



**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina**

Élen Farinelli de Campos Silva

**Preditores de Gravidade na Retocolite
Ulcerativa**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a)
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Ligia Yukie Sasaki

Coorientador: Prof. Adj. Rogério Saad Hoosne

**Botucatu
2018**

Élen Farinelli de Campos Silva

PREDITORES DE GRAVIDADE NA RETOCOLITE ULCERATIVA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientadora: Profa.Dra. *Ligia Yukie Sasaki*

Coorientador: Prof. Adj. *Rogério Saad Hossne*

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Silva, Élen Farinelli de Campos.

Preditores de Gravidade na Retocolite Ulcerativa / Élen Farinelli de Campos Silva. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lígia Yukie Sasaki

Coorientador: Rogério Saad Hoosne

Capes: 40101002

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Proctocolite. 3. Colectomia. 4. Cólon (Anatomia) - Câncer. 5. Gravidade do paciente. 6. Morte - Causas.

Palavras-chave: câncer colorretal; colectomia; gravidade ; óbito; retocolite ulcerativa.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“Não há começo que não leve a um fim, nem um fim
que não leve a um novo começo.”

Robinson Sá

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a três pessoas, âncoras de minha vida.

Meu pai CELSO, o qual é meu porto seguro, razão de minha existência, homem íntegro e de caráter, de quem me orgulho e agradeço a Deus todos os dias por ter nascido filha. Se cheguei até aqui, foi por ter tido você sempre ao meu lado. Obrigada por tudo o que faz por mim. Te amo infinitamente.

Minha mãe HAIDÊ (in memoriam), a pessoa que perdi aos 14 anos de idade. Ela não viu me formar, casar, nem ver meus filhos, mas foi ela quem me ensinou a ter princípios e caráter. Foi ela quem me mostrou que com humildade e um sorriso podemos chegar longe. Mãe, por onde eu for a levarei sempre em meu coração! Te amo para sempre.

E por último, eu dedico este trabalho a quem me aguenta todos os dias. A quem me apoia, entende, ajuda e fortalece. A quem eu amo desde meus 12 anos de idade. A quem eu escolhi envelhecer ao lado. A quem eu decidi e prometi amar todos os dias de minha vida: meu marido, FÁBIO.

Vocês três foram e são minha luz em meio as trevas, a certeza na incerteza, o socorro na angústia, e a referência como seres humanos.

Obrigada por tudo o que fizeram e fazem por mim.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, autor e mantenedor da minha vida, quem viu em minhas lágrimas forças para vencer, ouviu meus pedidos e me fez crescer.

A minha querida amiga ISABEL CRISTINA LOPES DA SILVA, que me indicou e me incentivou a iniciar o Mestrado. Bel, sem você nada disso se concretizaria.

A minha referência como profissional, mãe de seus filhos de sangue e de seus alunos, minha orientadora, Prof^a. Dr^a LIGIA SASSAKI, ser humano correto, inteligente, sempre disposta a ajudar a todos, a qual agradeço a Deus pelo privilégio de ser aluna, não só de mestrado, mas da vida, pois seus ensinamentos vão além da ciência. Que Deus a conserve assim, parabéns pela mulher e profissional que é, e muito obrigada por tudo o que faz e fez por mim. A levarei para sempre em meu coração.

Ao Prof^o. Adj. Dr. ROGÉRIO SAAD, meu coorientador a quem agradeço os ensinamentos feitos e, principalmente o fato de poder ter meu pai hoje comigo, pois sem sua ajuda, da Dra Ligia, Dr.Kike e Dr. Márcio Barakat não sei se isto seria possível. Gratidão eterna pelo acolhimento e tudo o que fizeram por nós.

À minha sogra GILKA, tia MARIA DO CARMO e à grande família CAMPOS, FARINELLI e VICTOR. Sem vocês nada disso seria possível. Me desculpem pela ausência algumas vezes, mas “sem o esforço da busca, não há a alegria da vitória”. Minha conquista é a conquista de vocês também.

A minhas grandes e amadas amigas CARINA, JOSIANE, ROSE, NATHÁLIA, RAQUEL e RAFAELA. Vocês me ouviram, me acalmaram, me ajudaram com as disciplinas e com vários aspectos do mestrado, me aconselharam quando mais precisei, e eu não vejo minha vida sem o amor e carinho de vocês.

