



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA

CÉSAR AL-ALAM ELIAS

**PREDITORES DE CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA NA RETOCOLITE
ULCERATIVA: UM ESTUDO DE COORTE**

Porto Alegre

2015

César Al-Alam Elias

**PREDITORES DE CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA NA RETOCOLITE
ULCERATIVA: UM ESTUDO DE COORTE**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de mestre, pelo Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Carlos Fernando de Magalhães Francesconi

Colaboradores: Cristina Flores, Laura Renata de Bona e André Vilaverde

Porto Alegre

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

DEDICATÓRIA

À Deus, que demonstrou Sua presença a todo instante e me permitiu ser feliz nessa jornada;

À minha querida esposa Cinira, com seu amor compreensivo e incentivador, meu suporte
nessa caminhada e principal corresponsável por esse fruto;

À minha filha Júlia, que na sua chegada me fez repensar o significado da vida e dar valor ao
essencial;

Aos meus pais, Moacir e Regina, eternos professores e exemplos da importância de colocar
amor no que se faz;

Aos meus irmãos Cláudia e Sandro, e suas famílias, que me fazem perceber que o dia pode ter
mais de 24 horas e que desafios surgem para serem superados.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Carlos Francesconi, pelo incentivo e suporte;

À Dra. Cristina Flores, pelo apoio científico e por me ensinar a dedicação e o amor pelas doenças inflamatórias intestinais;

À Laura e ao André pela grande ajuda e dedicação;

À banca examinadora pela disponibilidade e auxílio.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Incidência da RCU no mundo por 100.000 habitantes	11
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela A – Subscore endoscópico de Mayo	16
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA	Aminossalicilato
AZA	Azatioprina
CE	Corticoesteroide ou corticoide
CM	Cicatrização da Mucosa
DII	Doença inflamatória intestinal
DP	Desvio padrão
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC	Intervalo de Confiança
IFX	Infliximab
MEI	Manifestações extraintestinais
MMX	Sistema de Matriz Múltipla (<i>Multi Matrix System</i>)
OR	Razão de Chance (<i>Odds Ratio</i>)
RCU	Retocolite ulcerativa
RR	Risco relativo
SASP	Sulfassalazina
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO À RETOCOLITE ULCERATIVA E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
1.1. DEFINIÇÃO	10
1.2. EPIDEMIOLOGIA	10
1.3. ETIOPATOGENIA	11
1.3.1. Fatores Genéticos	11
1.3.2. Fatores Ambientais	12
1.3.3. Fatores Imunológicos	12
1.4. ASPECTOS CLÍNCOS E HISTÓRIA NATURAL	13
1.5. DIAGNÓSTICO	13
1.5.1. Característica Endoscópica	13
1.6. TRATAMENTO	15
1.7. CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA	16
1.8. BIBLIOGRAFIA	18
2. JUSTIFICATIVA	21
2.2. Perguntas de pesquisa	21
2.3. Hipótese	22
3. OBJETIVOS	22
3.2. Objetivo geral	22
3.3. Objetivos Específicos	22
4. ARTIGO EM PORTUGUÊS	23
5. ARTIGO EM INGLÊS	42
6. CONCLUSÃO	60
7. ANEXOs	61
7.1. ANEXO A	61
7.2. ANEXO B	62

RESUMO

Introdução e objetivos: A cicatrização da mucosa tornou-se alvo terapêutico da Retocolite Ulcerativa pela associação com melhor prognóstico, menor risco de colectomia e câncer de cólon. Há escassez de dados sobre sua incidência e fatores a ela associados, sobretudo fora de ensaios clínicos. O objetivo deste estudo é verificar a incidência de cicatrização em pacientes com retocolite e verificar os fatores capazes de predizer a maior ou menor probabilidade de cicatrização.

Métodos: Foi realizado estudo de coorte histórico e contemporâneo, com pacientes com RCU, maiores de 16 anos, acompanhados ambulatorialmente, no período de janeiro de 2013 à setembro de 2014. Cicatrização da mucosa foi considerada como Subscore Endoscópico de Mayo \leq 1 em colonoscopia de controle, desde que realizada no mínimo após 6 meses de tratamento. Fatores associados à cicatrização da mucosa foram identificados através de regressão logística.

Resultados: Foram incluídos 160 pacientes (média de idade $47,6 \pm 14,1$; mulheres 56,3%). A análise multivariada demonstrou maior probabilidade de cicatrização naqueles com apendicentomia prévia (RR=1,51 [1,24 – 1,84]) e menor com uso de corticoide ao longo do tratamento (RR=0,79 [0,63 – 0,98]). Houve ainda uma tendência de mais cicatrização naqueles com retite (RR= 1,29 [0,98 – 1,71]). Cicatrização da mucosa foi identificada em 65,6%, sendo que 43,3% apenas em terapia com aminossalicilatos.

Conclusão: Dois em cada três pacientes com retocolite atingem a cicatrização da mucosa quando avaliados em estudo de vida real, demonstrando ser factível a busca desse alvo terapêutico. Há maior probabilidade de cicatrizar nos pacientes com história de apendicectomia e uma tendência maior naqueles com retite. Aqueles que necessitaram uso de corticoide apresentam menor probabilidade de cicatrização.

1. INTRODUÇÃO À RETOCOLITE ULCERATIVA E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. DEFINIÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença crônica caracterizada por inflamação contínua e difusa da mucosa, acometimento do reto e de uma extensão variada do cólon, havendo curso recorrente com períodos de remissão e recidivas. Juntamente com a doença de Crohn e a Colite indeterminada formam um grupo de doenças chamado de “doenças inflamatórias intestinais” (DII) (2).

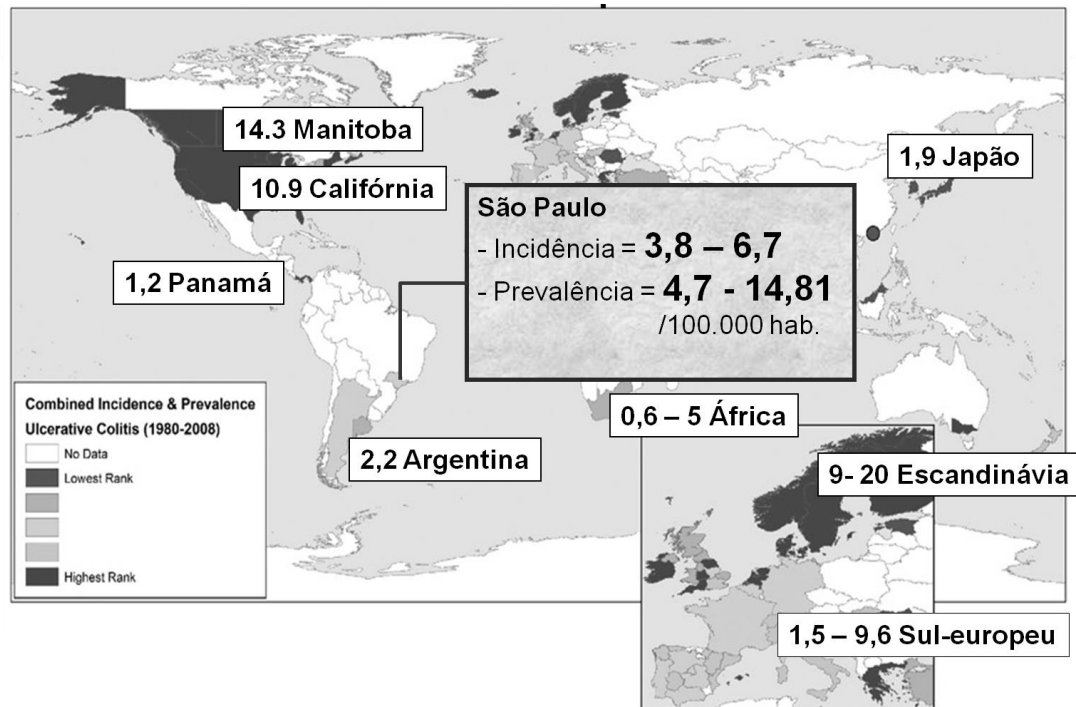
1.2 EPIDEMIOLOGIA

A sua incidência e prevalência variam conforme as regiões estudadas (Figura 1). Nos Estados Unidos atinge aproximadamente 500.000 indivíduos com incidência de 8-12 por 100.000 habitantes ao ano (3). A prevalência é menor em países em desenvolvimento. Na Ásia, por exemplo, a prevalência varia de 5,4 a 63,6 por 100.000 habitantes, enquanto na América do Norte varia de 37,2 a 238 por 100.000 habitantes (4, 5). Há dados que indicam a presença de um gradiente geográfico na Europa e nos Estados Unidos, com menor prevalência nas localidades do norte quando comparadas com as mais ao sul (6, 7).

No Brasil não há registro de incidência nacional. Os estudos epidemiológicos existentes são poucos e restritos apenas a regiões específicas (8-10). Uma estimativa é sugerida em estudo populacional no estado de São Paulo, no sudeste brasileiro, o qual identificou incidência de 3,8 a 6,7 por 100.000 habitantes/ano nas duas últimas décadas (11). Outros exemplos de locais com baixa incidência na América Latina podem ser citados, como Uruguai e Porto Rico, com 2,5 e 3,2 por 100.000 habitantes, respectivamente (12, 13).

A RCU pode ocorrer em qualquer idade, embora diagnóstico inicial antes dos 5 e após os 75 anos sejam incomuns. O pico de incidência ocorre entre 15 - 30 anos e um segundo menor, entre os 50 e 70 anos (14). A maioria dos estudos evidencia discreto predomínio no sexo masculino (1), embora alguns estudos recentes tenham demonstrado o contrário (15, 16).

Figura 1 - Incidência da RCU no mundo por 100.000 habitantes



Adaptado de Loftus *et al* (1)

1.3 ETIOPATOGENIA

A etiologia é desconhecida e provavelmente multifatorial. O mecanismo chave é a desregulação da resposta imune à microbiota intestinal em pessoas geneticamente suscetíveis (17). As evidências atuais sugerem uma interação complexa entre três elementos: suscetibilidade genética, sistema imunológico e fatores ambientais (14, 18).

1.3.1 Fatores Genéticos

A história familiar de DII é um dos mais importantes fatores de risco independentes para o desenvolvimento da doença. Estima-se cerca de 10 % dos pacientes apresentem algum familiar em primeiro grau com doença inflamatória (4, 18). Além disso, estudos em gêmeos também evidenciaram risco elevado no desenvolvimento da doença, entre 6 - 13%, corroborando a favor do componente genético (14). Embora a história familiar seja fator de risco para a doença, ela não afeta o curso da doença e o seu prognóstico (4, 19).

1.3.2 Fatores Ambientais

Evidências indicam que a microbiota está diretamente envolvida na patogênese das DII (14, 18, 20). São quatro os principais mecanismos: [1] os microrganismos podem induzir inflamação intestinal ocasionando produção de citocinas pró-inflamatórias ou enterotoxinas; [2] a quebra no equilíbrio entre bactérias protetoras e patogênicas (disbiose) pode induzir a doença; [3] defeito genético na eliminação das bactérias do hospedeiro e diminuição na barreira funcional da mucosa podem gerar hiper-responsividade às bactérias, aumentando a exposição das células epiteliais às citocinas e [4] defeito genético na imunomodulação que pode ocasionar resposta imune exacerbada, mesmo às bactérias comensais (18).

Outros fatores ambientais também têm papel como risco da doença ou como efeito protetor. O tabagismo é o mais consistente, como evidenciado em uma metanálise de 2006 que identificou que o uso de tabaco é protetor para RCU comparado com não fumantes [(Odds Ratio(OR)= 0,58 CI:0,45-0,75] (21). Pacientes tabagistas tendem a apresentar doença mais leve e a atividade da doença está aumentada naqueles que cessaram o tabagismo (22, 23).

Apendicectomia prévia também representa um fator protetor para o desenvolvimento de RCU (1, 24) e reduz o risco de colectomia em 60% (25). O efeito parece ser mais evidente quando a cirurgia foi realizada durante a juventude (26).

Pode-se citar ainda como fatores de risco ambientais: episódios prévios de infecção gastrointestinal (14, 27), uso de anticoncepcional oral ou de anti-inflamatórios e aleitamento materno por menos de 3 meses (14).

