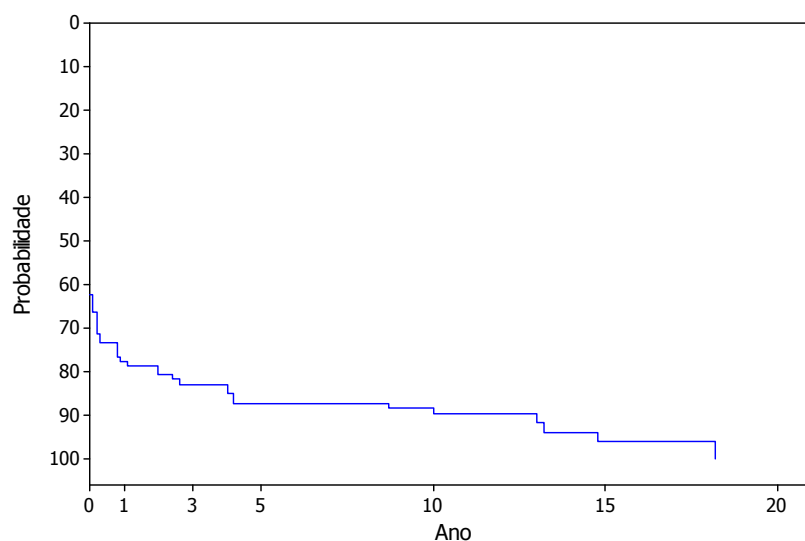


GRÁFICO 7 - Kaplan-Meier do uso de aminossalicilato

Quanto à mesalazina tópica, apurou-se que 24 pacientes utilizaram supositório desse aminossalicilato em algum momento da avaliação.

5.5.2 Terapêutica clínica: corticoide

Dos 101 pacientes avaliados no estudo, informações a respeito do uso de corticoides foram recuperadas em 97 casos. Destes, 74 (76,3%) usaram corticoide em algum momento do acompanhamento.

Como demonstrado na TABELA 13, dos 66 pacientes avaliados no 1º ano, 41 (62,1%) usaram corticoide; entre os 72 avaliados no 3º ano, 43 (59,7%) fizeram uso dessa medicação; dos 61 avaliados no 5º ano, 24 (39,3%) necessitaram de corticoide; entre os 46 avaliados no 10º ano, 13 (28,3%) utilizaram corticoide; dos 22 pacientes acompanhados no 15º ano, sete (31,8%) receberam corticoide; e entre os nove avaliados no 20º ano, em dois (22,2%) foi administrado esse medicamento.

TABELA 13 - Frequência do uso de corticoide durante os 20 anos de acompanhamento de 97 pacientes com retocolite ulcerativa

Períodos (ano)	Corticoide			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
1º	41	62,1	25	37,9
3º	43	59,7	29	40,3
5º	24	39,3	37	60,7
10º	13	28,3	33	71,7
15º	7	31,8	15	68,2
20º	2	22,2	7	77,8

n: número de observações.

O GRÁFICO 8 ilustra o comportamento das porcentagens do uso de corticoide e a linha de tendência criada por elas ao longo do tempo. Com exceção do 15º ano, a proporção de uso da corticoterapia reduziu ao longo do tempo, resultado corroborado pela avaliação linear dos dados.

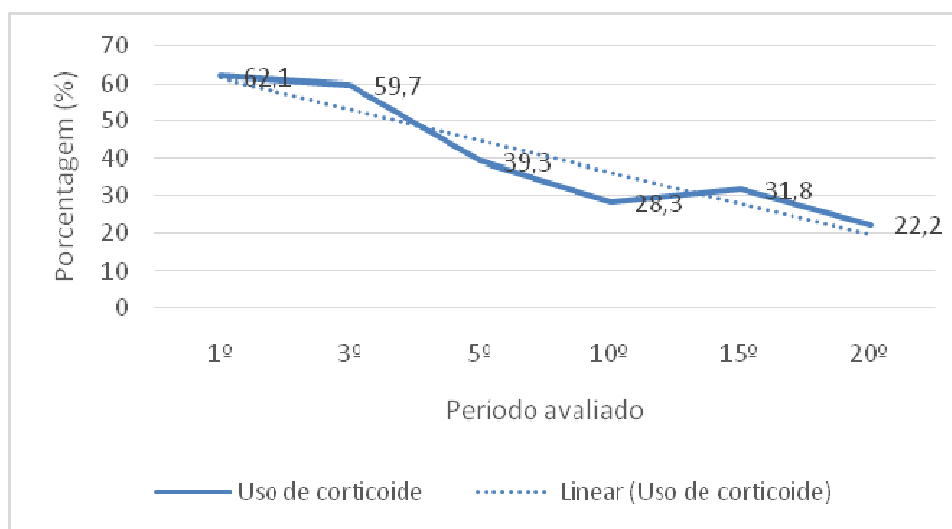


GRÁFICO 8 - Avaliação do uso de corticoide ao longo do tempo

Ao se avaliar probabilidade acumulada de um paciente receber corticoide ao longo dos 20 anos, esta foi no 1º ano foi de 0,53 (IC_{95%}: 0,43-0,63), no 3º ano foi de 0,63 (IC_{95%}: 0,54-0,73), no 5º ano foi de 0,71 (IC_{95%}: 0,62-0,80), no 10º ano foi de 0,75 (IC_{95%}: 0,66-0,83); no 15º ano foi de 0,79 (IC_{95%}: 0,70-0,89); e no 20º ano foi de 0,83 (IC_{95%}: 0,73-0,93), conforme representado no GRÁFICO 9.

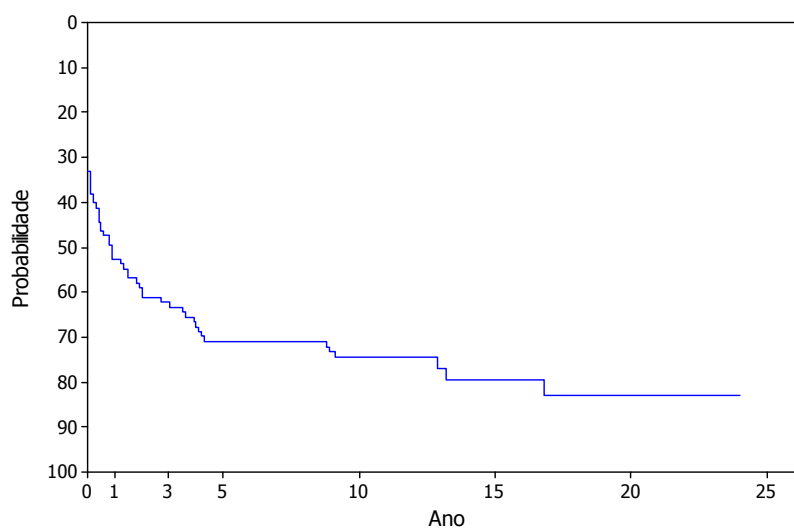


GRÁFICO 9 - Kaplan-Meier do uso de corticoide

5.5.3 Terapêutica clínica: imunossupressores

Dos 101 pacientes incluídos no estudo, dados relativos ao uso dos imunossupressores foram coletados em 95 deles. Destes, 53 (55,8%) usaram algum tipo de imunossupressor, sendo que a azatioprina foi a droga utilizada em quase sua totalidade.