A FER, DENISE DAMIN, LUDMILA e ROBERTHA. Cada uma de vocês sabe o quanto é especial para mim e o quanto agradeço a ajuda prestada, a dedicação e o carinho impagáveis. Vocês moram em meu coração.

A JAQUE e a TODO O GRUPO DII, pelo aprendizado, pelas oportunidades e pelo apoio oferecido. Vocês são TOP!

Ao setor da Unesp ao qual caberia uma página de agradecimentos: DGAA, onde realizei minha coleta de dados; SHIRLLEY, JULIANA, JULIANA CONEGLIAN, MÔNICA, LUCAS e SANDRO. Muito obrigada por me aguentarem fielmente várias horas diárias, por me proporcionarem muito mais do que mereço! Essa conquista só se fez porque tive vocês ao meu lado. Também agradeço a UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA DA UNESP: UPECLIN pela permissão em usar seu espaço nos dias de reforma do DGAA.

Ao criador de meu Banco de Dados: ANDRÉ FRANCO PAGNIN. Obrigada pela disponibilidade e paciência, André! Você é parte integrante e indispensável de minha conquista.

Ao Prof. Dr. FERNANDO ROMERO e à nutricionista LÍVIA pela disponibilidade em me deixarem usar a sala do Departamento a noite e aos finais de semana. A ajuda de vocês foi essencial na reta final. Obrigada pelo apoio!

À ELOÍSA do EAP pela análise estatística e ao MÁRIO do Departamento da Clínica Médica. Sem a ajuda e o trabalho de vocês não conseguiria concretizar meu Mestrado.

A TODOS que de alguma forma contribuíram para que este sonho se realizasse: Muito obrigada!

“Mas não deixe a tempestade cobrir sua vontade de atravessar as nuvens e viver, olhando o horizonte que não está tão longe e esperar no Deus que vai além.” Pedro Valença

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract	4
1. Introdução	7
2. Objetivos	12
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivo Secundário.....	13
3. Pacientes e Métodos	14
3.1 Aspectos Éticos	15
3.2 Desenho do Estudo.....	15
3.3 Pacientes.....	15
3.3.1 Critérios de Inclusão	15
3.3.2 Critérios de Exclusão	15
3.4 Protocolo Sociodemográfico e Estilo de Vida	16
3.5 Características Clínicas da Retocolite Ulcerativa.....	16
3.5.1 Extensão da Doença.....	16
3.5.2 Índice de Atividade Clínica da RCU	16
3.5.3 Índice de Atividade Endoscópica da RCU.....	17
3.5.4 Presença de Manifestações Extra-intestinais	17
3.5.5 Tratamento Clínico Medicamentoso	17
3.6 Comorbidades e Antecedentes Familiares	17
3.7 Exames Laboratoriais.....	18
3.8 Critérios de Gravidade.....	18
3.8.1 Internação	18
3.8.2 Cirurgia de Colectomia	18
3.8.3 Câncer Colorretal	19
3.8.4 Óbito	19
3.9 Análise Estatística.....	19
4. Resultados	20
4.1 Características Sociodemográficas.....	21
4.2 Características Clínicas da Retocolite Ulcerativa.....	22