1.3.3 Fatores Imunológicos

O estado fisiológico do intestino caracteriza-se por uma constante inflamação de pequeno grau, em resposta aos estímulos ambientais, advindos da própria microbiota e de antígenos da dieta. Falhas na regulação desse sistema imune resultam em inflamação crônica e descontrolada evidenciada na RCU (18). Nesta doença há ativação tanto da resposta imune inata (macrófagos e neutrófilos), quanto adquirida (Células T e B) e há perda da tolerância frente à microbiota comensal (20).

1.4 ASPECTOS CLÍNICOS E HISTÓRIA NATURAL

O sintoma principal da RCU é a diarreia com sangue (28). Cerca de 90% dos pacientes apresentam hematoquezia na apresentação (2). Sintomas associados como dor abdominal em cólica, tenesmo, urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes podem acompanhar o quadro. Os casos mais graves são acompanhados de sintomas sistêmicos como febre, anemia e emagrecimento. Os sintomas tendem a variar conforme extensão da doença, evidenciando-se manifestações locais nos paciente com proctite, enquanto paciente com colite extensa apresentam usualmente febre, emagrecimento, perda sanguínea significativa e dor abdominal. Em até 10% dos casos a apresentação ocorre com manifestações extraintestinais (MEI) (2, 29).

O início do quadro geralmente é lento e insidioso, levando de semanas a meses até a procura por atendimento médico (2). O tempo médio entre início dos sintomas e diagnóstico é variável, em torno de 2 a 13 meses (18, 30, 31). O curso da RCU pode ser intermitente, com recidivas frequente ou apresentar quadros graves de exacerbação (em até 15%) (2, 29) e apresenta índices de colectomia, de urgência ou eletivas, nos 10 primeiros anos da doença de 9,8 - 10,4% (32).

Manifestações extraintestinais ocorrem entre 10 a 35% dos pacientes e podem apresentar comprometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológicas, hematológicas e influenciar no metabolismo ósseo (33, 34). Elas podem ou não estar relacionadas à atividade inflamatória intestinal e em alguns casos apresentam sintomas mais severos do que os intestinais (34). Aqueles com diagnóstico de colangite esclerosante primária e RCU apresentam comportamento diferente dos demais, com maior risco de câncer colorretal e doença mais extensa (35).

1.5 DIAGNÓSTICO

Inexiste um teste único com acurácia suficiente para o diagnóstico, portanto, o mesmo baseia-se na combinação de apresentação clínica (descrita anteriormente), achados endoscópicos e histopatológicos.

1.5.1 Característica Endoscópica

O achado colonoscópico mais típico é o comprometimento da mucosa desde a margem anal, estendendo-se proximalmente de uma forma contínua e simétrica, com clara demarcação entre mucosa inflamada e normal (2). Inicialmente a mucosa apresenta-se com diminuição ou perda da trama vascular submucosa com eritema e edema. Com a progressão da doença a mucosa torna-se granular, friável, recoberta por exsudato mucopurulento e, nos casos mais severos, visualizam-se úlceras. Pacientes com RCU de longa duração podem apresentar perda das haustrações, pseudopólipos inflamatórios e encurtamento do cólon (18). Há ainda descrição de comprometimento periapendicular em alguns pacientes com doença distal. Esse achado não parece influenciar no índice de remissão, recidivas ou progressão proximal (36, 37). Apesar de acometer predominantemente o cólon, é possível identificar alterações inflamatórias, endoscópicas e histológicas, no íleo distal em alguns pacientes com RCU, o que é chamado de ileíte por refluxo (“*backwash ileitis*”). Ela é descrita em até 20% dos pacientes com pancolite e pode estar relacionada a uma doença mais refratária (2).

A colonoscopia permite classificar a doença conforme extensão macroscópica de comprometimento, conforme classificação de Montreal: a) Proctite (ou retite), com acometimento apenas o reto; b) Colite Esquerda, que acomete o cólon distalmente à flexura esplênica e c) Pancolite (colite extensiva), nos casos em que há envolvimento proximal à flexura esplênica (38, 39). Essa classificação justifica-se por permitir diferenciar a estratégia terapêutica com medicações orais ou tópicas, prognosticar o risco de colectomia e câncer colorretal (38) e guiar a frequência das colonoscopias no rastreamento de neoplasia (2).

Existem evidências de que a extensão da doença na apresentação clínica, assim como ocorre com a incidência, pode variar entre as diferentes regiões e etnias. Como exemplo, podem-se citar as variações significativas na extensão (conforme classificação de Montreal), com achado de retite variando de 30 a 60% entre diferentes coortes do mundo (40). De um modo geral há predomínio de comprometimento mais distal, com menor achado de pancolite (14). No Brasil, estudo na região sudeste identificou 26% dos casos com Retite o mesmo percentual de colite extensa (41).

A extensão da doença pode se modificar durante o curso da RCU e a sua progressão acarretar mudanças no tratamento e prognóstico. Esta progressão varia conforme regiões estudadas e há dificuldade em comparar diferentes estudos devido a classificações endoscópicas distintas. Essa progressão pode ocorrer em 14 a 54% dos pacientes após 10 anos de diagnóstico (38, 42, 43).

1.5.2 Histologia

A avaliação histológica é importante no diagnóstico da RCU e baseia-se no achado de distorção arquitetural difusa de criptas, infiltrado inflamatório transmucoso com plasmocitose basal, eventualmente associado a componente de atividade evidenciado por criptites e abscessos crípticos. Depleção de mucina é menos específica, mas auxilia no diagnóstico (44). Mesmo na presença de achados típicos, a histologia deve ser avaliada em conjunto com os demais aspectos com vistas ao diagnóstico correto. Cabe salientar que o grau de inflamação nem sempre se correlaciona com a atividade clínica da doença (18). Existe um percentual significativo de pacientes que persistem com indícios de inflamação na histologia apesar de remissão clínica e não há ainda consenso na definição de cicatrização histológica da mucosa (45-47).

1.6 TRATAMENTO

O tratamento medicamentoso baseia-se principalmente no uso de Aminossalicilatos [Mesalazina (5-ASA) e sulfassalazina (SASP)], corticoide, imunomoduladores [Azatioprina (AZA) e 6-Mercaptopurina], inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e terapia biológica [Infliximab (IFX) e adalimumab]. A opção terapêutica baseia-se no grau de atividade da doença e na extensão do envolvimento (14). A primeira escolha para os casos leves a moderados são os aminossalicilatos, reservando-se o uso de imunossuppressores e biológico aos casos não responsivos a eles, na situação de corticodependência ou corticorresistência, ou com apresentação clínica severa (14, 28, 29). Cabe salientar que, até o fim do presente estudo, o único agente biológico liberado para o uso no Brasil em RCU era o Infliximab, embora não estivesse incluído no protocolo do sistema único de saúde (48).

O uso do corticoide está indicado na falha ao aminossalicilato e em episódio de recidiva, além do uso endovenoso nas apresentações mais graves como nos casos de colite fulminante (14, 29). A necessidade do uso do corticoide é um fator de gravidade, assim como dependência e resistência a eles. Estudo americano com 1035 novos diagnóstico de RCU demonstrou que o uso precoce do corticoide é preditor de mal prognóstico, com maior risco

de colectomia e corticodependência (49). Recente metanálise de coortes corrobora esse achado (50).

O tratamento cirúrgico da RCU refere-se à realização de colectomia. Suas principais indicações são a doença refratária ao tratamento medicamentoso, colite fulminante, perfuração intestinal, estenoses, displasia ou carcinoma colorretal (28, 29). Estima-se que em torno de 20 -30% dos pacientes necessitarão de colectomia ao longo da vida (14). Apesar da retirada do cólon, o tratamento com colectomia não cura a doença, pois os pacientes submetidos à colectomia subtotal permanecerão com doença no coto retal, enquanto daqueles que realizaram ressecção total do cólon com confecção de bolsa ileal, até 30% poderão desenvolver inflamação da bolsa, chamada de bolsite (“*pouchitis*”) (29).

O objetivo do tratamento da RCU é induzir e manter remissão clínica para melhorar a qualidade de vida, reduzir o uso crônico de corticoide, prevenir a internação e a necessidade de colectomia, além de minimizar o risco de câncer (51). Recentemente a literatura médica incluiu a cicatrização da mucosa (CM) como um objetivo terapêutico a ser alcançado, uma vez que confirma a eficácia do tratamento e é fator prognóstico para desfechos em longo prazo, como colectomia e o curso clínico da doença (14, 52, 53).

1.7 CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA

A definição de cicatrização da mucosa ainda não foi totalmente estabelecida e esbarra na complexidade da avaliação endoscópica, variação entre os examinadores e diverge em alguns estudos (45, 54). O conceito mais aceito é a ausência de erosões ou úlceras (54). Várias classificações endoscópicas existem, mas a mais utilizada nos grandes ensaios clínico para o desenvolvimento de novos fármacos e na prática médica é o Subescore Endoscópico da Mayo Clinic (Tabela A). Considera-se a mucosa cicatrizada quando ela se apresenta normal (em remissão) ou com achado de eritema e friabilidade leve (descritas como subescore endoscópico de Mayo 0 ou 1, respectivamente) (46, 54).

Tabela A – Subescore endoscópico de Mayo

0	Normal ou doença inativa
1	Doença leve: eritema, redução da trama vascular, friabilidade leve
2	Doença moderada: eritema marcado, ausência de trama vascular, friabilidade e erosões
3	Doença severa: sangramento espontâneo,

ulcerações

Adaptado de Dignass *et al*, 2012 (2)

Os principais benefícios em atingir a cicatrização da mucosa são: redução da necessidade do uso de corticoide (55), redução na taxa de internações (56), remissão clínica sustentada (52), redução na incidência de colectomia (32, 52, 55, 56) e redução no risco de câncer de cólon (57).

Sabe-se que existe variação na taxa de cicatrização para os diferentes tratamentos medicamentosos. Com o uso de mesalazina a cicatrização da mucosa varia entre 37 e 50%, conforme recente meta-análise (58). Outros estudos apresentaram índices de cicatrização bem superiores com esta droga, chegando a 80% em ensaios clínicos mais recentes (59). Em relação à azatioprina, normalmente indicada em casos de falha aos aminossalicilatos, estima-se uma cicatrização em torno de 50%, embora esse percentual possa ser menor em alguns estudos (56, 60). Já no tratamento com terapia biológica (IFX e adalimumab), normalmente incluindo casos mais graves e refratários, se observou índices de cicatrização variando de 37 a 60% (45).

Na última década, ensaios clínicos randomizados com terapia biológica e aminossalicilatos têm incluído como desfecho secundário a avaliação da CM. Limitações na interpretação desses resultados são apontadas, pois existe variação quanto à definição de CM e critérios de inclusão (45). Sabe-se ainda que resultados advindos de ensaios clínicos nem sempre são transponíveis para vida real em virtude dos estritos critérios de inclusão (45). Estudo em centro de referência em DII americano identificou que apenas 31% dos pacientes em acompanhamento preencheriam critérios para inclusão nos ensaios (61).

Poucos estudos avaliaram fatores preditores de cicatrização na prática médica. Pode-se citar a coorte norueguesa de Froslie *et al* (55), publicado em 2007 e realizado antes da utilização dos biológicos, que identificou cicatrização da mucosa alcançada em 50% dos pacientes no primeiro ano. Houve mais CM nos indivíduos com maior escolaridade e maior extensão da doença. Estudo retrospectivo chinês mais recente de Shi *et al* (62) avaliou fatores preditores para cicatrização da mucosa em paciente em remissão clínica e encontrou maior probabilidade de cicatrizar nos pacientes com remissão clínica maior de 3 anos, inflamação mucosa leve a moderada e uso de prévio de imunossupressor.

Inexistem estudos que comparem a abordagem tradicional com a guiada pela CM. (45) Apesar das evidências sobre sua importância como fator prognóstico, a busca dela em todos

os pacientes na prática clínica pode culminar no uso excessivo de terapia imunossupressora e biológica, resultando em maiores efeitos colaterais. Portanto, o melhor conhecimento dos fatores a ela associados possibilitaria individualizar ainda mais o manejo dos pacientes com RCU.