Como demonstrado na TABELA 14, a frequência com que os imunossupressores foram utilizados nos anos 1, 3, 5, 10, 15 e 20 foi de 11,7, 34,6, 47,2, 52,9, 48,1 e 33,3%, respectivamente.

TABELA 14 - Frequência do uso dos imunossupressores na casuística estudada

Períodos (ano)	Imunossupressor				Total
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
1º	9	11,7	68	88,3	77
3º	28	34,6	53	65,4	81
5º	34	47,2	38	52,8	72
10º	27	52,9	24	47,1	51
15º	13	48,1	14	51,9	27
20º	3	33,3	6	66,7	9

n: número de observações.

O GRÁFICO 10 mostra o comportamento das porcentagens do uso dos imunossupressores. O perfil da curva demonstra crescimento progressivo até o 10º ano, com posterior decréscimo.

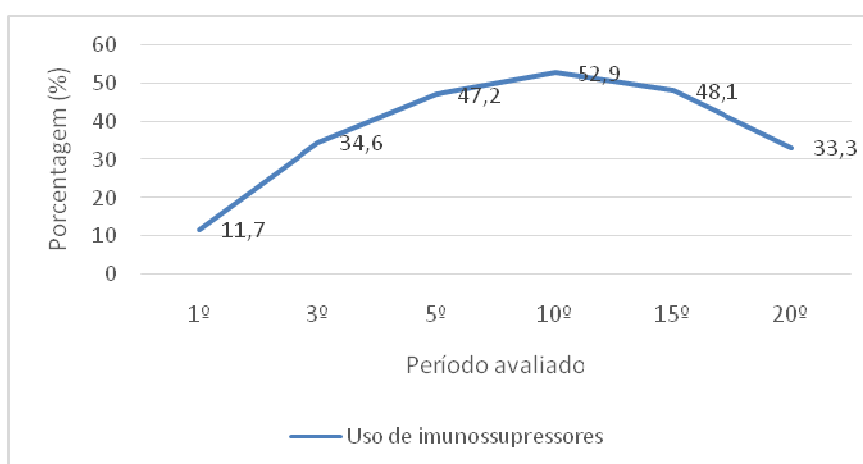


GRÁFICO 10 - Avaliação do uso de imunossupressores ao longo do tempo

A probabilidade acumulada de um paciente receber tratamento com imunossupressor no 1º ano foi de 0,15 (IC_{95%}: 0,08-0,22), no 3º ano foi de 0,38 (IC_{95%}: 0,28-0,47), no 5º ano foi de 0,49 (IC_{95%}: 0,38-0,59), no 10º ano foi de 0,59 (IC_{95%}: 0,48-0,70); no 15º ano foi de 0,62 (IC_{95%}: 0,50-0,73); e no 20º ano foi de 0,66 (IC_{95%}: 0,53-0,79), como exhibe o GRÁFICO 11.

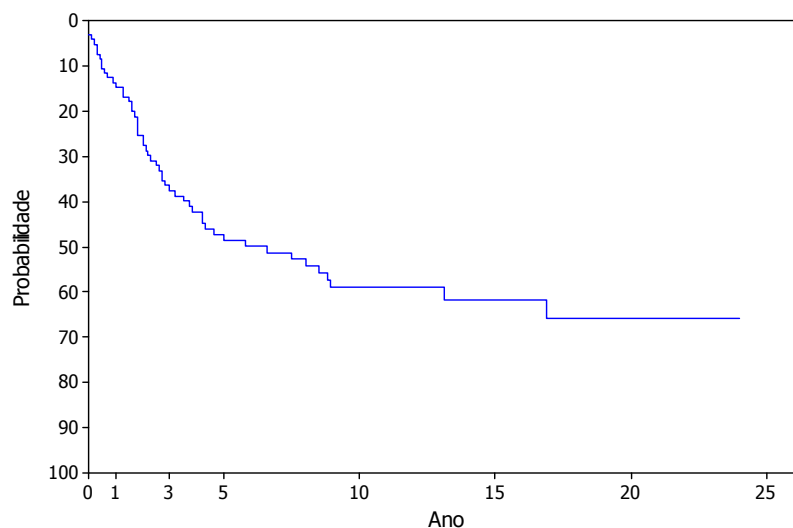


GRÁFICO 11 - Kaplan-Meier do uso de imunossupressor

5.5.4 Terapêutica clínica: infliximabe

Dos 101 pacientes incluídos no estudo, foram recuperados os dados de 98, referentes ao uso de terapia biológica. Destes, 10 (10,2%) usaram o infliximabe em algum momento.

Nenhum dos pacientes avaliados no 1º ano utilizou infliximabe; entre os 88 acompanhados no 3º ano, dois (2,3%) fizeram uso dessa medicação. A frequência com que essa medicação foi utilizada nos períodos subsequentes foi: dois (2,6%) de 76 casos no 5º ano; quatro (7,4%) de 54 pacientes no 10º ano; três (10,3%) dos 29 casos avaliados no 15º ano; e um (10%) entre os 10 pacientes acompanhados por 20 anos.

No GRÁFICO 12 detecta-se o comportamento da frequência do tratamento com o infliximabe e a linha de tendência criada ao longo do tempo. Observa-se aumento do uso de infliximabe até o 15º ano, seguido de leve queda até o 20º ano. Avaliando linearmente, o uso de infliximabe aumentou ao longo do tempo.

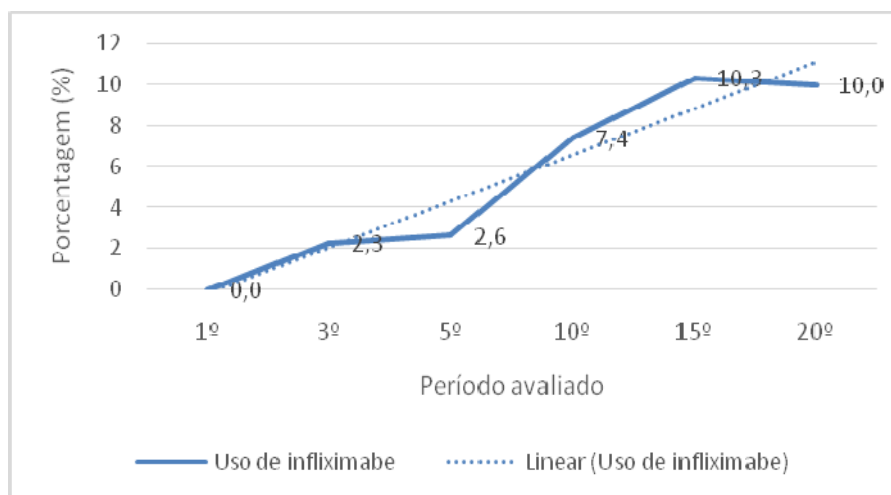


GRÁFICO 12 - Avaliação do uso de infliximabe ao longo do tempo

5.6 Terapêutica cirúrgica

Do total de pacientes incluídos, 97 foram inseridos na avaliação da terapêutica cirúrgica. Desses 97, três foram submetidos a tratamento cirúrgico realizado no 5º ano em dois pacientes e no 10º ano, no 3º caso. Nos três casos, a indicação foi refratariedade ao tratamento clínico, e o tipo de cirurgia foi a proctocolectomia. Verificaram-se complicações pós-operatórias como pouchite (um paciente) e fístula (dois casos).