4.2.1	Extensão da Doença.....	22
4.2.2	Atividade Clínica e Atividade Endoscópica.....	23
4.2.3	Manifestações Extra-Intestinais	24
4.2.4	Tratamento Clínico Medicamentoso	24
4.3	Comorbidades e Antecedentes Familiares	25
4.4	Critérios de Gravidade.....	26
4.4.1	Internação	26
4.4.2	Cirurgia de Colectomia	29
4.4.3	Câncer Colorretal	32
4.4.4	Óbito	35
4.5	Análise de Sobrevida.....	40
5.	Discussão.....	49
5.1	Características Epidemiológicas.....	50
5.2	Características Clínicas da Retocolite Ulcerativa.....	54
5.3	Preditores de Gravidade na Retocolite Ulcerativa.....	55
5.3.1	Necessidade de Internação.....	55
5.3.2	Cirurgia de Colectomia	55
5.3.3	Câncer Colorretal	57
5.3.4	Óbito	58
6.	Considerações Finais	60
7.	Conclusões.....	62
8.	Referências Bibliográficas	64
9.	Anexos.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características sociodemográficas dos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	22
Tabela 2.	Características clínicas e endoscópicas dos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa	23
Tabela 3.	Variáveis associadas com a necessidade de internação entre os pacientes com Retocolite Ulcerativa.....	27
Tabela 4.	Análise de Regressão Logística Univariada entre a necessidade de internação e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	28
Tabela 5.	Análise de Regressão Logística Multivariada entre a necessidade de internação e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	29
Tabela 6.	Variáveis associadas com a cirurgia de colectomia entre os pacientes com Retocolite Ulcerativa.....	30
Tabela 7.	Análise de Regressão Logística Univariada entre cirurgia de colectomia e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	31
Tabela 8.	Análise de Regressão Logística Multivariada entre cirurgia de colectomia e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	32
Tabela 9.	Variáveis associadas com a evolução para câncer colorretal entre os pacientes com Retocolite Ulcerativa.....	33
Tabela 10.	Análise de Regressão Logística Univariada entre evolução para câncer colorretal e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	34
Tabela 11.	Análise de Regressão Logística Multivariada entre a evolução para câncer colorretal e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	35
Tabela 12.	Variáveis associadas com o óbito entre os pacientes com Retocolite Ulcerativa.....	36
Tabela 13.	Análise de Regressão Logística Univariada entre óbito e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	39
Tabela 14.	Análise de Regressão Logística Multivariada entre óbito e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	40
Tabela 15.	Análise de Regressão Logística Multivariada entre óbito e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.....	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Prevalência das manifestações extraintestinais nos portadores de Retocolite Ulcerativa.....	24
Gráfico 2.	Distribuição do uso das medicações nos portadores de Retocolite Ulcerativa.....	25
Gráfico 3.	Prevalência das comorbidades nos portadores de Retocolite Ulcerativa.....	26
Gráfico 4.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e primeira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa.....	41
Gráfico 5.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e primeira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença.....	41
Gráfico 6.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e primeira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual.....	42
Gráfico 7.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e segunda internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença.....	42
Gráfico 8.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e segunda internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual.....	43
Gráfico 9.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e terceira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença.....	43
Gráfico 10.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e terceira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual.....	44
Gráfico 11.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para colectomia nos pacientes com Retocolite Ulcerativa.....	44
Gráfico 12.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para colectomia nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença.....	45
Gráfico 13.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para colectomia nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual.....	45
Gráfico 14.	Gráfico 14. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para câncer colorretal nos pacientes com Retocolite Ulcerativa.....	46
Gráfico 15.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para câncer colorretal nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença.....	46
Gráfico 16.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para câncer colorretal nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual.....	47
Gráfico 17.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e óbito nos pacientes com Retocolite Ulcerativa.....	47
Gráfico 18.	Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e óbito nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-TNF – Anti-fator de Necrose Tumoral
CCC – Colecistopatia Crônica Calculosa
CEP – Colangite Esclerosante Primária
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
DC – Doença de Crohn
DII – Doença Inflamatória Intestinal
DM – Diabetes Mellitus
DP – Desvio Padrão
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico
ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de Confiança
LES – Lupus Eritematoso Sistêmico
MEI – Manifestação Extra Intestinal
OR – Odds Ratio
PCR – Proteína-C-Reativa
RCU – Retocolite Ulcerativa
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESUMO

Preditores de Gravidade na Retocolite Ulcerativa. ÉLEN FARINELLI DE CAMPOS SILVA¹; Rogerio Saad-Hossne²; Ligia Yukie Sasaki¹. ⁽¹⁾Departamento de Clínica Médica, Divisão de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista/UNESP; ⁽²⁾Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista/UNESP

Introdução: as Doenças Inflamatórias Intestinais (IBD), representadas pela Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa (RCU), podem evoluir com sintomas incapacitantes que comprometem a qualidade de vida de seus portadores. A identificação precoce de doença grave permite terapêutica inicial mais agressiva com menores taxas de complicações e hospitalizações, cirurgias e morte. O objetivo do presente estudo foi identificar as variáveis associadas à necessidade de hospitalização, cirurgia de colectomia, evolução para câncer colorretal e óbito em pacientes portadores de RCU.