1.8 BIBLIOGRAFIA

1. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
2. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965-90.
3. Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis*. 2010;11(5):266-76.
4. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9458-67.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
6. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-7.
7. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. 1991;100(1):143-9.
8. Souza MM, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE. The Epidemiological Profile of Patients with Inflammatory Bowel Disease in the State of Mato Grosso. *Revista Brasileira de Proctologia*. 2008. p. 324-8.
9. Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, Viana CF, Onofre PH, 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;39(2):98-105.
10. Kleinubing-júnior H, Pinho M, Ferreira LC, Merki A. Outpatients profile with inflammatory bowel disease. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2011;24(3):200-3.
11. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20-5.
12. Buenavida G, Casañas A, Vázquez C, De Souza M, Martínez L, Gardil I, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in five geographical areas of Uruguay in the biennial 2007-2008. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011;41(4):281-7.
13. Appleyard CB, Hernández G, Rios-Bedoya CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):106-11.
14. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
15. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.S. military health care population. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1421-7.

16. Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, Lago P, Echarri A, Cotter J, et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(7):1227-38.
17. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):290-8.
18. Osterman M, Lichtenstein G. Ulcerative colitis *in*: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 9th ed 2010.
19. Halme L, Turunen U, Heliö T, Paavola P, Walle T, Miettinen A, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(6):692-8.
20. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(7):390-407.
21. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71.
22. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2113-6.
23. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(3):481-96.
24. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):171-6.
25. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP. Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut*. 2002;51(6):803-7.
26. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):277-86.
27. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(3):781-6.
28. 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*. 2011;60(5):571-607.
29. 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*. 2012;6(10):991-1030.
30. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423-32.
31. Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Inflammatory bowel disease: Experience of two Chilean centers *Rev Med Chile* 2005. p. 1295-304.
32. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie 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):431-40.
33. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2:S253-9.
34. Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, De Nitto D, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(46):17463-7.

35. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(1):48-54.
36. Byeon JS, Yang SK, Myung SJ, Pyo SI, Park HJ, Kim YM, et al. Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(4):366-71.
37. Ladefoged K, Munck LK, Jorgensen F, Engel P. Skip inflammation of the appendiceal orifice: a prospective endoscopic study. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(10):1192-6.
38. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5A-36A.
39. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
40. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):573-83.
41. Kleinubing-júnior H, Pinho M, Ferreira LC, Merki A. Outpatients profile with inflammatory bowel disease. 2011;24(3):200-3.
42. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P, et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol.* 2000;95(2):469-73.
43. Park SH, Kim YM, Yang SK, Kim SH, Byeon JS, Myung SJ, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(3):278-83.
44. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):827-51.
45. Pagnini C, Menasci F, Festa S, Rizzatti G, Delle Fave G. "Mucosal healing" in ulcerative colitis: Between clinical evidence and market suggestion. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(2):54-62.
46. Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, Feagan BG, Sands BE, Colombel JF. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology.* 2015;148(1):37-51.e1.
47. Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, Gifford A, Lawlor GO, Falchuk KR, et al. Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):991-6.
48. Sander GB, Picon P, Amaral KM, Francesconi CFM. Portaria SAS/MS nº 861: Ministério da Saúde; 2002. p. 557 - 76.
49. Khan NH, Almukhtar RM, Cole EB, Abbas AM. Early corticosteroids requirement after the diagnosis of ulcerative colitis diagnosis can predict a more severe long-term course of the disease - a nationwide study of 1035 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(4):374-81.
50. Dias CC, Rodrigues PP, Costa-Pereira AD, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis.* 2014.
51. Kornbluth A, Sachar DB, Gastroenterology PPCotACo. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):501-23; quiz 24.

52. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194-201.
53. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.
54. Walsh A, Palmer R, Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014;24(3):367-78.
55. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-22.
56. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(1):47-53.
57. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53(12):1813-6.
58. Römken TE, Kampschreur MT, Drenth JP, van Oijen MG, de Jong DJ. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2190-8.
59. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut*. 2012;61(11):1619-35.
60. 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*. 2014;146(2):392-400.e3.
61. Ha C, Ullman TA, Siegel CA, Kornbluth A. Patients enrolled in randomized controlled trials do not represent the inflammatory bowel disease patient population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):1002-7; quiz e78.
62. Shi HY, Chan FK, Tsang SW, Hui YT, Sze SF, Ching JY, et al. Factors Associated with Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis in Clinical Remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015.

2 JUSTIFICATIVA

Faz-se necessário o conhecimento dos fatores preditores de cicatrização da mucosa e de sua incidência com as medicações atuais para melhor manejo dos pacientes. Além disso, o perfil clínico e endoscópico dos pacientes com RCU é desconhecido em nossa região e são escassos os dados em nosso país.

2.2 Perguntas de pesquisa

Qual a incidência de CM nos pacientes com RCU e quais fatores estão a ela associados?

2.3 Hipótese

A cicatrização da mucosa ocorre em cerca de metade dos pacientes e existem fatores a ela associados.

3 OBJETIVOS

3.2 OBJETIVO GERAL

Identificar os fatores associados à cicatrização da mucosa nos paciente em acompanhamento ambulatorial no Hospital de Clínica de Porto Alegre (HCPA) e sua incidência.

3.3 Objetivos Específicos

- a) Descrever as características clínico-demográficas, evolutivas e terapêuticas dos pacientes portadores de RCU, atendidos no ambulatório de DII do HCPA.
- b) Descrever a gravidade da apresentação e evolução clínica considerando uso de corticoide no diagnóstico e durante o tratamento, dependência e resistência a eles, uso de imunossuppressores, internações hospitalares e extensão ao diagnóstico;
- c) Classificar os pacientes com RCU quanto à extensão da doença na apresentação e sua progressão ao longo do tempo;
- d) Descrever as principais manifestações extraintestinais e sua frequência;
- e) Descrever a prevalência do uso de cada medicação e o ganho em cicatrização com o acréscimo de imunossuppressores e imunobiológicos.

4 ARTIGO EM PORTUGUÊS

Artigo em Português conforme normas do periódico “Journal of Crohn’s and Colitis”.

PREDITORES DE CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA NA RETOCOLITE ULCERATIVA: APENDICECTOMIA PODE SER UM FATOR POSITIVO?

César Al-Alam Elias¹, Laura Renata de Bona², André Vilaverde³, Cristina Flores², Carlos Fenando de Magalhães Francesconi¹⁻²⁻³

1. Programa de pós-graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia UFRGS / Porto Alegre, Brasil
2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Porto alegre, Brasil
3. Faculdade de Medicina UFRGS / Porto Alegre, Brasil

RESUMO

Introdução e objetivos: A cicatrização da mucosa tornou-se alvo terapêutico da Retocolite Ulcerativa pela associação com melhor prognóstico, menor risco de colectomia e câncer de cólon. Há escassez de dados sobre sua incidência e fatores a ela associados, sobretudo fora de ensaios clínicos. O objetivo deste estudo é verificar a incidência de cicatrização em pacientes com retocolite e verificar os fatores capazes de prever a maior ou menor probabilidade de cicatrização.

Métodos: Foi realizado estudo de coorte histórico e contemporâneo, com pacientes com RCU, maiores de 16 anos, acompanhados ambulatorialmente, no período de janeiro de 2013 à setembro de 2014. Cicatrização da mucosa foi considerada como Subscore Endoscópico de Mayo ≤ 1 em colonoscopia de controle, desde que realizada no mínimo após 6 meses de tratamento. Fatores associados à cicatrização da mucosa foram identificados através de regressão logística.

Resultados: Foram incluídos 160 pacientes (média de idade $47,6 \pm 14,1$; mulheres 56,3%). A análise multivariada demonstrou maior probabilidade de cicatrização naqueles com

apendicentomia prévia (RR=1,51 [1,24 – 1,84]) e menor com uso de corticoide ao longo do tratamento (RR=0,79 [0,63 – 0,98]). Houve ainda uma tendência de mais cicatrização naqueles com retite (RR= 1,29 [0,98 –1,71]). Cicatrização da mucosa foi identificada em 65,6%, sendo que 43,3% apenas em terapia com aminossalicilatos.

Conclusão: Dois em cada três pacientes com retocolite atingem a cicatrização da mucosa quando avaliados em estudo de vida real, demonstrando ser factível a busca desse alvo terapêutico. Há maior probabilidade de cicatrizar nos pacientes com história de apendicectomia e uma tendência maior naqueles com retite. Aqueles que necessitaram uso de corticoide apresentam menor probabilidade de cicatrização.

Introdução

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença crônica caracterizada por inflamação contínua e difusa da mucosa, acometimento do reto e de uma extensão variada do cólon, havendo curso recorrente com períodos de remissões e recidivas¹. O objetivo do seu tratamento é induzir e manter remissão clínica para melhorar a qualidade de vida, reduzir o uso crônico de corticoide, prevenir a internação e a necessidade de colectomia, além de minimizar o risco de câncer². Recentemente a cicatrização da mucosa (CM) foi incluída como um alvo terapêutico, uma vez que tem associação com um melhor prognóstico clínico, menor uso de corticoide e redução no de colectomia e câncer de cólon³⁻⁶.

Não há consenso sobre a definição de cicatrização, tendo em vistas inúmeras classificações endoscópicas existentes. A mais utilizada nos ensaios clínicos é o Subescore Endoscópico de Mayo (SE de Mayo), em que a cicatrização é considerada com escore ≤ 1 .⁷ A frequência de CM com cada medicação pode variar de 37 – 80%, na dependência do ensaio clínico avaliado⁸⁻¹². A maioria deles incluiu a avaliação da mucosa como desfecho secundário e estabeleceu critérios estritos de inclusão, o que torna difícil a aplicação deste objetivo na prática clínica¹⁰.

Pouco se sabe sobre os fatores associados à CM na vida real. Alguns estudos que buscaram esses preditores foram realizados antes da existência das terapias biológicas ou incluíram apenas pacientes em remissão clínica^{13, 14}. Com vistas à utilização da cicatrização da mucosa na prática clínica, faz-se necessário o melhor conhecimento das características dos pacientes que atingem esse alvo. Este estudo objetiva avaliar a incidência de CM em uma população com RCU em atendimento ambulatorial, sua frequência conforme as medicações utilizadas e verificar os fatores capazes de predizer maior ou menor probabilidade de cicatrização.

PACIENTES E MÉTODOS

Seleção dos pacientes

Foi realizado um estudo de coorte histórico e contemporâneo, incluindo-se pacientes com RCU, maiores de 16 anos, que consultaram no ambulatório de doença inflamatórias intestinais (DII) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de Janeiro de 2013 a Setembro de 2014. Instrumento de coleta de dados padronizado foi preenchido através de revisão dos prontuários e entrevistas, com criação de um banco de dados. Os pacientes foram então acompanhados prospectivamente no ambulatório, em suas consultas de rotina; todas as informações necessárias para completar o preenchimento deste instrumento foram obtidas através de entrevistas pessoais com cada paciente bem como confirmação das informações presentes nos prontuários médicos. Ao término do acompanhamento foram excluídos pacientes com menos de 2 consultas ambulatoriais ou menos de 6 meses de diagnóstico e que não realizaram exame endoscópico após um mínimo de 6 meses de uso da medicação. Somente pacientes com diagnóstico inequívoco de RCU, com base nos critérios clínicos vigentes, foram incluídos. Este ambulatório é um centro de referência estadual para as DIIs e recebe pacientes de baixa e alta complexidade atendidos pelo Sistema Único de Saúde.