5.7 Câncer colorretal

Dos 101 pacientes avaliados, 98 foram inseridos nesta etapa do estudo, independentemente do fato de ter ou não indicação de rastreamento de câncer colorretal. Destes, 34 (34,7%) realizaram rastreamento em algum momento do seguimento e 64 (65,3%) não o fizeram.

Os 34 pacientes realizaram o total de 56 procedimentos, sendo que 22 o realizaram uma vez, sete duas vezes, dois três vezes, dois quatro vezes e um

paciente seis vezes. Destes, três tiveram diagnóstico de displasia de alto grau e um de neoplasia maligna.

O período entre o diagnóstico da RCU e o da displasia foi de quatro, oito e 12 anos para os três pacientes e de 48 anos para o paciente com neoplasia. A neoplasia diagnosticada foi linfoma não-Hodgking, não havendo na casuística estudada adenocarcinoma colônico.

5.8 Avaliação da classificação de Montreal (E)

Dos 101 pacientes avaliados, 94 foram inseridos nesta etapa e sete não preenchiam critérios que permitiam alocação em uma das categorias da Classificação de Montreal. Destes, 54 (57,4%) foram avaliados uma única vez, 26 (27,7%) foram avaliados duas vezes, 10 (10,6%) foram avaliados três vezes, dois (2,1%) foram avaliados cinco vezes, um (1,1%) foi avaliado quatro vezes e um (1,1%) foi avaliado sete vezes, totalizando 157 avaliações realizadas.

Constatou-se que entre os 54 pacientes com uma única avaliação endoscópica, três (5,6%) tinham classificação normal, 10 (18,5%) E1, 22 (40,7%) E2 e 19 (35,2%) E3.

Em 40 pacientes foi realizada mais de uma avaliação endoscópica, o que permitiu estudar o comportamento da doença quanto à extensão do acometimento. Destes, em 16 (40%) a doença permaneceu estável, em cinco (12,5%) esta se estendeu, e em 19 (47,5%) houve regressão do acometimento, conforme descrito na TABELA 15.

TABELA 15 - Descrição da mudança de extensão da RCU com base na Classificação de Montreal (E)

Características	Frequência	
	n	%
E1-E0	1	2,5
E1-E2	1	2,5
E1-E3	1	2,5
E2-E0	3	7,5
E2-E1	3	7,5
E3-E0	2	5,0
E3-E1	2	5,0
E3-E2	4	10,0
E1-E0-E0	1	2,5
E1-E1-E0	1	2,5
E2-E0-E1	1	2,5
E2-E1-E1	1	2,5
E2-E2-E2	1	2,5
E2-E3-E3	1	2,5
E3-E0-E0	1	2,5
E3-E3-E3	3	7,5
E2-E0-E2-E2	1	2,5
E2-E2-E3-E3-E3	1	2,5
E3-E2-E2-E1-E3	1	2,5
E2-E3-E3-E3-E3-E3-E3	1	2,5

n: número de observações.

5.9 Comparações

5.9.1 Número de sintomas *versus* extensão da doença

Foram avaliados 63 pacientes quanto à relação entre extensão da doença e número de sintomas (TABELA 16). A comparação entre a extensão da doença e número de sintomas não mostrou significância estatística ($p= 0,393$).

TABELA 16 - Comparação da extensão da doença e número de sintomas

Característica	Número de sintomas				Valor-p
	n	Média	DP	Mediana	
Extensão da doença					0,393 ¹
E1	8	3,2	2,2	4,0	
E2	28	4,1	1,5	4,0	
E3	27	3,8	1,3	4,0	

n: Número de observações; D.P.: desvio-padrão; 1: Kruskal-Wallis.

5.9.2 Uso de corticoide *versus* extensão da doença

A TABELA 17 apresenta dados relativos à comparação da extensão da doença e o uso dos corticosteroides. Dos nove pacientes classificados como normal, cinco (55,6%) usaram corticoide. Entre os 18 E1, 10 (55,6%) fizeram uso de corticoide; dos 30 E2, 25 (83,3%) foram tratados com corticoide; e entre os 32 classificados com E3, 28 (87,5%) usaram o medicamento. Houve associação entre a necessidade de corticoides e extensão da doença ($p= 0,024$). Assim, os pacientes E2 e E3 necessitaram mais de corticoide do que aqueles com classificação normal ou E1.

TABELA 17 - Uso do corticoide *versus* extensão da doença

Característica	Uso de corticoide				Valor-p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Extensão da doença					0,024¹
Normal	5	55,6	4	44,4	
E1	10	55,6	8	44,4	
E2	25	83,3	5	16,7	
E3	28	87,5	4	12,5	

n: número de observações; 1: Teste Exato de Fisher.

5.10 Análise multivariada

As curvas de Kaplan-Meier até o início de uso de imunossupressores ou fim do acompanhamento por faixa etária e extensão da doença são apresentadas nos GRÁFICOS 13 e 14.

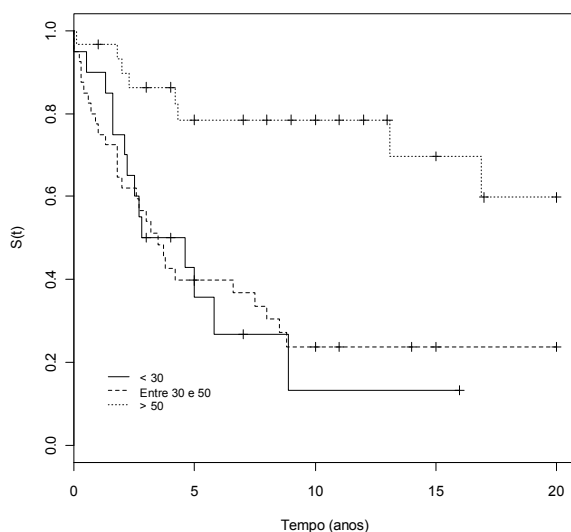


GRÁFICO 13: Kaplan-Meier do uso de imunossupressores por faixa etária

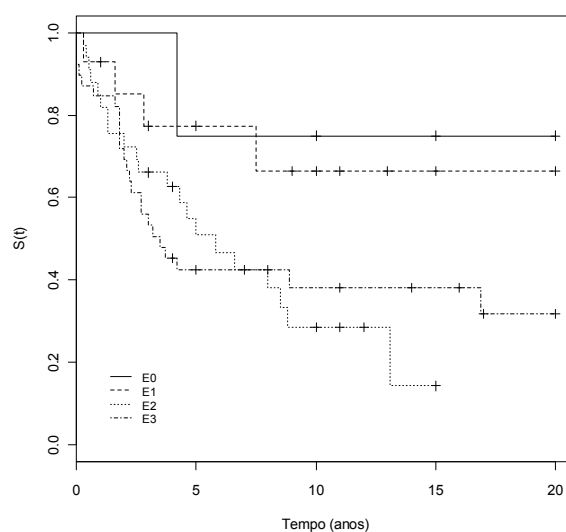


GRÁFICO 14: Kaplan-Meier do uso de imunossupressores por extensão da doença

A TABELA 18 apresenta a comparação do tempo até o uso do medicamento com a idade e extensão da doença.