Metodologia: foi realizado estudo observacional e retrospectivo com coleta de dados de pacientes acompanhados no Ambulatório de DII da Faculdade de Medicina de Botucatu, totalizando 284 pacientes elegíveis. Excluímos 30 pacientes com dados faltantes, totalizando 254 pacientes analisados. As características demográficas, tabagismo, aspectos clínicos como extensão e atividade da doença, além da presença de manifestações extraintestinais (MEI), medicamentos em uso e comorbidades foram avaliados. Os desfechos considerados foram necessidade de hospitalização por complicações da doença, necessidade de colectomia, evolução para câncer colorretal ou óbito. Análise estatística: análise descritiva e testes de associação. Foram realizadas análises de regressão logística univariada e multivariada para avaliar as variáveis associadas ao desfecho. As variáveis de desfecho foram necessidade de hospitalização, colectomia, câncer colorretal e óbito. A curva de sobrevida foi realizada utilizando o teste Log Rank, no qual o evento inicial foi a data do diagnóstico e o evento final foi a necessidade de hospitalização, colectomia, câncer colorretal ou óbito ou o último contato com o paciente. Nível de significância $p < 0,05$.

Resultados: a média de idade foi de 46,64 ($\pm 16,88$) anos, 62,99% eram mulheres, 49,61% apresentavam pancolite e 45,68% estavam em remissão clínica. Em relação

ao tabagismo, 66,40% dos pacientes eram não-fumantes, 28,06% ex-fumantes e 5,53% fumantes. MEI foi observada em 52,36% dos pacientes e 10,63% dos pacientes estavam em uso de terapia biológica. Noventa e três pacientes (29,06%) necessitaram de hospitalização. As variáveis associadas com hospitalização foram extensão pancolite, presença de colangite esclerosante primária (OR: 4,884; IC95% 1,199-19,890; $p=0,02$) e presença de complicações (OR: 5,34; IC95% 2,445 - 11,770; $p<0,0001$). Vinte e quatro pacientes (9,45%) foram submetidos à cirurgia de colectomia total. A necessidade de cirurgia foi associada ao tempo de seguimento (OR: 1,074; IC95% 1,074-1,13; $p=0,01$). Seis pacientes (2,36%) apresentaram câncer colorretal. A presença de câncer colorretal foi associada com a idade ao diagnóstico (OR: 1,060; IC95%: 1,003-1,119; $p=0,04$) e tabagismo ativo (OR: 6,999; IC95%: 1,017-48,161; $p=0,02$). Vinte e cinco pacientes (9,84%) morreram. As variáveis associadas ao óbito foram a pontuação total do escore de Mayo (OR: 1,338; IC95%: 1,011-1,770; $p=0,04$), uso de prednisona (OR: 5,218; IC95%: 2,053-13,261; $p=0,0005$), presença de desnutrição (OR: 3,307, IC95%: 1,300-8.408, $p=0,01$) e a necessidade de hospitalização (OR: 3,307; IC95%: 1,462-28,195; $p=0,01$).

Conclusões: a presença de pancolite e a presença de colangite esclerosante primária foram associadas à necessidade de hospitalização. A presença de câncer colorretal foi associada ao tabagismo. As variáveis associadas ao óbito foram relacionadas com a atividade da doença, como a pontuação total do escore de Mayo, o uso de prednisona, a presença de desnutrição e a necessidade de hospitalização.

Palavras-chave: Gravidade do Paciente, Colectomia, Câncer Colorretal, Óbito, Retocolite Ulcerativa

ABSTRACT

Predictors of Severity in Ulcerative Colitis patients. ÉLEN FARINELLI DE CAMPOS SILVA¹; Rogerio Saad-Hossne²; Ligia Yukie Sasaki¹. ⁽¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Botucatu Medical School at Sao Paulo State University/UNESP; ⁽²⁾Department of Surgery, Botucatu Medical School at Sao Paulo State University/UNESP

Introduction: Inflammatory bowel diseases (IBD), represented by Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC), can evolve with disabling symptoms that compromise the patients quality of life. The early identification of severe disease allows a more aggressive therapeutic approach with a lower risk of complications and lower rates of hospitalizations, surgeries and death. The objective of the present study was to identify the variables associated with the need for hospitalization, need for colectomy, presence of colorectal cancer and death occurrence in UC patients.