Avaliação endoscópica

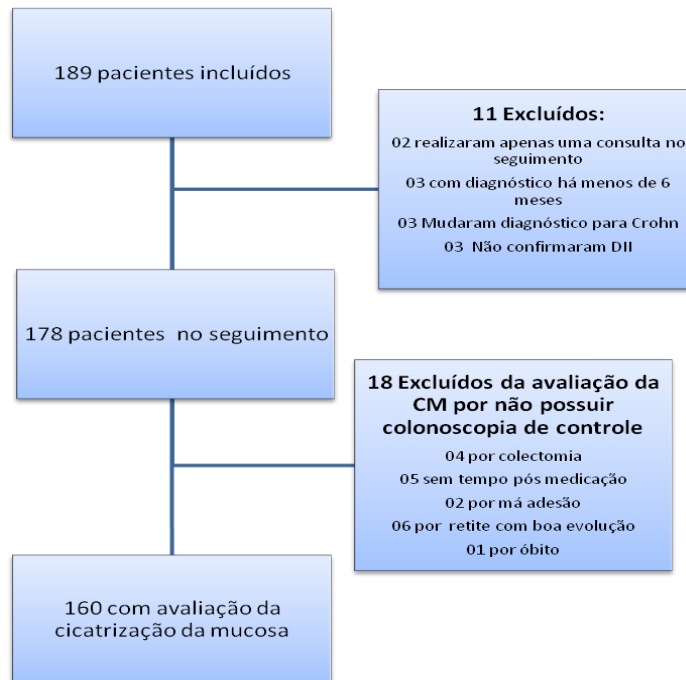
Cicatrização da mucosa foi considerada como desfecho principal deste estudo e foi avaliado através do SE de Mayo⁷. Considerou-se Mayo igual a “0” (normal ou doença inativa) ou “1” (eritema, redução da trama vascular ou friabilidade leve) como cicatrização, evidenciado na última colonoscopia ou retossigmoidoscopia, desde que avaliada toda área previamente comprometida e realizada ao menos 6 meses após o início ou troca de tratamento. A maioria dos exames foi realizada no atendimento de rotina dos pacientes, por profissional dedicada à doença inflamatória intestinal (CF), com descrição minuciosa de cada segmento colônico afetado pela doença.

Análise estatística foi realizada no programa SPSS. As variáveis qualitativas foram descritas em frequências absoluta e relativa e comparações foram feitas utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Os dados contínuos foram apresentados por média e desvio padrão e comparação pelo teste de médias ou medianas (teste *t-student* ou Mann-Whitney). Foi realizada regressão de Poisson bivariada com variância robusta para identificar possíveis fatores associados com a CM. Posteriormente, uma análise multivariada foi realizada com as variáveis que apresentaram um valor $p < 0,20$ na análise bivariada. Para avaliação do impacto das perdas no seguimento, foi realizada outra regressão logística simulando as perdas como cicatrizadas ou não. O nível de significância estatística adotado foi de $\alpha=0,05$ ($p < 0,05$). O poder da amostra foi calculado para as variáveis que obtiveram apenas uma tendência a significância após a análise multivariada. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o número 402.328.

RESULTADOS

Foram selecionados inicialmente 189 pacientes que consultaram no ambulatório no período do estudo e preencheram os critérios de inclusão para a revisão dos prontuários, sendo 11 excluídos durante o seguimento (Figura 1). Um total de 178 pacientes foi acompanhado nas consultas ambulatoriais no período de Janeiro de 2013 a setembro de 2014. No final do seguimento, 18 pacientes foram excluídos por não possuírem avaliação da cicatrização da mucosa, restando 160 pacientes selecionados para a análise. O motivo das exclusões está descrito no fluxograma do estudo (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos pacientes



A descrição da amostra foi resumida na tabela 1. Identificou-se predomínio de mulheres (56,3%), indivíduos da cor branca (89,4%), com média de idade de 47,6 anos, média de idade no diagnóstico de 35,1 anos, com pico de incidência na segunda e terceira décadas de vida. A

mediana de tempo de doença e acompanhamento foi de 10 e 7 anos, respectivamente; tempo médio para o diagnóstico foi de 5 meses. Houve predomínio de colite esquerda e pancolite no diagnóstico, com 34,7% cada. Aminossalicilato estava em uso (via oral ou tópica) em 93% dos pacientes, enquanto 35,8% utilizavam Azatioprina (AZA) e 9,4% Infliximab (IFX).

Cicatrização da mucosa

CM foi verificada em 65,6% dos pacientes, sendo 47,5% dos pacientes com SE de Mayo igual a “0”. Entre os pacientes que utilizaram aminossalicilatos, 43,4% atingiram a cicatrização apenas com essa droga. Entre os que utilizaram imunossuppressores (AZA ou tacrolimus) e IFX, houve cicatrização em 48,1% e 58,8%, respectivamente (sem diferença estatística entre as drogas).

Uma vez que estas medicações são utilizadas, na maioria das vezes, de forma escalonada, com acréscimo de outra classe em caso de falha a primeira, identificamos o ganho em cicatrização com cada medicação, tendo em vista o total de cicatrizados. Conforme demonstrado na figura 2, após os 43,4% de cicatrização com os aminossalicilatos, houve um ganho de 16,2% em cicatrização quando acrescido imunossupressor e um ganho de 6,3% quando associado infliximab. Não houve diferença estatística na CM entre os pacientes que necessitaram ou não de algum imunossupressor ou biológico.

Tabela 2 - Descrição da amostra

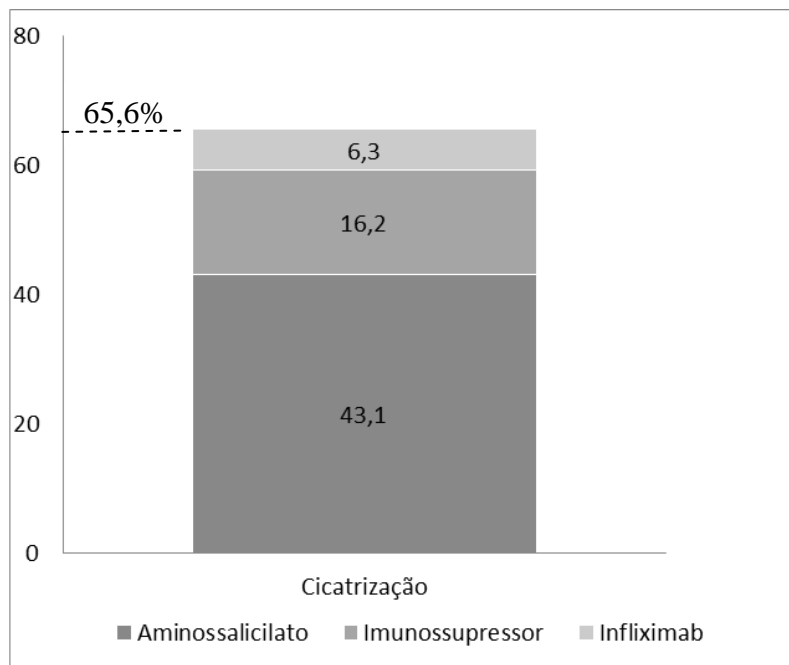
Variáveis	n=160
Sexo – n (%)	
Feminino	90 (56,3)
Homem	70 (43,7)
Idade – média (\pm DP)	47,6 (\pm 14,1)
Idade diagnóstico – média (\pm DP)	35,1 (\pm 13,3)
Idade diagnóstico < 40 – n (%)	101 (63,1%)
Tempo de doença – mediana em anos (p25 – p75)	10 (6 - 17)
Tempo de acompanhamento – mediana em anos (p25 – p75)	7 (3 - 10)
Tempo para o diagnóstico – mediana em meses(\pm DP)	5 (1 – 12)
Cor – n (%)	
Branços	143 (89,4)
Pardos e Negros	17 (10,6)
Tabagismo – n (%)	
Ativos	34 (21,7)
Ex-tabagista	39 (24,8)
Nunca fumou	84 (53,5)
História Familiar de DII – n (%)	19 (12,4)
Extensão diagnóstico – n (%)	
Retite	46 (30,6)
Colite Esquerda	52 (34,7)
Pancolite	52 (34,7)
Progressão da extensão – n (%)	
Sim	43 (29,1)
Não	105 (70,9)
MEI – n (%)	65 (40,9)
Uso de corticoide – n (%)	
No diagnóstico	82 (52,9)
Durante o tratamento	107 (66,9)
Corticodependência	52 (32,5)
Corticorresistência	16 (10)
Medicação em uso – n (%) [‡]	
Mesalazina via oral	84 (52,5)
Mesalazina tópica	48 (30,2)
Sulfassalazina	59 (37,1)
Azatioprina	57 (35,8)
Infliximab	15 (9,4)
Tacrolimus	5 (3,1)
Uso de algum aminossalicilato – n (%)	149 (93,1)
Internação durante acompanhamento – n (%)	86 (53,8)
Apendicectomia – n (%)	7 (4,5)
Cicatrização da mucosa – n (%) ^{&}	
Sim	105 (65,6)
Não	55 (34,4)
Subscore endoscópico de Mayo – n (%)	
0	76 (47,5)
1	29 (18,1)
2	25 (15,6)
3	30 (18,8)

Cicatrização com cada medicação	
Aminossalicilatos (n= 159)	
Sim	69 (43,4)
Não	90 (56,6)
Imunossupressor (n=54)	
Sim	26 (48,1)
Não	28 (51,9)
Infliximab (n=17)	
Sim	10 (58,8)
Não	7 (41,2)

¬ pacientes apresentaram mais de uma manifestação extraintestinal (MEI)

£ pacientes utilizaram mais de uma medicação

Figura 2 – Frequência de cicatrização após escalonamento do tratamento



N= 160 Total de cicatrização=105 (65,6%)

Fatores associados à Cicatrização da Mucosa

A tabela 2 mostra as variáveis utilizadas para realização de regressão logística com análise bivariada e multivariada. Na análise bivariada o uso de corticoide em algum momento no tratamento e história de apendicectomia apresentaram associação com a cicatrização, com significância estatística, mas efeitos opostos, com a história de apendicectomia aumentando a probabilidade de cicatrização. Após a análise multivariada, na qual foram incluídas ainda as

variáveis “sexo”, “corticodependência” e “extensão ao diagnóstico”, permaneceram associadas com a CM o uso de corticoide (RR= 0,79 e p=0,029) e apendicectomia (RR=1,51 e p< 0,001). Houve ainda uma tendência de associação entre as variáveis “sexo masculino” (RR=1,22 e valor p=0,088) e “extensão ao diagnóstico” (retite com RR= 1,29 e valor p =0,06). Foi calculado o poder da amostra para essas variáveis sendo de 45% para sexo e 75% para a retite. Foi realizada uma Regressão logística simulando dois cenários com os 18 pacientes excluídos: no primeiro considerou-se as perdas como CM e no segundo como não havendo CM. As mesmas variáveis mantiveram -se com significância estatística no primeiro enquanto apenas apendicectomia permaneceu significativa no segundo.