Considerando o valor-p inferior a 0,25 na análise das variáveis idade e extensão da doença, conclui-se que ambas estão indicadas a compor o modelo multivariado inicial.

TABELA 18 - Comparação do uso de imunossupressores com a faixa etária e extensão da doença

Características	Usou	Não usou	Valor-p
Idade (anos)			<0,001¹
< 30	14	6	
Entre 30 e 50	8	22	
≥ 50	28	12	
Extensão da doença			0,121¹
E0	1	3	
E1	4	10	
E2	21	12	
E3	24	15	

1: Teste de *log-rank*

O modelo final é composto apenas pela idade dos pacientes (valor-p<0,05), ou seja, apenas esta característica está associada ao uso ou não de imunossupressores. Este ajuste é apresentado na TABELA 19.

Destaca-se que a categoria de referência (indicada por 1,0 na coluna do risco relativo) foi definida como “superior a 50 anos”, ou seja, as demais categorias

foram comparadas à ela, que a partir da análise do GRÁFICO 13 apresenta comportamento que mais se difere dos demais.

O risco de usar imunossupressores entre os pacientes com idade inferior a 30 anos é 4,6 vezes o risco dos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos (IC95%: 1,9 a 11,3). O risco de usar imunossupressores entre os pacientes com idade entre 30 e 50 anos é 4,4 vezes o risco dos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos (IC95%: 2,0 a 9,8).

TABELA 19 - Resultados dos ajustes dos modelos de regressão de Cox

Característica	Coeficiente	Erro-padrão	Risco relativo	Valor-p	IC _{95%}
Idade (anos)					
< 30	1,53	0,46	4,6	0,001	1,9 a 11,3
Entre 30 e 50	1,48	0,41	4,4	<0,001	2,0 a 9,8
≥ 50			1,0		

IC95%: Intervalo com 95% de confiança

A análise dos resíduos foi realizada para o modelo encontrado e a partir desta, verificou-se que o ajuste é adequado, uma vez que não há violação da suposição de riscos proporcionais (valor-p=0,577, superior a 0,05).

6 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro trabalho realizado para avaliar as características clínicas e demográficas em pacientes com RCU em Minas Gerais, região situada no sudeste do Brasil. É um estudo robusto, apesar de retrospectivo, por ser longitudinal e por ter a mesma médica como responsável pela condução dos pacientes em todo o período analisado, o que traz uniformidade nas medidas adotadas. Em geral, as características fenotípicas da RCU observadas em nossa população são semelhantes àsquelas de outros estudos publicados mundialmente.

Na casuística estudada, houve predomínio do sexo feminino, o que difere de estudos realizados em áreas de grande prevalência de RCU, mas está em conformidade com dado encontrado por da Silva et al³⁷. O pico de idade ao diagnóstico foi entre a 2^a e 4^a décadas de vida, sendo a média de idade ao diagnóstico de 36,2 anos e mediana de 34 anos. A doença acometeu menos frequentemente os negros, em consonância com os achados de Parente et al³⁸. Entretanto, é sabido que há grande miscigenação de raças no Brasil, e a cor, colhida de forma retrospectiva, não foi um dado padronizado e não seguiu o método utilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que permite ao indivíduo que ele próprio declare a sua cor. De qualquer forma, chama atenção a baixa percentagem de pacientes percebidos pelo médico como verdadeiramente negros, principalmente se levarmos em consideração o fato de que neste centro de referência prioriza-se o atendimento de pessoas com menos recursos financeiros (e, no Brasil, ainda há uma discrepância na distribuição de riquezas entre as raças, com menor favorecimento dos negros).

As manifestações intestinais mais frequentes, ao diagnóstico, foram diarreia e hematoquezia. Pacientes com diversas extensões de doença apresentaram número semelhante de sintomas. Entretanto, esse dado pode estar distorcido pelo elevado número falta de informação a respeito de tenesmo e urgência fecal. Esses sintomas geralmente não são relatados espontaneamente pelos pacientes, possivelmente por motivos como dificuldade de expressar a sensação provocada

pele sintoma, inibição de tratar do assunto com o médico ou entendimento equivocado de que o sintoma é normal para quem tem doença intestinal. Entre as manifestações extraintestinais, as mais frequentes foram artralgia e colangite esclerosante primária, semelhantemente ao descrito por Cornad et al⁹.

Os pacientes levaram, em média, 18,5 meses para terem o diagnóstico da doença após o início dos sintomas. Em comparação à literatura internacional¹¹, houve uma maior demora para o reconhecimento da RCU, ao contrário de quando comparamos com dados de trabalho brasileiro, em que esse hiato foi semelhante³⁷. Isso poderia ser justificado por circunstâncias gerais, como início insidioso e intermitente da enfermidade, o que faz com que os pacientes demorem a procurar atendimento médico, e por circunstâncias específicas da região, como baixa prevalência da doença, que diminui o nível de suspeição por parte de profissionais de saúde, e dificuldade de encaminhamento para centro especializado por falta de vagas e de realização de exames necessários para o diagnóstico pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Exames laboratoriais, de forma geral, não contribuem para o diagnóstico da RCU, por terem baixa sensibilidade e especificidade⁸. Esse argumento ajuda a explicar o baixo número de pacientes com dosagem sérica do ANCA registrada em prontuário. Esta foi realizada em 24 pacientes e, em quatro, o c-ANCA foi positivo, fato não descrito nas diretrizes internacionais relacionadas à RCU^{8,9}. Ressalta-se que é rotineira no HC-UFMG a dosagem simultânea de ambos os padrões de imunofluorescência indireta (IFI) relacionados ao ANCA (p-ANCA e c-ANCA), o que difere da maioria dos locais, que geralmente optam pela dosagem apenas do p-ANCA para avaliação da RCU. A interpretação do padrão de fluorescência pode variar significativamente entre laboratórios devido a diferenças na qualidade da preparação de neutrófilos, nos métodos de fixação, nas diluições de soro utilizado e na experiência do operador. Como exemplo, a presença de fator antinúcleo (FAN) dificulta a interpretação dos achados da IFI e, nesses casos, a fixação deve ser feita com formalina para evitar a detecção de c-ANCA falso-positivo. Assim, a presença de c-ANCA nos pacientes do presente estudo poderia ser interpretada como exame falsamente positivo, interpretação errônea de p-ANCA, ou c-ANCA verdadeiramente positivo. Quanto ao p-ANCA, o resultado foi positivo em 29,2%

dos pacientes que realizaram a dosagem desse marcador, em consonância com os dados encontrados por Cabral et al³⁹, e em menor porcentagem quando comparados aos dados encontrados por Nisihara et al⁴⁰.