Methodology: An observational and retrospective study was carried out collecting data from patients from Botucatu Medical School, totalizing 284 eligible patients. We excluded 30 patients with insufficient data, totalizing 254 analyzed. Demographic characteristics, smoking status, clinical aspects of the disease as extension and disease activity, besides presence of extraintestinal manifestations (EIM), medications in use and comorbidities were evaluated. The severity criteria considered were hospitalization due to disease complication, need for colectomy, and evolution to colorectal cancer or death. Statistical analysis: descriptive analysis and association tests. Univariate and multivariate logistic regression analyzes were performed to study the variables associated with the outcome. The outcome variables were hospitalization, colectomy, colorectal cancer and death. Survival analysis was performed using the Log Rank test, in which the initial event was the date of diagnosis and the final events were the need for hospitalization, colectomy, colorectal cancer or death or the last contact with the patient. Significance level $p < 0.05$. The local Ethic Committee approved the study.

Results: Two hundred and fifty-four UC patients were evaluated. The mean age was 46.64 (± 16.88)y, 62.99% were women, 49.61% presented pancolitis and 45.68% were in clinical remission. Regarding current smoking, 66.40% of the patients were

non-smokers, 28.06% ex-smokers and 5.53% smokers. EIM was observed in 52.36% of the patients and 10.63% of them was receiving biological therapy. Ninety-three patients (29.06%) required hospitalization and it was associated with pancolitis extension, presence of primary sclerosing cholangitis (OR:4.884; IC95% 1.199-19.890; p=0.02) and presence of complications (OR:5.364; IC95% 2.445-11.770; p<0.0001). Twenty-four patients (9.45%) underwent total colectomy. The need for surgery was associated with follow-up time (OR:1.074; IC95% 1.074-1.138; p=0.01). Six patients (2.36%) presented colorectal cancer. The presence of colorectal cancer was associated with age at diagnosis (OR:1.060; 95%CI 1.003-1.119; p=0.04) and current smoking (OR:6,999; 95%CI 1.017-48.161; p=0.02). Twenty-five patients (9.84%) died. The variables associated with death were the total Mayo Score (OR:1.338; 95%CI 1.011-1.770; p=0.04), prednisone use (OR:5.218; 95%CI 2.053-13.261; p=0.0005), presence of malnutrition (OR:3.307, 95%CI:1.300-8.408, p=0.01), and the need for hospitalization (OR:3.307; 95%CI:1.462-28.195; p=0.01).

Conclusions: The presence of pancolitis and the presence of primary sclerosing cholangitis were associated with the need for hospitalization. The presence of colorectal cancer was associated with current smoking. The variables associated with death were related with disease activity, such as the total Mayo Score, prednisone use, presence of malnutrition and the need for hospitalization.

Key words: Patient's Severity, Colectomy, Colorectal Cancer, Death, Ulcerative Colitis

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) incluem desordens inflamatórias crônicas e distintas do trato gastrointestinal, representadas pela Doença de Crohn (DC) e pela Retocolite Ulcerativa (RCU) (SIPAHI; SANTOS, 2009).

A RCU é caracterizada por uma inflamação difusa da mucosa e da submucosa limitada à região do reto e ao cólon. É classificada de acordo com a extensão da inflamação, dividindo-se em proctite ou distal quando o envolvimento é limitado ao reto, hemicolite quando o envolvimento é limitado à porção do cólon distal à flexão esplênica, e pancolite quando o envolvimento se estende além do cólon transversal proximal (SILVERBERG *et al.*, 2005). Com relação à atividade clínica, a doença é classificada em remissão, atividade discreta, moderada ou grave (SCHROEDER *et al.*, 1987).

Apesar dos frequentes avanços da área da genética, a patogênese da RCU ainda não é totalmente esclarecida (ESMAT *et al.*, 2014; CUTHBERT *et al.*, 2002; FIOCCHI, 1998; LAKATOS *et al.*, 2006; SARTOR, 2006). Com relação à etiologia, acredita-se que existam relações complexas entre fatores genéticos e ambientais, a imunorregulação da mucosa e a microbiota intestinal. Os fatores de risco para o desenvolvimento da RCU não são claramente definidos, mas sabe-se da influência de susceptibilidade genética, histórico familiar, idade, sexo, raça e tabagismo, entre outros fatores (COSNES *et al.*, 2011; PRELIPCEAN *et al.*, 2014; LOFTUS, 2004).