Tabela 3- Análise bivariada e multivariada

Variáveis	N (%)	CM	Valor p	RR (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)	Valor p Ajustado
Sexo						
Masculino	70 (43,8)	51 (72,9)	0,085	1,21(0,97-1,52)	1,22 (0,97 – 1,53)	0,088
Feminino	90 (56,3)	54 (60,0)				
Cor						
Branco	143 (89,4)	93 (65,0)	>0,20	1,09 (0,78 – 1,51)	Ni	
Pardos e Negros	17 (10,6)	12 (70,6)				
Tabagismo						
Ativo	34 (21,7)	21 (61,8)		1	Ni	
Ex-tabagista	39 (24,8)	25 (64,1)	>0,20	1,04 (0,73-1,48)		
Nunca fumou	84 (53,5)	57(67,9)	>0,20	1,10 (0,81-1,49)		
Idade Diagnóstico						
<40 anos	101 (63,1)	65 (64,4)				
≥ 40 anos	59 (36,9)	40 (67,8)	>0,20	1,05 (0,84-1,32)	Ni	
Tempo de Doença			>0,20	1,00 (0,99 – 1,02)	Ni	
Acompanhamento			>0,20	1,01 (0,99 – 1,03)	Ni	
História Familiar					Ni	
Sim	19 (12,4)	14 (73,7)	>0,20	1,15 (0,85 - 1,55)		
Não	134 (87,6)	86 (64,2)				
Apendicectomia						
Sim	7 (4,5)	7 (100)	<0,001	1,56 (1,39 – 1,77)	1,51 (1,24 – 1,84)	<0,001
Não	147(95,5)	94 (63,9)				
Progressão extensão						
Sim	43 (29,1)	29 (67,4)	>0,20	1,03 (0,80 – 1,32)	Ni	
Não	105 (70,9)	69 (70,4)				
Internação hospitalar						
Sim	86 (53,8)	57 (66,3)	>0,20	1,02 (0,82 – 1,28)	Ni	
Não	74 (46,3)	48 (64,9)				
Extensão diagnóstico						
Retite	46 (30,7)	35 (76,1)	0,083	1,28 (0,97 – 1,68)	1,29 (0,98 – 1,71)	0,067
Colite Esquerda	52 (34,7)	33 (63,5)	0,687	1,07 (0,79 – 1,44)	1,15 (0,85 - 1,55)	0,382
Pancolite	52 (34,7)	31 (59,6)		1		
Corticoide diagnóstico						
Sim	73 (47,1)	50 (68,5)	>0,20	1,08 (0,86–1,35)	Ni	
Não	82 (52,9)	52 (56,6)		1		
Corticoide na evolução						
Sim	107 (66,9)	63 (58,0)	0,006	0,74 (0,60-092)	0,79 (0,63 – 0,98)	0,029
Não	53 (33,1)	42 (79,2)				
Imunossupressor ou Biológico						
Sim	56 (35)	36 (64,3)	>0,20	1,05 (0,75-1,52)	Ni	
Não	104(65)	69 (66,3)				
MEI						
Sim	65 (40,9)	39 (60)	>0,20	0,87 (0,68 – 1,10)	Ni	
Não	94 (59,1)	65 (69,1)				
Corticodependência						
Sim	52 (32,5)	30(57,7)	0,169	0,83 (0,64 – 1,08)	0,99 (0,73 – 1,33)	0,919
Não	108 (67,5)	75 (69,4)				
Corticorresistência						
Sim	16 (10)	12 (75,0)	>0,20	1,16 (0,85 – 1,58)	Ni	
Não	144 (90)	93 (64,6)				

Ni = Não incluídos na análise multivariada

*Valor p <0,05 = estisticamente significativo

MEI = Manifestação extraintestinal

DISCUSSÃO:

Do nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo na literatura que avalia CM como desfecho principal de pacientes com RCU, avaliados endoscopicamente, num cenário de vida real e independentemente do estado de atividade da doença, incluindo o uso de terapia biológica. É igualmente o primeiro estudo de coorte nas américas a estudar a incidência de CM e os fatores a ela associados.

Nosso estudo demonstrou que 65,6% dos pacientes com RCU acompanhados ambulatorialmente atingiram a cicatrização endoscópica da mucosa, sendo que 43,4% a atingiram somente com uso de aminossalicilatos. Identificou ainda que pacientes com apendicectomia prévia cicatrizam mais, enquanto aqueles que necessitaram curso de corticoide tendem a cicatrizar menos. Houve tendência de maior CM entre aqueles com retite. Poucos estudos no mundo avaliaram a CM em contexto de vida real, podendo-se citar uma coorte da Noruega e outra da China. O achado de dois em cada três indivíduos atingindo a cicatrização é superior aos 50% de cicatrização identificado em estudo norueguês de Froslie *et al*¹³ que estudou prospectivamente 354 pacientes com RCU, na década de 90 (antes das terapias biológicas). Já estudo recente chinês identificou maior incidência de cicatrização, em 78% (44% com SE de Mayo igual a zero), provavelmente por ter avaliado apenas com pacientes em remissão clínica¹⁴. O presente achado reafirma que a CM é um alvo terapêutico atingível pela maioria dos pacientes na prática médica, não sendo restrito a ensaios clínicos, com seus critérios de inclusão restritos.

Cicatrização e as medicações

Observou-se cicatrização com uso apenas de aminossalicilato em 43% dos pacientes. Por ser a medicação de primeira linha na RCU leve a moderada^{15, 16}, praticamente todos (159/160) utilizaram algum aminossalicilatos durante o acompanhamento e um terço fez uso

de terapia tópica (sozinha ou em associação). Esse percentual de cicatrização é semelhante aos 43,7% encontrados em meta-análise, que incluiu 3977 pacientes de ensaios clínicos com mesalazina, em diversas apresentações⁸. Por outro lado, outros ensaios clínicos recentes, também com mesalazina, identificaram percentual bem superior de cicatrização, variando de 77,6 a 87,5%¹⁷⁻¹⁹. Essa diferença com os últimos ensaios clínicos pode estar relacionada aos estritos critérios de inclusão, não selecionando casos mais graves¹⁰. A CM em 48% dos pacientes em uso de imunossupressores e 58,8% com Infiximab é comparável com os achados da literatura^{6, 11, 12}. Não houve diferença estatística entre estes grupos de medicações, provavelmente pelos casos mais graves terem sido expostos à drogas com maior potencial de cicatrização, igualando a probabilidade de cicatrizar com os casos mais leves, quando avaliados conjuntamente. Não se pode descartar um erro tipo 2 devido ao tamanho amostral relativamente pequeno, sobretudo com uso de IFX. Quanto à terapia biológico, é importante citar que até o momento do estudo o IFX era a única liberada para uso na RCU em nosso país, mas ainda não estava incluída no protocolo para fornecimento pelo sistema de saúde¹⁵.

Foi calculado em nosso estudo o ganho de cicatrização com acréscimo de medicações conforme escalonamento usual (Aminossalicilato > Imunossupressor > Biológico). Houve ganho de 16,2% em cicatrização quando associados imunossupressores e 6,3% com o infliximab. Isso sugere que é possível aumentar o percentual de cicatrização quando é feita progressão do tratamento, objetivo alvejado quando identificada falha ao primeiro. Deve-se interpretar com cautela esses resultados tendo em vista que houve um percentual de 38,9% de uso de imunossupressor, o que é superior aos 30% descritos em algumas coortes²⁰⁻²² e bem superior aos 15% descritos na maioria dos estudos²³⁻²⁷.

Fatores associados com a cicatrização da mucosa

Pacientes com história de apendicectomia apresentaram probabilidade 51% maior de cicatrizar dos que os que não realizaram esta cirurgia. Este é o primeiro estudo, do nosso conhecimento, que associa história de apendicectomia à CM. A maioria dos estudos aponta para um fator protetor da apendicectomia em relação ao surgimento e evolução da R CU, embora existam alguns dados conflitantes^{1, 28, 29}. A explicação fisiopatológica estaria no fato do apêndice ser um sítio importante de ativação das células T autoreativas envolvidas na inflamação crônica e por nele conter toda maquinaria necessária para o processamento e apresentação de antígeno, bem como geração de resposta imune adquirida^{28, 30}.

Revisão sistemática sobre o tema de Gardenbreket *al*³¹, publicado em 2012, incluiu 6 estudos e identificou associação de apendicectomia com redução do uso de imunossuppressores, menor taxa de recidiva e com menor índice de colectomia. Há outros resultados que a associam a um menor risco de desenvolvimento da doença.³² Entretanto, outros autores não identificaram efeito desta cirurgia sobre a evolução clínica^{14, 33}.

Uso de corticoide pode ser considerado um marcador de gravidade da doença, tendo em vista a sua indicação de naqueles pacientes com exacerbação grave ou falha ao tratamento^{16, 34}. Nossos achados indiretamente apontam o mesmo caminho, pois que seu uso teve um impacto negativo na CM. Nosso estudo avaliou outras variáveis relacionadas ao uso desta medicação (“corticodependência” e “corticorresistência”) que, mesmo sendo também marcadores de gravidade, não estiveram associadas com menor cicatrização na análise multivariada (corticodependência foi significativa na análise bivariada). Isso é explicado provavelmente por estas serem indicações de progressão do tratamento, seja para imunossupressor ou IFX¹⁶. Essa progressão, como descrito anteriormente, proporciona um ganho no percentual de pacientes cicatrizados, servindo como fator de confusão e tornando não significativa a diferença quando avaliados globalmente. Isso não ocorre nos pacientes que

necessitaram de corticoide isolado, que apresentaram apenas 47,7% (51/107) de progressão para tratamento de segunda linha (dados não apresentados nas tabelas). Portanto, apesar do curso isolado de corticoide não implicar necessariamente em mudança de tratamento, deve ser considerado como fator independente associado a menor probabilidade de cicatrização.

Outras duas variáveis, retite e sexo masculino, apresentaram tendência a ter maior probabilidade de cicatrização na análise multivariada. Através do cálculo do poder da amostra, identificou-se um poder de 75% para a retite, que teria significância estatística com uma amostra de 178 pacientes, enquanto sexo masculino apresentou menor poder (47%), representando a possibilidade de um erro tipo 2 mais expressivo. A associação de retite com CM condiz com a literatura, uma vez que doença distal é marcador de menor gravidade em relação à pancolite, que tende a apresentar pior evolução e maior índice de colectomia³⁵⁻³⁷. Os pacientes com retite tenderiam a uma maior cicatrização da mucosa que resultariam em melhor prognóstico.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, vieses inerentes aos estudos retrospectivos existem, mas foram minimizados com o período de prospecção, mas não eliminados por completo. O período prospectivo justifica a pequena perda de seguimento (10%) identificada. A aplicação de escores endoscópicos de forma retrospectiva também está relacionada a vieses, mas a coleta foi realizada por um único gastroenterologista treinado e os exames realizados, na maioria, no mesmo serviço de endoscopia, o que reduz variação na descrição e interpretação. Por ter sido realizado em um único centro, os resultados podem representar a realidade da população regional e as características dos tratamentos locais, entretanto, a descrição da amostra e dos tratamentos realizados demonstra ser uma população semelhante às de outras coortes, com exceção de uma tendência a uma apresentação mais grave (mais doença extensa, internações, uso de corticoide e imunossupressores).

Não foram utilizados critérios histológicos de cicatrização da mucosa em virtude de não haver consenso nesta definição e no seu significado prognóstico^{9, 10, 38}. Sabe-se que cicatrização endoscópica não significa ausência de atividade histológica³⁹, mas mais estudos são necessários para sustentar seu uso como alvo terapêutico. Além disso, não foram incluídos exames laboratoriais na avaliação, embora haja descrição de associação com CM⁴⁰. Por fim, algumas associações negativas podem ser explicadas por erro tipo 2, devido ao tamanho da mostra ser relativamente pequeno, sobretudo no subgrupo de pacientes em uso de infliximab, devendo ser novamente estudadas no futuro com populações maiores.

Em conclusão, nosso estudo identificou que 2 em cada 3 pacientes com RCU, acompanhados ambulatorialmente, atingem a cicatrização da mucosa quando avaliados em uma situação de vida real. Isso demonstra ser factível a busca pela CM na prática clínica. Além disso, ela foi alcançada por quase metade dos pacientes apenas com uso de aminossalicilatos, reafirmando ser essa a droga de primeira linha do tratamento, embora com resultados não tão expressivos quanto descritos nos ensaios clínicos mais recentes. Houve ainda um ganho considerável com o acréscimo dos imunossupressores e biológicos.

A cicatrização da mucosa ocorre mais frequentemente nos pacientes com apendicectomia prévia e há uma tendência de associação com retite no diagnóstico. Pacientes que necessitem de corticoide durante o tratamento devem ser considerados com menor probabilidade de cicatrizar, necessitando ao menos um seguimento endoscópico e clínico mais próximo. Identificar precocemente aqueles pacientes que tem uma maior ou menor tendência a cicatrizar poderá ajudar na escolha de terapia mais agressiva, visando à mudança da história natural da RCU. Para consolidar esses achados, outros estudos que avaliem a cicatrização na prática clínica são necessários.

BIBLIOGRAFIA

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965-90.
2. Kornbluth A, Sachar DB, Gastroenterology PPCotACo. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23; quiz 524.
3. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-6.
4. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
5. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-19.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
7. Kane S, Lu F, Kornbluth A, et al. Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:796-800.
8. Römken TE, Kampschreur MT, Drenth JP, et al. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2190-8.
9. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61:1619-35.
10. Pagnini C, Menasci F, Festa S, et al. "Mucosal healing" in ulcerative colitis: Between clinical evidence and market suggestion. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:54-62.
11. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
12. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
13. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.
14. Shi HY, Chan FK, Tsang SW, et al. Factors Associated with Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis in Clinical Remission. *Inflamm Bowel Dis* 2015.
15. Sander GB, Picon P, Amaral KM, et al. Portaria SAS/MS nº 861: Ministério da Saúde, 2002:557 - 576.
16. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
17. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing--ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:672-8.

18. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75; quiz 432-3.
19. Flourié B, Hagège H, Tucac G, et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:767-75.
20. Desmond AN, Shanahan F. Managing chronic disease in Ireland: hospital admission rates and clinical outcomes in a large ulcerative colitis population. *Ir J Med Sci* 2012;181:65-71.
21. Kleinubing-júnior H, Pinho M, Ferreira LC, et al. Outpatients profile with inflammatory bowel disease. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva* 2011;24:200-203.
22. Lee HS, Park SH, Yang SK, et al. Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal change between 1977 and 2013: a hospital-based cohort study from Korea. *J Crohns Colitis* 2014.
23. Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1227-38.
24. Portela F, Magro F, Lago P, et al. Ulcerative colitis in a Southern European country: a national perspective. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:822-9.
25. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Fernández-Rodríguez C. Ulcerative colitis in Madrid, Spain: current management. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1826-7.
26. Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;132:507-15.
27. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-9.
28. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
29. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
30. Radford-Smith GL. What is the importance of appendectomy in the natural history of IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 Suppl 2:S72-4.
31. Gardenbroek TJ, Eshuis EJ, Ponsioen CI, et al. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14:545-53.
32. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95:171-6.
33. Lee HS, Park SH, Yang SK, et al. Appendectomy and the clinical course of ulcerative colitis: A retrospective cohort study and a nested case-control study from Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:470-7.
34. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
35. Dias CC, Rodrigues PP, Costa-Pereira AD, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis* 2014.
36. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, 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;44:431-40.

37. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-83.
38. Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, et al. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology* 2015;148:37-51.e1.
39. Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, et al. Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:991-6.
40. Rosenberg L, Lawlor GO, Zenlea T, et al. Predictors of endoscopic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:779-84.

5 ARTIGO EM INGLÊS

According to guidelines of the journal “Journal of Crohn’s and Colitis”.

PREDICTORS OF MUCOSAL HEALING IN ULCERATIVE COLITIS: APPENDECTOMY CAN BE A POSITIVE FACTOR?

César Al-Alam Elias¹, Laura Renata de Bona², André Vilaverde³, Cristina Flores², Carlos Fenando de Magalhães Francesconi^{1,2,3}

4. *Postgraduate program in gastroenterology and hepatology sciences UFRGS / Porto Alegre, Brasil*

5. *Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Porto alegre, Brasil*

6. *School of Medicine UFRGS / Porto Alegre, Brasil*

ABSTRACT

Background and Aims: Mucosal healing has become a therapeutic target of ulcerative colitis (UC) due to its association with better prognosis and reduced risk of colectomy and colon cancer. A lack of data exists regarding its incidence and associated factors, especially outside of clinical trials. This study aimed to evaluate the incidence of mucosal healing in UC and verify factors significantly associated with it.

Methods: A cohort study including patients with UC attending an outpatient reference service between January 2013 and September 2014 were performed. Mucosal healing was defined as a Mayo Endoscopic Subscore ≤ 1 in control colonoscopy, provided it was performed at least 6 months after treatment. Factors associated with mucosal healing were identified through logistic regression.

Results: One hundred and sixty patients were included (mean age 47.6 ± 14.1 yr, 56.3% female). Multivariate analysis showed a higher healing probability in those with previous appendectomy (RR=1.51 [1.24 – 1.84]) and less probability with corticosteroid use during treatment (RR=0.79 [0.63 – 0.98]). There was also a tendency towards more healing in those

with proctitis (RR= 1.29 [0.98 –1.71]). Mucosal healing was identified in 65.6% of patients, with 43.3% using only aminosalicylates as therapy.

Conclusion: Two in every three patients with ulcerative colitis achieved mucosal healing when evaluated in a real-life study, demonstrating the feasibility of seeking this therapeutic target. There is greater probability of healing in patients with previous appendectomy and an increased tendency for those with proctitis. Patients requiring corticosteroid use present less likelihood of healing.

Keyword: Ulcerative colitis, mucosal healing, prognostic factors, cohort, appendectomy.

Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a chronic disease characterized by continuous and diffuse mucosal inflammation, involving the rectum and a varied portion of the colon, and presenting a recurrent course with periods of exacerbation and remission¹. The goal of treatment is to induce and maintain clinical remission to improve quality of life, reduce the chronic use of corticosteroids, prevent hospitalization and the need for colectomy, while minimizing the risk of cancer². Mucosal healing (MH) has recently been included as a therapeutic target as it presents an association with better clinical prognosis, reduced corticosteroid use and a reduction in colectomy and cancer of the colon³⁻⁶.

The definition of mucosal healing is not a consensus, as there are numerous existing endoscopic classifications. The most used in clinical trials is the Mayo Endoscopic Subscore (MES), in which healing is considered with a score ≤ 1 ⁷. The frequency of MH with each medication can vary from 37–80%, depending on the clinical trial evaluated⁸⁻¹². The majority of these included assessment of the mucosa as a secondary outcome and established strict inclusion criteria, which makes it difficult to implement this objective in clinical practice¹⁰.

Little is known about factors associated with MH in real life. Some studies have focused on this variable but were conducted before the existence of biological therapies or only included patients in clinical remission^{13, 14}. In order to use mucosal healing in clinical practice we should better predict which patient would target this outcome. This study aimed to evaluate the incidence of MH in a population with UC receiving outpatient care, its frequency according to medications used, and to verify factors that could predict a greater or lesser probability of healing.

PATIENTS AND METHODS

Patient selection

A historical and contemporaneous cohort study was conducted including patients with UC, older than 16 years, who attended the outpatient service for inflammatory bowel diseases (IBD) at the *Hospital de Clínicas*, Porto Alegre, between January 2013 and September 2014. A standardized data collection instrument was completed through revision of patient medical records and interviews, and then used to create a database. Patients were followed prospectively at the outpatient service through routine appointments; all information required to complete the instrument was obtained through personal interviews with each patient, as well as confirmation of the information provided by the medical records. Exclusion criteria at the end of follow-up included patients with less than 2 outpatient appointments or less than 6 months diagnosis, and those who did not undergo endoscopic examination at least 6 months after medication use. Only patients with a confirmed diagnosis of UC were included, based on current clinical criteria. The study outpatient clinic is a state reference center for IBDs and receives low and high complexity patient cases attended by the Brazilian public health system (*Sistema Único de Saúde*).

Endoscopic evaluation

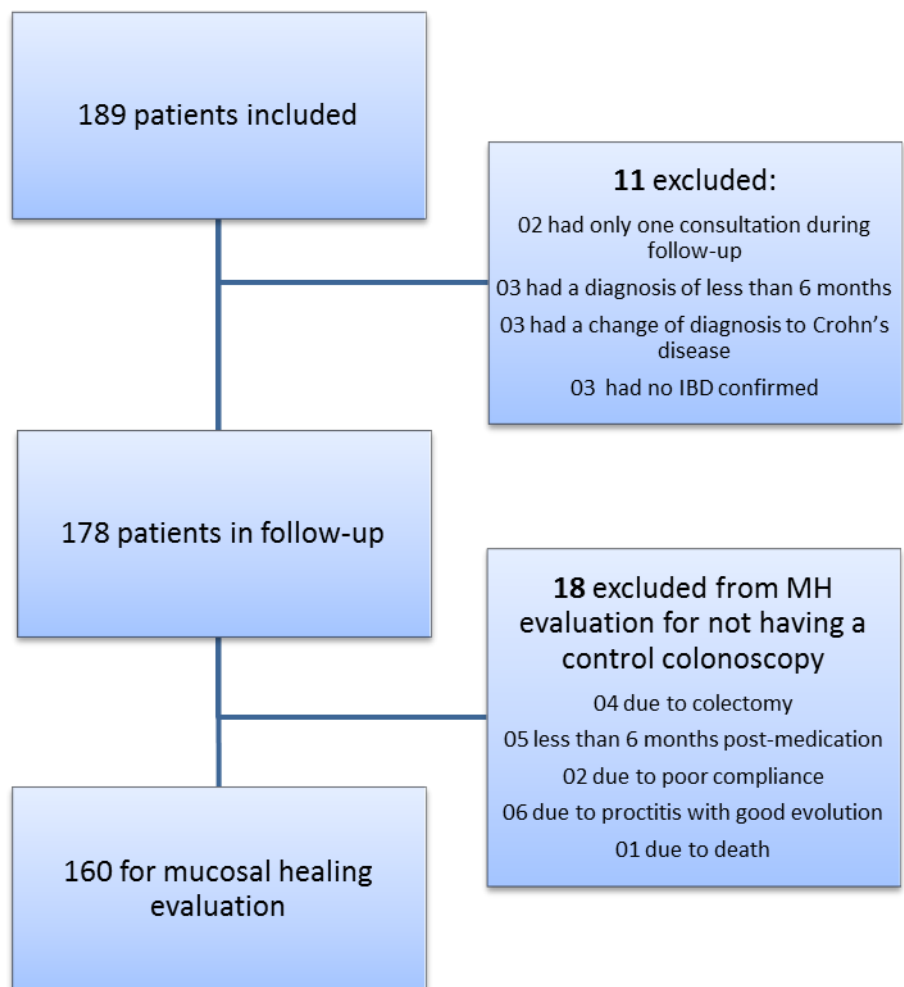
Mucosal healing was considered the main outcome of this study and evaluated using the Mayo endoscopic subscore (MES) ⁷. MES scores equal to “0” (normal mucosa or inactive disease) or “1” (erythema, decreased vascular pattern, mild friability), defined by the last colonoscopy or sigmoidoscopy, were considered as healing provided that all the previously compromised area was evaluated and it was performed at least 6 months after the beginning or change of treatment. The majority of tests were performed during the routine care of patients by a professional specialized in intestinal inflammatory disease, with detailed description given of each colonic segment affected by the disease.

Statistical analysis was performed using SPSS software. Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies, and comparisons made using Pearson's chi-squared or Fisher's exact tests. The continuous data were presented as mean \pm standard deviation and compared using tests for means or median (Student t-test or Mann-Whitney). Bivariate Poisson regression with robust variance was performed to identify possible factors associated with MH. Subsequently, multivariate analysis was conducted on those variables that presented a value for $p < 0.20$ in bivariate analysis. A further logistic regression was carried out to assess the impact of the follow-up losses, simulating the losses as either healed or not healed. The statistical significance level was set at $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$). Sample power was calculated for those variables that did not obtain significance after multivariate analysis, but only a tendency. The study was approved by the Research Ethics Committee of the institution under number 402.328.

RESULTS

A total of 189 patients attending the outpatient service during the study period and met the inclusion criteria to be initially selected for the review of medical records; 11 were subsequently excluded (Figure 1). The remaining 178 patients were monitored at outpatient appointments in the period from January 2013 to September 2014. At the end of this time, 18 patients were excluded due to lack of evaluation of mucosal healing, leaving 160 patients remaining for analysis. The reasons for exclusion are shown in the study flowchart (Figure 1).

Figure 1 - Patient selection and flow



The sample description is summarized in Table 1. The sample were predominantly female (56.3%), white (89.4%), with a mean age of 47.6 years, mean age at diagnosis of 35.1 years, and peak incidence in the second and third decades of life. The median of disease duration and follow-up were 10 years and 7 years, respectively; the mean time for diagnosis was 5 months. There was a predominance in diagnosis of left-sided colitis and pancolitis, with 34.7% each. Aminosalicylates were used (orally or topically) in 93% of patients, while 35.8% received Azathioprine (AZA) and 9.4% Infliximab (IFX).

Mucosal healing

Mucosal healing was verified in 65.6% of patients, with 47.5% having an MES equal to “0”. Among those patients using aminosalicylates, 43.4% (69/159) achieved healing with this medication alone. Of those patients taking immunosuppressants (AZA or Tacrolimus) and IFX, healing occurred in 48.1% and 58.8%, respectively (without statistical difference between the medications).