O exame endoscópico é fundamental para o diagnóstico da RCU. É descrito que em aproximadamente 95% dos pacientes com RCU há acometimento retal. Assim, a retossigmoidoscopia é ferramenta diagnóstica útil⁹. Entretanto, a colonoscopia fornece informações adicionais, principalmente sobre a extensão da doença e, por isso, ela deve ser realizada sempre que possível. Aproximadamente 75% dos pacientes avaliados neste estudo realizaram esse exame endoscópico para avaliação diagnóstica. Em relação aos achados endoscópicos, 72% dos pacientes tinham colite moderada a grave, se levado em conta como parâmetro a friabilidade da mucosa intestinal, conforme recomendação da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)⁸. A doença limitada ao reto foi observada em 14,1% dos pacientes e a colite extensa em 40,5% dos casos, diferentemente do relatado na literatura, que descreve proctite na maioria dos pacientes e pancolite em menos de um terço dos casos¹⁷. Como é descrito que doenças mais extensas tendem a ser mais graves¹⁵, isso poderia explicar a maior e menor porcentagem encontrada no centro de referência de colite extensa e proctite, respectivamente, pois doentes menos graves normalmente permanecem na atenção primária à saúde. Além disso, a proctite pode se manifestar com constipação e tenesmo e, casos de pacientes com essas queixas, podem ser encaminhados para a proctologia em vez de serem direcionados para ambulatório de doenças inflamatórias intestinais. Por último, não se pode desconsiderar a possibilidade de um perfil diferente no nosso meio em relação a países de maior prevalência da doença.

A avaliação longitudinal permitiu estudar as características das recaídas. Através da análise dos resultados, verifica-se tendência de redução das recidivas da doença entre o 3º e 15º anos, dados semelhantes aos relatados por Selby¹⁷. O 1º e 20º anos não seguiram essa trajetória, possivelmente porque o 1º ano se refere ao ano do diagnóstico e, assim, muitos pacientes utilizaram corticoide nesse período para controle da RCU. No 20º ano pode ter havido perda de representatividade secundária a um número bem menor de doentes com esse tempo de diagnóstico da DII.

Para avaliação das recaídas, grande parte dos pacientes não realizou novos exames endoscópicos, o que reflete a alta sensibilidade dos sinais e sintomas para a identificação da exacerbação e do controle da doença. Atualmente, entretanto, começam a surgir estudos indicando que o tratamento com o objetivo de atingir a cicatrização de mucosa, mesmo nos pacientes assintomáticos, poderia reduzir a taxa de complicações relacionadas à RCU. Isso pode fazer com que a demanda por exames endoscópicos cresça exponencialmente. Porém, ainda são necessárias mais pesquisas para consolidar essa afirmação⁴¹.

A gravidade das recaídas foi mensurada através da Classificação de Montreal¹⁶, e foi observado que a maioria delas foi leve ou moderada. Alguns pacientes não se encaixaram na Classificação, devido à falta de dados objetivos, como a medida da frequência cardíaca, e também por ser impossível determinar objetivamente a intensidade das exacerbações de alguns pacientes, como aqueles com quatro ou menos evacuações e VHS > 30 mm/h ou frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto.

Com a coleta de informações a respeito dos exames endoscópicos realizados ao longo do tempo, foi possível definir se houve ou não mudança de extensão da doença nos pacientes que tinham mais de um exame de colonoscopia. A alteração do tamanho da área acometida é bem descrita¹⁶ e, inclusive, interfere na elaboração das diretrizes de rastreamento de câncer colorretal, que recomendam a reavaliação da extensão da doença de todos os pacientes após oito a 10 anos de diagnóstico da RCU para, posteriormente, determinar a frequência do programa de vigilância^{42,43,44,45}. Na presente pesquisa, 40% dos pacientes que realizaram mais de uma colonoscopia durante o curso da doença permaneceram com a extensão da doença estável, um número bem abaixo do encontrado em outros estudos^{17,28}.

O risco para câncer colorretal é aumentado em alguns pacientes com RCU, embora pareça que ele venha diminuindo ao longo dos anos e encontra-se mais semelhante ao da população geral³⁵. Uma das hipóteses para justificar essa redução seria o melhor controle da doença com os novos medicamentos e, por isso, atingir a remissão endoscópica e histológica pode ser desejável, pois é possível que, dessa forma, haja redução do risco de câncer colorretal^{9,14}. Porém,

não se pode desconsiderar a possibilidade dessa mudança ser justificada pelo fato de existirem novos estudos mais apropriados para medir esse risco. É consenso que este está associado, principalmente, à extensão e ao tempo de evolução da doença^{17,42,43,44,45,46,47}. Há divergências, entretanto, quando se trata do intervalo recomendado entre as vigilâncias, sendo o tempo ideal para isso ainda desconhecido nos dias de hoje. Dessa forma, um mesmo paciente pode ter recomendação anual ou até a cada cinco anos de vigilância, dependendo da diretriz que se resolve seguir^{42,43,44,45,46,47}. Portanto, não é possível verificar ao certo se a vigilância aplicada aos pacientes do presente estudo foi completa ou parcial na maior parte dos casos. Entre os 64 pacientes que não fizeram o rastreamento, em 60 não havia indicação. No Brasil, devido à dificuldade de acesso a vagas para realização de colonoscopia pelo SUS, a vigilância mais intensiva é impraticável, e deve-se criar protocolo específico a ser seguido de acordo com oferta e demanda dos exames endoscópicos de cada serviço. Durante o programa de rastreamento, foram detectados dois pacientes com achados de pólipos adenomatosos com displasia de alto grau, ressecados completamente pela colonoscopia, e um paciente com displasia de alto grau em segmentos planos, que se recusou a se submeter ao tratamento cirúrgico. Um paciente apresentou o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin no intestino grosso após 48 anos de doença.

Com relação ao tratamento da RCU, priorizou-se o padrão *step-up*, dando-se preferência ao uso inicial dos aminossalicilatos (5-ASAs). A probabilidade cumulativa de um paciente com RCU receber tratamento com 5-ASA oral no 1º, 3º, 5º, 10º e 15º anos de doença foi de 78, 83, 87, 90 e 96%, respectivamente, semelhante ao descrito por outros autores²⁸.

O corticoide é utilizado quando 5-ASA não é suficiente para induzir remissão nos pacientes com RCU em atividade leve ou moderada ou nos casos de atividade moderada a grave, para controle dos sinais e sintomas¹⁴. Na presente pesquisa, a probabilidade cumulativa de um paciente com RCU receber tratamento com corticoide no 1º, 3º, 5º, 10º, 15º e 20º anos de doença foi de 53, 63, 71, 75, 79 e 83%, respectivamente. Em comparação à literatura, essas percentagens são altas, possivelmente secundárias ao viés de seleção da amostra de um centro de referência para o qual são encaminhados casos mais graves ou também pelo fato

de outros estudos considerarem pacientes com diagnóstico mais tardio²⁸. O paciente com idade mais avançada no momento do diagnóstico poderia apresentar-se com uma forma menos grave da doença, com menos necessidade de uso de corticoides⁴⁸. Entretanto, esse tema permanece controverso na literatura. Para alguns autores, o uso de corticoide foi semelhante entre os grupos de pacientes com idade mais avançada *versus* pessoas mais jovens⁴⁹.

As tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina) são prescritas principalmente para pacientes corticodependentes e são os imunossupressores de escolha para o tratamento de RCU¹⁹. Verifica-se, na presente pesquisa, que nos primeiros 10 anos de doença há tendência de queda no uso de corticoides e, em contrapartida, expressivo aumento do uso de imunossupressores, podendo significar que estes estão cumprindo o papel de poupadores de corticoide. A probabilidade cumulativa de um paciente com RCU receber tratamento com imunossupressor no 1º, 3º, 5º, 10º, 15º e 20º anos de doença foi de 15, 38, 49, 59, 62 e 66%, respectivamente. Assim como para o corticoide, esses valores são mais altos que os citados na literatura^{28,37}, também podendo ter interferência dos mesmos vieses discutidos, como seleção de doentes mais graves, ou pelo fato de haver boa experiência com o uso de azatioprina em pacientes com RCU neste Centro de Referência. É importante ressaltar que o maior uso de imunossupressor poderia estar associado à menor taxa de intervenções cirúrgicas encontrada nesse estudo, apesar de que a taxa foi similar à descrita por da Silva et al³⁷ e talvez reflita o perfil dos pacientes de algumas regiões do Brasil.