A incidência e prevalência da RCU são maiores em países com maior desenvolvimento econômico, como países do norte da Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia (BURISCH & MUNKHOLM 2013; NG *et al.*, 2013). Nota-se um aumento no número de pacientes acometidos por DII nos países do Sul e do Leste da Europa, e em menor escala, no Oriente Médio, norte da África e países asiáticos (BAUMGART *et al.*, 2011; COSNES *et al.*, 2011; AHUJA & TANDON, 2010). Estudos apontam para aumento na prevalência de DII na América Latina, porém a incidência dessas doenças ainda é baixa nesta região (STANLEY, TANI, SKOOG, 1990; FIGUEROA *et al.*, 2005). Provavelmente esta diferença nas taxas de incidência e prevalência seja devido aos fatores ambientais e genéticos envolvidos, porém, deve-se levar em consideração as diferenças na metodologia dos estudos e a forma de notificação da doença dentro do sistema de saúde de cada

país (FARROKHYAR, SWARBRICK, IRVINE, 2001; KARLINGER *et al*, 2001; LOFTUS, SCHOENFELD, SANDBORN, 2002). Estudos retrospectivos mostram aumento da taxa de incidência nos países em desenvolvimento, como nos países da América do Sul (TORRES *et al*, 2011).

No Brasil, estudos sobre epidemiologia em DII são escassos, entretanto, observa-se aumento no número de consultas ambulatoriais e hospitalizações por essas doenças nos principais centros urbanos do Brasil (KLEINUBING *et al*, 2011; VICTORIA, SASSAKI, NUNES, 2009; ELIA *et al*, 2007). Estudo realizado no estado de São Paulo mostra aumento da incidência nas últimas décadas e a alteração da proporção entre casos de DC e RCU com aumento nos casos de DC, semelhante ao que ocorreu em outros países em desenvolvimento (VICTORIA, SASSAKI, NUNES, 2009).

A RCU acomete tanto homens quanto mulheres (DOBSON, 2002) e é mais frequente em pessoas da raça branca (WIERZBICKA *et al* 2016). A faixa etária mais acometida varia entre 15 e 30 anos, tendo um segundo pico de acometimento entre 60 e 80 anos (STEIDLER *et al*, 2000).

O tratamento clínico da doença visa a redução dos sintomas e a obtenção de remissão clínica, endoscópica e prevenção de complicações. Dentre as medicações utilizadas para tratamento clínico podemos citar os aminossalicilatos e derivados, glicocorticoides, imunossupressores e a terapia biológica (CORTOT; FLEMING; MALAGELADA, 1979; DOBBINS & BINDER, 1977; DHARMSATHAPHORN *et al.*, 1982; KING & TOSKES, 1986). Em pacientes com atividade leve a moderada recomenda-se inicialmente o uso de derivados salicílicos por via oral como sulfassalazina e mesalazina, podendo esta última ser empregada também via enema ou supositório. Nos casos de retite pode-se utilizar inicialmente apenas terapia via retal com o uso da mesalazina supositório ou mesalazina enema (DIGNASS *et al*, 2012; BURGER & TRAVIS, 2011). Nos casos de dependência e ou não resposta clínica com o uso de corticosteroides, está indicado o uso de imunossupressores orais como a azatioprina ou a 6-mercaptopurina, evoluindo progressivamente com a dose conforme a tolerância do paciente. A falta de resposta aos imunossupressores implica na indicação de terapia biológica (DIGNASS, LINDSAY, STURN *et al*, 2012; BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL

DISEASES, 2010; BURGER & TRAVIS, 2011). O tratamento cirúrgico é indicado nos casos de refratariedade ao tratamento clínico, presença de displasia ou presença de carcinoma (DIGNASS, LINDSAY, STURN, 2012; VAN *et al*, 2013).

A cicatrização da mucosa é considerada um objetivo primário em ensaios clínicos e é cada vez mais utilizada na prática clínica como parâmetro chave no prognóstico de pacientes com DII, pois pode alterar o curso natural da doença, estando associada com remissão clínica sustentada, tempo mais longo para recidivas e taxas reduzidas de hospitalizações e ressecções cirúrgicas. (D'HAENS *et al*, 2009; RUTGEERTS *et al*, 2006; BAERT *et al*, 2010; D'HAENS *et al*, 2002; FROSLIE *et al*, 2007; SCHNITZLER *et al*, 2009).