These medications are used mostly on a step-up basis, with addition of another class of drug in case of failure of the first, following current guidelines. It is, therefore, possible to identify the increase in healing given by each medication, considering the healing as a whole. After the 43.1% (69/160) healing provided by the aminosalicylates, there was an improvement of 16.2% in healing with the addition of an immunosuppressant and a 6.3% gain when infliximab was added, as shown in Figure 2. No statistical difference in MH was found between patients who required or did not require an immunosuppressive or biologic drug.

Table 4 – Baseline Characteristics

Variables	n=160
Gender – n (%)	
Female	90 (56.3)
Male	70 (43.7)
Age – mean (\pm SD)	47.6 (\pm 14.1)
Age at diagnosis – mean (\pm SD)	35.1 (\pm 13.3)
Age at diagnosis < 40 – n (%)	101 (63.1%)
Disease duration – median in years (p25 – p75)	10 (6 - 17)
Time of follow-up –	
Median in years (p25 – p75)	7 (3 - 10)
Time for diagnosis made – median in months(\pm SD)	5 (1 – 12)
Color – n (%)	
White	143 (89.4)
Pardos* and Blacks	17 (10.6)
Smoking history – n (%)	
Smoker	34 (21.7)
Ex-smoker	39 (24.8)
Never smoked	84 (53.5)
Family history of IBD – n (%)	19 (12.4)
Extent of disease diagnosed – n (%)	
Proctitis	46 (30.6)
Left-sided colitis	52 (34.7)
Pancolitis	52 (34.7)
Disease progression – n (%)	
Yes	43 (29.1)
No	105 (70.9)
EIM – n (%)	65 (40.9)
Use of corticosteroid– n (%)	
At diagnosis	82 (52.9)
During treatment	107 (66.9)
Steroid-dependence	52 (32.5)
Steroid-resistance	16 (10)
Medication use – n (%) [£]	
Oral Mesalazine	84 (52.5)
Topical Mesalazine	48 (30.2)
Sulfasalazine	59 (37.1)
Azathioprine	57 (35.8)
Infliximab	15 (9.4)
Tacrolimus	5 (3.1)
Use of an aminosalicylate– n (%)	149 (93.1)
Hospitalization during follow-up – n (%)	86 (53.8)
Appendectomy – n (%)	7 (4.5)
Mucosal healing – n (%) ^{&}	
Yes	105 (65.6)
No	55 (34.4)
Mayo endoscopic subscore – n (%)	
0	76 (47.5)
1	29 (18.1)
2	25 (15.6)
3	30 (18.8)
Healing with each medication	

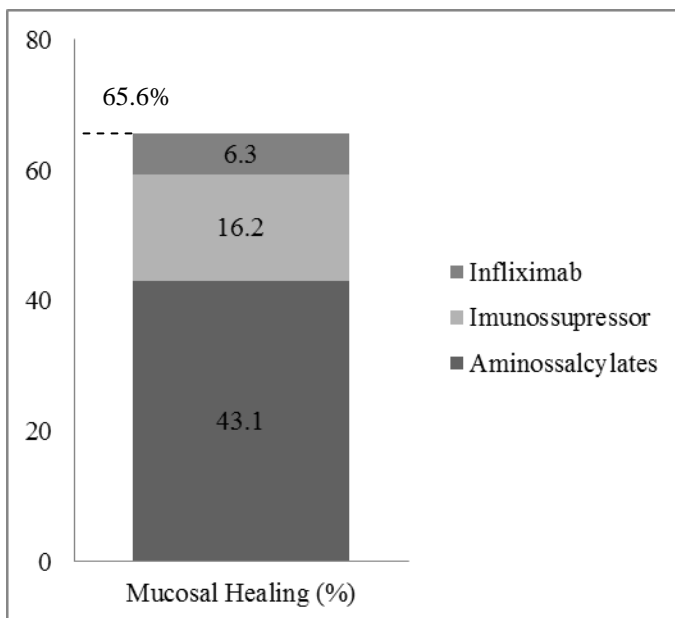
Aminosalicylates (n= 159)		
Yes		69 (43.4)
No		90 (56.6)
Immunosuppressor (n=54)		
Yes		26 (48.1)
No		28 (51.9)
Infliximab (n=17)		
Yes		10 (58.8)
No		7 (41.2)

* Multi-racial Brazilian of brown skin colour and mixed-race features, considering themselves to be "Pardo"

¬ patients presented more than one extraintestinal manifestation (EIM)

£ patients used more than one medication

Figure 2 – Frequency of healing after step-up treatment



N= 160 Total for healing=105 (65.6%)

Factors associated with mucosal healing

Table 2 presents the variables used to perform logistic regression with bivariate and multivariate analysis. Bivariate analysis showed history of appendectomy presented a positive significant association with healing, while corticosteroid use at some point in treatment presented a negative association. After multivariate analysis in which the variables "gender", "steroid-dependence" and "extent of disease diagnosed" were included, the association

between MH and corticosteroid use (RR= 0.79; p=0.029) and appendectomy (RR=1.51; p< 0.001) was kept. A tendency of association was also shown between the variables "male gender" (RR=1.22; p=0.088) and "extent of disease diagnosed" (proctitis with RR= 1.29; p=0.06). Sample power was calculated for these variables, being 45% for gender and 75% for proctitis. Logistic regression was performed simulating two scenarios with the 18 excluded patients: the first scenario considered the losses to have MH, and the second considered them as not having MH. The same variables kept statistical significance in the first scenario, while only appendectomy maintained significance in the second.

Table 5- Bivariate and multivariate analysis

Variables	N (%)	MH	P value	RR (CI 95%)	Adjusted RR (CI 95%)	Adjusted p value
Gender						
Male	70 (43.8)	51 (72.9)	0.085	1.21(0.97-1.52)	1.22 (0.97 – 1.53)	0.088
Female	90 (56.3)	54 (60.0)				
Color						
White	143 (89.4)	93 (65.0)	>0.20	1.09 (0.78 – 1.51)	Ni	
Pardos and Blacks	17 (10.6)	12 (70.6)				
Smoking History						
Smoker	34 (21.7)	21 (61.8)		1	Ni	
Ex-smoker	39 (24.8)	25 (64.1)	>0.20	1.04 (0.73-1.48)		
Never smoked	84 (53.5)	57(67.9)	>0.20	1.10 (0.81-1.49)		
Age at diagnosis						
<40 anos	101 (63.1)	65 (64.4)				
≥ 40 anos	59 (36.9)	40 (67.8)	>0.20	1.05 (0.84-1.32)	Ni	
Disease duration			>0.20	1.00 (0.99 – 1.02)	Ni	
Follow-up			>0.20	1.01 (0.99 – 1.03)	Ni	
Family history					Ni	
Yes	19 (12.4)	14 (73.7)	>0.20	1.15 (0.85 - 1.55)		
No	134 (87.6)	86 (64.2)				
Appendectomy						
Yes	7 (4.5)	7 (100)	<0.001	1.56 (1.39 – 1.77)	1.51 (1.24 – 1.84)	<0.001
No	147(95.5)	94 (63.9)				
Disease progression						
Yes	43 (29.1)	29 (67.4)	>0.20	1.03 (0.80 – 1.32)	Ni	
No	105 (70.9)	69 (70.4)				
Hospitalization						
Yes	86 (53.8)	57 (66.3)	>0.20	1.02 (0.82 – 1.28)	Ni	
No	74 (46.3)	48 (64.9)				
Extent of disease						
Proctitis	46 (30.7)	35 (76.1)	0.083	1.28 (0.97 – 1.68)	1.29 (0.98 – 1.71)	0.067
Left-sided colitis	52 (34.7)	33 (63.5)	0.687	1.07 (0.79 – 1.44)	1.15 (0.85 - 1.55)	0.382
Pancolitis	52 (34.7)	31 (59.6)		1		
Corticosteroid at diagnosis						
Yes	73 (47.1)	50 (68.5)	>0.20	1.08 (0.86–1.35)	Ni	
No	82 (52.9)	52 (56.6)		1		
Corticosteroid in evolution						
Yes	107 (66.9)	63 (58.0)	0.006	0.74 (0.60-092)	0.79 (0.63 – 0.98)	0.029
No	53 (33.1)	42 (79.2)				
Immunosuppressor or Biologic						
Yes	56 (35)	36 (64.3)	>0.20	1.05 (0.75-1.52)	Ni	
No	104(65)	69 (66.3)				
EIM						
Yes	65 (40.9)	39 (60)	>0.20	0.87 (0.68 – 1.10)	Ni	
No	94 (59.1)	65 (69.1)				
Steroid-dependence						
Yes	52 (32.5)	30(57.7)	0.169	0.83 (0.64 – 1.08)	0.99 (0.73 – 1.33)	0.919
No	108 (67.5)	75 (69.4)				
Steroid-resistance						
Yes	16 (10)	12 (75.0)	>0.20	1.16 (0.85 – 1.58)	Ni	
No	144 (90)	93 (64.6)				

Ni = Not included in multivariate analysis

*Valor p <0.05 = statistically significant

EIM = Extraintestinal manifestation

DISCUSSION:

To our knowledge, this is the first study in the scientific literature analyzing MH as the main outcome of patients with UC, evaluating them endoscopically in a real-life scenario regardless of the active state of disease and including the use of biological therapy. It is also the first cohort study in the Americas to consider the incidence of MH and its associated factors.

This study demonstrated that 65.6% of patients with UC accompanied at an outpatient service achieved endoscopic mucosal healing, of which 43.4% were with the use of aminosalicylates alone. Patients with a history of appendectomy were also identified as healing more, while those requiring corticosteroids had a tendency to heal less. A tendency for greater MH was found among those patients with proctitis. Few studies in the world have evaluated MH in a real-life context; one can mention a Norwegian cohort and another in China. The finding of two out of three individuals reaching healing is superior to the 50% identified in the Norwegian research of Froslie et al¹³ that prospectively studied 354 patients with UC in the 1990s (before biological therapies). The more recent Chinese study identified a higher incidence in healing of 78% (44% with a MES equal to zero), probably due to only evaluating patients in clinical remission¹⁴. The present findings reinforce MH as an attainable therapeutic target in medical practice for the majority of patients, not being restricted to clinical trials with their limited inclusion criteria.

Healing and medications

Healing was observed with the use of aminosalicylates alone in 43,4% of patients. As this is the first-line medication for mild to moderate UC^{15, 16}, almost all patients (159/160) had used some aminosalicylates during follow-up and one-third made use of topical therapy

(alone or in combination). This percentage of healing is similar to the 43.7% found in a meta-analysis with 3977 patients included from clinical trials with mesalazine, in its different presentations⁸. On the other hand, recent clinical trials, also with mesalazine, identified a much higher percentage of healing, varying from 77.6% to 87.5%¹⁷⁻¹⁹. This difference compared with the latest clinical trials could be related to strict inclusion criteria, not selecting the most severe cases¹⁰. MH in 48% of patients receiving immunosuppressants and 58.8% using Infliximab is comparable to the findings in the literature^{6, 11, 12}. No statistical difference was found between these groups of medication, probably as the most serious cases have been exposed to drugs with a greater potential to produce healing, equaling the probability of healing in milder cases, when evaluated together. A type 2 error cannot be ruled out due to the relatively small sample size, especially with the use of IFX. At the time of this study, IFX was the only biologic therapy approved for UC use in Brazil, but was still not included in the protocol for supply by the public health system¹⁵.

An improvement in healing was calculated in the present study with additions of medication in accordance with the usual step-up treatment procedure (aminosalicylate > immunosuppressor > biological). There was a gain of 16.2% in healing with the addition of an immunosuppressor and 6.3% with infliximab. This suggests the possibility of an increased percentage of healing when treatment is carried out in progression, a desired objective when failure of first-line treatment is identified. This result should be interpreted with caution given the 38.9% use of immunosuppressors, which is higher than the 30% described in some cohorts²⁰⁻²² and much higher than the 15% described in the majority of studies²³⁻²⁷.

Factors associated with mucosal healing

Patients with a history of appendectomy showed a 51% higher probability of healing than those who did not undergo this surgery. This is the first study, to our knowledge, that associates a history of appendectomy with MH. The majority of the studies identify appendectomy as a protective factor in the emergence and disease course of UC, although some conflicting data exists.^{1, 28, 29} The pathophysiological explanation lies in the fact that the appendix is an important activation site of autoreactive T cells involved in chronic inflammation and it contains all the necessary cellular machinery for antigen processing, presentation and generation of acquired immune response^{28, 30}.