A análise multivariada faz associação entre início da doença tardiamente com menor necessidade de uso de imunossupressores, podendo estar relacionado à maior gravidade de doença em pacientes jovens⁸. Não houve, porém, associação entre as diversas extensões da doença com a necessidade ou não do uso de imunossupressores. Novamente, uma das explicações possíveis para essa falta de associação pode ser a seleção de pacientes mais graves atendidos no centro de referência, independentemente da extensão. Assim, por exemplo, um paciente com proctite de leve intensidade pode ser manejado na assistência básica, ao contrário daquele com proctite grave, que precisa ser tratado pelo especialista.

O tratamento de pacientes corticorresistentes ou refratários ao imunossupressor é baseado no uso de biológicos ou inibidores da calcineurina. Como o programa de governo do Brasil não contempla medicamentos biológicos para tratamento de RCU, apenas 10 pacientes usaram infliximabe, o que deve mudar em breve, pois a combinação de deste com azatioprina parece ser mais eficaz que cada um desses medicamentos isoladamente para levar à remissão clínica e facilitar a suspensão do corticoide nos pacientes com RCU em atividade moderada ou grave sem resposta adequada à associação de corticoide e mesalazina²⁶. Além disso, o lançamento mais recente do Vedolizumabe provoca mudanças significativas na condução de pacientes com RCU refratária.

Através das discussões realizadas nesse estudo, é possível concluir que há pouco conhecimento sobre o perfil evolutivo da RCU, principalmente onde a prevalência desta é menor, como no Brasil. A falta de dados sobre essa doença em nosso meio leva à demora no diagnóstico, à realização de exames e tratamentos desnecessários, à incapacidade de resolução de sinais e sintomas dos pacientes, ao maior risco de surgimento de complicações, como o câncer colorretal. Soma-se a isso, o fato de que estão surgindo diversas opções de medicamentos para o controle da enfermidade em questão, o que possibilita o tratamento cada vez mais individualizado e dependente da forma como a doença se comporta em diferentes subgrupos de pacientes. Assim, torna-se imperativo a realização de trabalhos com o objetivo de elucidar o comportamento da RCU nas diversas regiões do Brasil, para que possam ser comparados entre si e com os dados da literatura mundial, a fim de se conhecer melhor as particularidades da doença no nosso meio e possibilitar a criação de protocolos próprios para diagnóstico, acompanhamento e tratamento da RCU.

7 CONCLUSÕES

A coorte retrospectiva dos pacientes com RCU permitiu as seguintes conclusões:

- a) A doença acometeu mais comumente as mulheres, iniciando-se em média aos 36 anos idade.
- b) As manifestações clínicas mais frequentes à época do diagnóstico foram diarreia e hematoquezia, e o sintoma extraintestinal mais frequente foi artralgia. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 18,5 meses. As colites esquerda e extensa foram as formas mais comuns de apresentação da doença ao exame endoscópico na época do diagnóstico.
- c) As recaídas foram, na maioria das vezes, leve ou moderada. Houve tendência à redução do número delas ao longo do tempo avaliado.
- d) Os medicamentos utilizados para controle da doença seguiram o padrão *step-up* e, portanto, a grande maioria dos pacientes utilizou mesalazina durante todo o período estudado. Além disso, existiu aumento significativo do uso de azatioprina ao longo do tempo.
- e) A doença permaneceu estável em 40% dos pacientes, apresentou extensão do acometimento em 12,5% dos pacientes e regrediu em 47,5% dos casos ao longo do tempo estudado.
- f) Pacientes com doenças mais extensas necessitaram do uso mais frequente de corticoide quando comparados com pacientes com RCU menos extensa.
- g) Pacientes de até 50 anos estão sob maior risco de usar imunossupressor que aqueles com idade superior a 50 anos. O uso dessa classe de medicamentos não está associado à extensão da doença.

REFERÊNCIAS

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. Nov 2011; 365(18):1713-1725.
2. Ferrari MLA, Cunha, AS. Doenças inflamatórias intestinais. *In: Pedrosa ERP, Rocha MOC, Silva DA. (Org.). Clínica médica. Os princípios da prática ambulatorial. Rio de Janeiro: Atheneu, 1993; 941-976.*
3. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Apr 2015; 12(4):205-217.
4. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009 Jan-Mar 2009; 46(1):20-25.
5. Cottone M, Scimeca D, Mocciaro F, Civitavecchia G, Perricone G, Orlando A. Clinical course of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. Jul 2008; 40 Suppl 2:S247-252.
6. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*. Aug 2013; 145(2):293-308.
7. Blumberg RS, Snapper Sb. Inflammatory bowel disease: immunologic considerations & therapeutic implications. *In: Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. (Eds.). Current diagnosis & treatment: gastroenterology, hepatology, & endoscopy. Chapter 2, 2. ed., New York, NY: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=390&Sectionid=39819231>.*
8. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes, *et al*. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. Dec 2012; 6(10):965-990.
9. Kornbluth A, Sachar DB. Gastroenterology PPCotACo. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. Mar 2010; 105(3):501-523; quiz 524.
10. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May 2014; 13(4-5):463-466.
11. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. (Eds.). Harrison's principles of internal medicine, 19. e., New York, NY. McGraw-Hill; 2015. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79747914>.*

12. Alharbi OR, Azzam NA, Almalki AS, Almadi MA, Alswat KA, Sadaf N, *et al.* Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Arabs based on the Montréal classification. *World J Gastroenterol.* Dec 2014; 20(46):17525-17531.
13. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(10):585-595.
14. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, *et al.* Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology.* May 2015; 148(5):1035-1058.e1033.
15. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* Jul 2014; 20(28):9458-9467.
16. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* Jun 2006; 55(6):749-753.
17. Selby W. The natural history of ulcerative colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol.* Mar 1997; 11(1):53-64.
18. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hovde O, Cvancarova M, *et al.* Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(4):431-440.
19. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* Dec 2012; 6(10):991-1030.
20. Lichtenstein GR. Inflammatory bowel disease. *In: Goldman L, Schafer AI.* (Eds.). *Goldman's Cecil Medicine*, 24. ed., Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011.
21. Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, Viana CFG, Onofre PHC, Monteiro RA. *et al.* Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2002 Apr-Jun 2002; 39(2):98-105.
22. Gracie DJ, Ford AC. IBS-like symptoms in patients with ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015; 8:101-109.
23. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, *et al.* Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* Oct 2010; 105(10):2218-2227.

24. Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, Straumann A, Rogler G, Schoepfer AM. Prevalence and risk factors for therapy escalation in ulcerative colitis in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. Jun 2015; 21(6):1348-1358.
25. Furfaro F, Bezzio C, Ardizzone S, Massari A, de Franchis R, Maconi G. Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions. *J Gastrointest Liver Dis*. Jun 2015; 24(2):203-213.
26. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, *et al*. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. Feb 2014; 146(2):392-400.e393.
27. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, *et al*. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. May 2011; 60(5):571-607.
28. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, *et al*. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. Mar 2014; 63(3):423-432.
29. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Marin-Jiménez I, Nos P, Sans M. Oral locally active steroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(3):183-191.
30. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf>.
31. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx#monoNumber=130733§ionID=81481653&tab=tab0>>.
32. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf>.
33. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/drugs.aspx#monoNumber=131426§ionID=81502919&tab=tab0>>.
34. Rayner CK, McCormack G, Emmanuel AV, Kamm MA. Long-term results of low-dose intravenous ciclosporin for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. Aug 2003; 18(3):303-308.
35. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. Aug 2012; 143(2):375-381.e371; quiz e313-374.
36. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989; 170:2-6; discussion 16-19.

37. da Silva BC, Lyra AC, Mendes CM, Ribeiro CP, Lisboa SR, de Souza MT, et al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. *BioMed Res Int.* 2015;2015:359130.
38. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, Silva RM, et al. Inflammatory bowel disease in an under developed region of North eastern Brazil. *World J Gastroenterol.* Jan 2015; 21(4):1197-1206
39. Cabral VL, Miszputen SJ, Catapani WR. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology.* Mar-Apr 2003; 50(50):412-5.
40. Nisihara RM1, de Carvalho WB, Utiyama SR, Amarante H, Baptista ML. Diagnostic role and clinical association of ASCA and ANCA in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* Aug 2010; 55(8):2309-15. doi: 10.1007/s10620-009-0998-7. Epub 2009 Oct 14.
41. Pagnini C, Menasci F, Festa S, Rizzatti G, Fave GD. Mucosal healing in ulcerative colitis: Between clinical evidence and market suggestion. *World J Gastrointest Pathophysiol.* May 2014; 15; 5(2): 54-62.
42. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59(5):666-89.
43. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis.* 2013;7(1):1-33.
44. Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(5):1101-21.e1-13.
45. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):746-74, 74.e1-4; quiz e12-3.
46. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(3):378-89.
47. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH, Humphrey LL, Levine J, Sweet DE, et al. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):378-86.
48. Gonçalves TC, Castro FD, Machado JF, Moreira MJ, Rosa B, Cotter J, et al. Impact of the age of diagnosis on the natural history of ulcerative colitis. 2015 Gastroenterology Department. *Rev Esp Enferm Dig. Madrid* 2015; 107(10):614-621.

49. Shi HY, Chan FK, Leung WK, Li MK, Leung CM, Sze SF, *et al.* Natural History of Elderly-onset Ulcerative Colitis: Results from a Territory-wide Inflammatory Bowel Disease Registry. J Crohns Colitis. Feb 2016; 10(2):176-85. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv194. Epub 2015 Oct 28.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A – Protocolo de pesquisa

Instituto Alfa de Gastroenterologia - Hospital das Clínicas/UFMG
Ambulatório de Intestino
Protocolo Pesquisa
Avaliação do perfil evolutivo da retocolite ulcerativa em centro de referência brasileiro para doenças intestinais, no período de 20 anos.

Parte 1: Dados demográficos

Número do paciente: _____ Data: ____/____/____

Nome: _____ Prontuário: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

Sexo: _____ DN: _____ idade: _____

Naturalidade: _____ Raça: _____

Escolaridade: 0 _____ 1 a 4 anos _____ 5 a 8 anos _____ 9 a 11 anos _____ graduação incompleta _____ graduação completa _____ pós-graduação _____

Profissão: _____ Aposentado por invalidez (data): _____

Peso: _____ Altura: _____

Tabagismo (S/N): _____ Data do início _____ Data do término _____

Parte 2: Dados referentes ao diagnóstico de RCU

Data do diagnóstico: _____ Idade ao diagnóstico: _____

Idade de início dos sintomas: _____

Manifestações clínicas: diarreia (S/N) _____, hematoquezia (S/N) _____,

muco (S/N) _____, tenesmo (S/N) _____, urgência fecal (S/N) _____,

dor abdominal (S/N) _____, perda de peso (S/N) _____, febre (S/N) _____

Manifestações extraintestinais (S/N): _____ Quais: _____

Achados laboratoriais: VHS _____, PCR _____, Hb _____, Htc: _____,

Leuco (seg): _____ Plaqueta: _____ pANCA _____

Cirurgias: (S/N): _____

1^a _____ Intervenção: _____/____/____:

2^a _____ Intervenção: _____/____/____:

Outras: _____

Parte 3: Avaliação periódica da extensão e gravidade da doença segundo a classificação de Montreal (S/E) (colocar a data da avaliação)

Colonoscopia	Aspecto endoscópico	Extensão da doença
Diagnóstico		
3 anos		
5 anos		
10 anos		
15 anos		
20 anos		

Parte 4: Classificação quanto às recaídas

1º. Ano

Nº. de recaídas: _____

1ª. Recaída:

Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

2ª. Recaída:

Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

3ª. Recaída:

Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

Outras recaídas: _____

3º. Ano
Nº. de recaídas: _____
1ª. Recaída:
Síntomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

2ª. Recaída:
Síntomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

3ª. Recaída:
Síntomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

Outras recaídas: _____

5º. Ano
Nº. de recaídas: _____
1ª. Recaída:
Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO ()/ COLONO ()

2ª. Recaída:
Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO ()/ COLONO ()

3ª. Recaída:
Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO ()/ COLONO ()

Outras recaídas: _____

10º. Ano
No. de recaídas: _____
1ª. Recaída:
Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

2ª. Recaída:
Síntomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

3ª. Recaída:
Síntomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

Outras recaídas: _____

15º. Ano
No. de recaídas: _____
1ª. Recaída:
Síntomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

2ª. Recaída:
Síntomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

3ª. Recaída:

Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

Outras

recaídas:

20º. Ano

No. de recaídas: _____

1ª. Recaída:

Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

2ª. Recaída:

Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

3ª. Recaída:

Sintomas:

Aspecto endoscópico: RETO () / COLONO ()

Outras recaídas:

Parte 5: Terapêutica utilizada no curso da doença

Ano 0

Medicamento:

Aminossalicilato (S/N): _____

Sulfasalazina: _____/Mesalazina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Corticoide(S/N): _____:

Prednisona: _____/Hidrocortisona: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Corticodependência (S/N): ____

Corticorresistência (S/N): ____

Imunossupressor (S/N): _____:

Azatioprina: _____ 6-Mercaptopurina: _____ Metotrexate: _____

Ciclosporina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Terapia biológica - infliximabe (S/N): _____:

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Ano 3

Medicamento:

Aminossalicilato (S/N): _____

Sulfasalazina: ____/____/____ / Mesalazina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Corticoide (S/N): _____:

Prednisona: ____/____/____ / Hidrocortisona: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Corticodependência (S/N): ____

Corticorresistência (S/N): ____

Imunossupressor (S/N): _____:

Azatioprina: ____ 6-Mercaptopurina: ____ Metotrexate: _____

Ciclosporina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Terapia biológica - infliximabe (S/N): _____:

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Ano 5

Medicamento:

Aminossalicilato (S/N): _____

Sulfasalazina: ____/____/____/____/____ Mesalazina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Corticoide (S/N): _____:

Prednisona: ____/____/____/____/____ Hidrocortisona: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Corticodependência (S/N): ____

Corticorresistência (S/N): ____

Imunossupressor (S/N): _____:

Azatioprina: ____ 6-Mercaptopurina: ____ Metotrexate: _____

Ciclosporina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Terapia biológica - infliximabe (S/N): _____:

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Ano 10

Medicamento:

Aminossalicilato (S/N): _____

Sulfasalazina: ____/Mesalazina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Corticoide (S/N): _____:

Prednisona: ____/Hidrocortisona: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Corticodependência (S/N): ____

Corticorresistência (S/N): ____

Imunossupressor (S/N): _____:

Azatioprona: ____ 6-Mercaptopurina: ____ Metotrexate: _____

Ciclosporina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Terapia biológica - infliximabe (S/N): _____:

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Ano 15

Medicamento:

Aminossalicilato (S/N): _____

Sulfasalazina: _____/Mesalazina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Corticoide (S/N): _____:

Prednisona: _____/Hidrocortisona: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Corticodependência (S/N): ____

Corticorresistência (S/N): ____

Imunossupressor (S/N): _____:

Azatioprina: _____6-Mercaptopurina: _____Metotrexate: _____

Ciclosporina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Terapia biológica - infliximabe (S/N): _____:

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito colateral:

Ano 20

Medicamento:

Aminossalicilato (S/N): _____

Sulfasalazina: _____/Mesalazina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Corticoide (S/N): _____:

Prednisona: _____/Hidro cortisona: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Corticodependência (S/N): ____

Corticorresistência (S/N): ____

Imunossupressor (S/N): _____:

Azatioprina: _____ 6-Mercaptopurina: _____ Metotrexate: _____

Ciclosporina: _____

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Terapia biológica - infliximabe (S/N): _____:

Data de início: ____/____/____

Data do término: ____/____/____

Dose: _____

Efeito

colateral:

Parte 6: Terapêutica cirúrgica

Ano 0 (S/N): ____ data: _____ indicação :

morbidade: _____

Ano 3 (S/N): ____ data: _____ indicação: _____
 morbidade: _____

Ano 5 (S/N): ____ data: _____ indicação: _____
 morbidade: _____

Ano 10 (S/N): ____ data: _____ indicação: _____
 morbidade: _____

Ano 15 (S/N): ____ data: _____ indicação: _____
 morbidade: _____

Ano 20 (S/N): ____ data: _____ indicação: _____
 morbidade: _____

Parte 7: Internações hospitalares

Ano 0 (S/N): ____ Quantas: ____ data: _____ indicação: _____
 conduta: _____

Ano 3(S/N): ____ Quantas: ____ data: _____ indicação: _____
 conduta: _____

Ano 5(S/N): ____ Quantas: ____ data: _____ indicação: _____
 conduta: _____

Ano 10 (S/N): ____ Quantas: ____ data: _____ indicação: _____
 conduta: _____

Ano 15 S/N): ____ Quantas: ____ data: _____ indicação: _____
 conduta: _____

Ano 20 (S/N): ____ Quantas: ____ data: _____ indicação: _____
 conduta: _____

Parte 8: Câncer colorretal

Indicação de rastreamento (S/N): _____

Datas das colonoscopias: _____

Desenvolvimento de displasia ou câncer (S/N): _____ data: _____

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

AVALIAÇÃO DO PERFIL EVOLUTIVO DA RETOCOLITE ULCERATIVA EM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO PARA DOENÇAS INTESTINAIS, NO PERÍODO DE 20 ANOS.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você, _____, paciente do Ambulatório de Intestino do Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas – UFMG, foi selecionado e está sendo convidado para participar do projeto de pesquisa “Avaliação do perfil evolutivo da retocolite ulcerativa em centro de referência brasileiro para doenças intestinais, no período de 20 anos”. Antes de aceitar, você tem o direito de saber como será sua participação. O objetivo desta pesquisa é conhecer melhor o comportamento evolutivo da Retocolite Ulcerativa.

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 a interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

Sua participação é voluntária e gratuita. Ela consistirá em permitir que informações sobre a sua doença, obtidas por meio de revisão do prontuário e, caso necessário, por meio de entrevista - sem que esta atrapalhe o seu atendimento médico - sejam utilizadas na pesquisa. Essas informações são sexo, idade em que a doença 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 qualquer 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 pesquisadores, médicos 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. 6.627, 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, depois de 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 PESQUISADOR: _____

ASSINATURA DO PESQUISADOR:

DATA ___/___/_____

Identificação dos pesquisadores:

Prof^a. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Prof. Aloísio Sales da Cunha

Médico: Ricardo Pereira Mendes

ANEXO A – Aprovação pelo COEP

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

Projeto: CAAE – 18920413.5.0000.5149

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

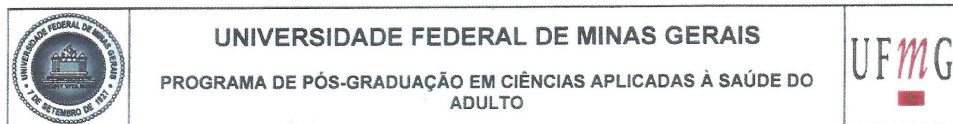
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 02 de dezembro de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação do perfil evolutivo da retocolite ulcerativa em centro de referência brasileiro para doenças intestinais, no período de 20 anos" 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.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B – Ata da Defesa da Dissertação



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO RICARDO PEREIRA MENDES

Realizou-se, no dia 16 de dezembro de 2016, às 14:00 horas, Auditório do Instituto Alfa de Gastroenterologia, 2º andar do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **AValiação DO PERFIL EVOLUTIVO DA RETOCOLITE ULCERATIVA EM AMBULATORIO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO PARA DOENÇAS INTESTINAIS, NO PERÍODO DE 20 ANOS**, apresentada por **RICARDO PEREIRA MENDES**, número de registro 2013708437, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari - Orientadora (UFMG), Prof. Aloísio Sales da Cunha (UFMG), Profa. Magda Maria Profeta da Luz (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 16 de dezembro de 2016.


 Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari (Doutor)


 Prof. Aloísio Sales da Cunha (Doutor)


 Profa. Magda Maria Profeta da Luz (Doutor)

Salvo
 20.12.2016
 CONFERE COM ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação
 Departamento de Medicina - UFMG

Salvo
 20.12.2016
 Centro de Pós Graduação
 Faculdade de Medicina-UFMG
 Av. Prof. Alfredo Balena, 190- 5º Andar
 CEP 30130-100-Funcionários -UFMG

ANEXO C – Folha de Aprovação da Dissertação

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

**AVALIAÇÃO DO PERFIL EVOLUTIVO DA RETOCOLITE ULCERATIVA EM
AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO PARA DOENÇAS INTESTINAIS,
NO PERÍODO DE 20 ANOS**

RICARDO PEREIRA MENDES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS AO APARELHO DIGESTIVO.

Aprovada em 16 de dezembro de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari - Orientadora
UFMG


Prof. Aloísio Salés da Cunha
UFMG


Profa. Magda Maria Profeta da Luz
UFMG

Belo Horizonte, 16 de dezembro de 2016.