A systematic review of this topic by Gardenbrek et al³¹, published in 2012, included 6 studies and identified the relationship between appendectomy and reduction in use of immunosuppressants, lower relapse rate and lower colectomy rate. There is another study that linked it to a lower risk of UC development³². However, others have not identified an effect of this surgery on clinical evolution^{14, 33}. Shi et al¹⁴, in the Chinese cohort, did not find association between MH and appendectomy, but they identified only 2.5% of this surgery in their sample.

The use of corticosteroids may be considered a marker of disease severity in view of its indication in patients with severe exacerbation or treatment failure^{16, 34}. The findings of the present study indirectly point to this as their use had a negative impact on MH. This research evaluated other variables related to the use of this medication ("steroid-dependence" and "steroid-resistance") and, although being markers of disease severity, they did not present association with less healing in multivariate analysis (steroid-dependence was significant in bivariate analysis). This can probably be explained by the fact they are suggestive of treatment progression, either by addition of an immunosuppressor or IFX¹⁶. This progression, as previously described, provides an improvement in the percentage of healed

patients, acting as a confounding factor and making the difference non-significant when assessed overall. This situation did not occur in patients requiring corticosteroid alone, who only presented 47.7% (51/107) of progression to a second-line of treatment (data not shown in tables). Therefore, although the isolated use of corticosteroids does not necessarily imply change in treatment, it should be considered as an independent factor associated with a lower probability of healing.

Two other variables, proctitis and male gender, presented a tendency toward a higher probability of healing in multivariate analysis. A power of 75% for proctitis was identified based on calculation of the sample power, which would have statistical significance with a sample of 178 patients, while male gender presented a smaller power (47%), representing the possibility of a more expressive type 2 error. The association of proctitis with MH is in agreement with the literature, since distal disease is a marker of less severity in relation to pancolitis, which tends to present a worse evolution and higher rate of colectomy³⁵⁻³⁷. Patients with proctitis would tend to present increased mucosal healing, resulting in a better prognosis.

The present study has some limitations. Firstly, biases inherent to retrospective studies exist; these were minimized by the period of follow-up but not completely eliminated. The prospective period justifies the small loss of follow-up (10%) identified. The application of retrospective endoscopic scores can also have bias, however data collection was carried out by a single trained gastroenterologist and the majority of exams were performed in the same endoscopy service, which reduces variation in description and interpretation. The results can represent the reality of the regional population and characteristics of local treatment as the study was conducted in a single medical center. The baseline characteristics and treatments conducted show it to be a population similar to other cohorts, although with a tendency to a

more severe presentation (more extensive disease, hospitalization, corticosteroid and immunosuppressant use). Histological criteria of mucosal healing was not used due to the lack of consensus in its definition and prognostic significance^{9, 10, 38}. Endoscopic healing does not mean absence of histological activity³⁹, but more studies are needed to support its use as a therapeutic target. In addition, no laboratory exams were included in the evaluation, although some association with MH is described⁴⁰. Finally, some negative associations could be explained by type 2 error due to the relatively small sample size, especially in the subgroup of patients using infliximab, and this should be further studied in the future with larger populations.

In conclusion, this study found 2 in every 3 patients with UC, accompanied at an outpatient unit and evaluated in a real-life situation, achieved mucosal healing. This demonstrates that it is feasible to seek MH in clinical practice. This should not be a high-cost objective to achieve, restricted to clinical trial environments. Furthermore, it is attainable by almost half the patients with the use of aminosalicylates alone, reinforcing them as the first-line drug treatment, although with less emphatic results than those described in the more recent clinical trials. A considerable gain in MH rates were also seen with the addition of immunosuppressant and biological medications.

Mucosal healing occurs more frequently in patients with a history of appendectomy and there is a tendency of association with proctitis at diagnosis. Patients requiring corticosteroids during treatment should be considered less likely to heal, necessitating closer endoscopic and clinical follow-up. The early identification of patients with a lesser or greater tendency to heal could assist in choosing more aggressive therapy, aiming to change the natural history of the UC. In order to consolidate these findings, further studies evaluating mucosal healing in clinical practice are needed.

REFERENCES

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965-90.
2. Kornbluth A, Sachar DB, Gastroenterology PPCotACo. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23; quiz 524.
3. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-6.
4. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194-201.
5. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-19.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
7. Kane S, Lu F, Kornbluth A, et al. Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:796-800.
8. Römken TE, Kampschreur MT, Drenth JP, et al. High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2190-8.
9. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61:1619-35.
10. Pagnini C, Menasci F, Festa S, et al. "Mucosal healing" in ulcerative colitis: Between clinical evidence and market suggestion. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:54-62.
11. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400.e3.
12. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
13. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-22.
14. Shi HY, Chan FK, Tsang SW, et al. Factors Associated with Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis in Clinical Remission. *Inflamm Bowel Dis* 2015.
15. Sander GB, Picon P, Amaral KM, et al. Portaria SAS/MS nº 861: Ministério da Saúde, 2002:557 - 576.
16. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030.
17. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing--ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:672-8.

18. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75; quiz 432-3.
19. Flourié B, Hagège H, Tucac G, et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:767-75.
20. Desmond AN, Shanahan F. Managing chronic disease in Ireland: hospital admission rates and clinical outcomes in a large ulcerative colitis population. *Ir J Med Sci* 2012;181:65-71.
21. Kleinubing-júnior H, Pinho M, Ferreira LC, et al. Outpatients profile with inflammatory bowel disease. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva* 2011;24:200-203.
22. Lee HS, Park SH, Yang SK, et al. Long-term prognosis of ulcerative colitis and its temporal change between 1977 and 2013: a hospital-based cohort study from Korea. *J Crohns Colitis* 2014.
23. Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1227-38.
24. Portela F, Magro F, Lago P, et al. Ulcerative colitis in a Southern European country: a national perspective. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:822-9.
25. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Fernández-Rodríguez C. Ulcerative colitis in Madrid, Spain: current management. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1826-7.
26. Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology* 2007;132:507-15.
27. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-9.
28. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
29. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
30. Radford-Smith GL. What is the importance of appendectomy in the natural history of IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 Suppl 2:S72-4.
31. Gardenbroek TJ, Eshuis EJ, Ponsioen CI, et al. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14:545-53.
32. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95:171-6.
33. Lee HS, Park SH, Yang SK, et al. Appendectomy and the clinical course of ulcerative colitis: A retrospective cohort study and a nested case-control study from Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:470-7.
34. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
35. Dias CC, Rodrigues PP, Costa-Pereira AD, et al. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis* 2014.
36. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, 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;44:431-40.

37. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-83.
38. Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, et al. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology* 2015;148:37-51.e1.
39. Rosenberg L, Nanda KS, Zenlea T, et al. Histologic markers of inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:991-6.
40. Rosenberg L, Lawlor GO, Zenlea T, et al. Predictors of endoscopic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:779-84.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo identificou que dois em cada três pacientes com RCU, acompanhados ambulatoriamente, atingem a cicatrização da mucosa quando avaliados em estudo de vida real. Isso demonstra ser factível a busca pela CM na prática clínica e não é este um objetivo inatingível, restrito a ensaios clínicos e alcançado somente com medicações de alto custo. Além disso, quase metade dos pacientes atinge esse objetivo com uso apenas de aminossalicilatos, reafirmando ser essa a droga de primeira linha do tratamento, embora com resultados não tão expressivos quanto descritos nos ensaios clínicos mais recentes. Houve ainda um ganho em cicatrização com o acréscimo dos imunossupressores e biológicos.

A CM ocorre mais frequentemente nos pacientes com apendicectomia prévia e há uma tendência de associação com retite e sexo masculino. Pacientes que necessitem de corticoide durante o tratamento devem ser considerados com menor probabilidade de cicatrizar, necessitando um seguimento endoscópico e clínico mais próximo. Identificar precocemente aqueles pacientes que tem uma maior ou menor tendência a cicatrizar poderá ajudar na escolha de terapia mais agressiva, visando à mudança da história natural da RCU. Para consolidar esses achados, outros estudos que avaliem a cicatrização na prática clínica são necessários.

7 ANEXOS

7.1 ANEXO A INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA

PROJETO DE MESTRADO – César Al-Alam Elias

Orientador: Prof. Carlos Fernando Francesconi



1. Data nascimento ___/___/____ 2. Idade ____ 3. Sexo (1) Fem (2) Masc
4. Início sintomas: ___/___/____ 5. Diagnóstico: ___/___/____
6. Início acompanhamento ___/___/____ 7. Cor: (1) Branco (2) Negro (3) Pardo
8. Tabagismo: (1) Ativo (2) Ex-tabagista (3) Nunca fumou
9. História familiar de DII (1) Não (2) Sim
10. Extensão no diagnóstico () 11. Extensão atual ()
12. Manifestação extraintestinal (MEI) 1 () 13. MEI 2 () 14. MEI 3 ()

CORTICOIDE

15. Uso de corticoide no diagnóstico () 16. Corticoide ao longo do tratamento ()
17. Corticodependência () 18. Corticorresistência ()

MEDICAMENTOS:

19. Mesalazina VO (1) Nunca usou (2) Em uso (3) Suspendeu
20. Mesa VO início ___/___/____
21. Mesa VO Resposta (1) Sem resposta (2) Completa (3) parcial
22. Mesa VO Efeito Adverso () 23. Mesa VO TIPO Efeito Adverso ()
24. Mesa VO Data suspensão ___/___/____
25. Mesalazina tópica () 26. Mesa tópica início ___/___/____
27. Mesa tópica Resposta () 28. Mesa tópica Efeito Adverso ()
29. Mesa tópica TIPO Efeito Adverso () 30. Mesa tópica Data suspensão ___/___/____
31. Sulfasalazina () 32. Sulfasalazina Início ___/___/____
33. Sulfa Resposta () 34. Sulfa Efeito Adverso ()
35. Sulfa Tipo Efeito Adverso () 36. Sulfa Data suspensão ___/___/____
37. **Azatioprina** () 38. Azatioprina Início ___/___/____
39. Azatioprina Resposta () 40. Azatioprina Indicação ()
41. Azatioprina Efeito Adverso () 42. Aza Tipo Afeito Adverso ()
43. Aza Data suspensão ___/___/____
44. **Ciclosporina** () 45. Ciclosporina Início ___/___/____
46. Ciclosporina Resposta () 47. Ciclosporina indicação ()
48. Ciclo Efeito Adverso () 49. Ciclo TIPO Efeito Adverso ()
50. Ciclo Data suspensão ___/___/____
51. **Infliximabe** () 52. Infliximabe Início ___/___/____
53. Infliximabe Resposta () 54. Infliximabe Indicação ()
55. Infliximabe Efeito Adverso () 56. Infliximabe TIPO Efeito Adverso ()
57. Infliximabe Data suspensão ___/___/____
58. Outras medicações – (1) não (2) tacrolimus (3) metrotrexato
59. Número de Hospitalizações pela RCU ou EA das medicações ()
60. Colectomia () 61. Motivo da Colectomia: (1) Tumor (2) perfuração
(3) Refratariedade clínica (4) Megacolon refratário
62. Data colectomia ___/___/____
63. Apendicectomia prévia ()
64. Colonoscopia após 1 ano da última troca de medicação ()
65. Se resposta anterior 1, motivo: _____
66. Data colonoscopia ___/___/____ 67. Classificação de Mayo última colono ()
68. Óbito () 69. Data óbito ___/___/____
70. Causa do óbito (1) Diretamente relacionado (2) Possivelmente (3) Não relacionado

7.2 ANEXO B



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

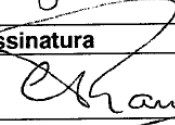

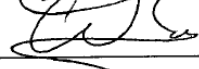
Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais

Título do Projeto

EVOLUÇÃO CLÍNICA AMBULATORIAL DA RETOCOUTE ULCERATIVA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO.	Cadastro no GPPG
---	------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, 09 de JULHO de 2013.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
CARLOS FERNANDO DE MAGALHÃES FRANCESCOVI	
CÉSAR AL-ALAM ELIAS	
CRISTINA FLORES	
LAURA BENATA DE BONA	