Além da cicatrização de mucosa como parâmetro chave na evolução dos pacientes, outros fatores clínicos foram descritos, como presença de pancolite e presença de manifestações extra intestinais que estão relacionados com maior índice de insucesso terapêutico e necessidade de cirurgia nos pacientes com RCU (AGRICULTOR, EASLEY; RANKIN, 1993; GOWER *et al*, 2009). Outros fatores associados com evolução mais grave da doença foram a idade jovem no momento do diagnóstico (ROTH *et al*, 2010; LEE *et al*, 2010) e histórico familiar de RCU (HARITUNIANS *et al*, 2010; HALME *et al*, 2002),

Desde a década de 60, a mortalidade dos pacientes com RCU vêm diminuindo gradativamente. Isto deve-se à melhora das medidas terapêuticas, clínicas e cirúrgicas disponíveis (SONNENBERG, 2007). Uma metanálise publicada em 2010 mostrou que a mortalidade geral dos pacientes com RCU não difere da mortalidade da população em geral, salvo os pacientes com doença mais grave e extensa. Os autores apontam que o aumento da mortalidade neste grupo de pacientes deve-se ao uso de medicação imunossupressora, com maiores riscos de complicações (LANGHOLZ, 2010). Ressecções intestinais emergenciais em pacientes com DII estão associadas a maiores taxas de mortalidade. Os fatores envolvidos foram a desnutrição e o uso de corticosteroides, imunossupressores e agentes biológicos (VAN, WOLTHUIS, D'HOORE, 2012). Outros fatores citados foram a necessidade de múltiplas operações, anemia e uso prévio de corticosteroide (ROPELATO, *et al* 2017).

Mais estudos são necessários para avaliar se as variáveis previamente mencionadas melhorariam a tomada de decisões e afetariam o resultado do tratamento dos pacientes com DII (YARUR *et al*, 2011). A classificação dos pacientes em subgrupos com fenótipos clínicos distintos e o fato de estimar a gravidade da doença e o grau de atividade inflamatória são essenciais para se definir o manejo da doença visando melhor tratamento e melhor prognóstico no manejo dos pacientes (SILVERBERG *et al*, 2005; COSNES *et al*, 2002; SATSANGI, 2006).

Pretendemos com este estudo identificar as variáveis associadas com desfecho desfavorável nos pacientes com RCU, como necessidade de internação, cirurgia de colectomia, câncer colorretal e óbito; almejando a identificação precoce dos pacientes de alto risco de complicações. Dessa maneira, poderemos instituir prontamente a terapêutica mais apropriada, impedindo, a evolução para formas mais graves e incapacitantes. Além disso, os pacientes e seus familiares poderão receber melhores orientações sobre a doença e seu prognóstico, podendo contribuir com o tratamento preconizado. Da mesma forma, a equipe de saúde estaria atenta para identificação dos pacientes mais graves e teria a oportunidade de mudar a evolução desfavorável da doença.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Identificar as variáveis associadas com a necessidade de internação, cirurgia de colectomia, evolução para câncer colorretal e óbito nos portadores de Retocolite Ulcerativa

2.2 Objetivo Secundário

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa
- Avaliar a curva de sobrevida para os desfechos: necessidade de internação, cirurgia de colectomia, evolução para câncer colorretal ou óbito

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

Este projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu e aprovado sob número de parecer 50640915.2.0000.5411. Foi solicitada dispensa de aplicação do TCLE por tratar-se de levantamento retrospectivo.

3.2 Desenho do Estudo

Foi desenvolvido estudo de coorte dinâmica retrospectiva/prospectiva com levantamento de dados de prontuário dos pacientes.

3.3 Pacientes

Foram identificados todos os pacientes que já passaram pelo Ambulatório de Doenças Inflamatórias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu com diagnóstico confirmado de RCU constituindo uma amostra de 284 pacientes elegíveis. O período de coleta de dados foi de março de 2016 a outubro de 2017. Para cada paciente avaliado no estudo foi preenchido um banco de dados no qual constavam informações demográficas, dados clínicos, e dados de desfecho como necessidade de internação, necessidade de cirurgia de colectomia, evolução para câncer colorretal e óbito. No total, 30 pacientes foram excluídos do estudo por falta de dados essenciais no prontuário.

3.3.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes com diagnóstico confirmado de Retocolite Ulcerativa através de parâmetro clínico, histológico ou endoscópico
- Indivíduos a partir de 15 anos, de ambos os sexos

3.3.2 Critérios de Exclusão

- Falta de dados no prontuário como idade, sexo, confirmação da doença ou extensão da doença

3.4 Protocolo Sociodemográfico e Estilo de Vida

As variáveis analisadas foram idade, idade ao diagnóstico, gênero, estado civil, procedência, raça, escolaridade e tabagismo. A idade foi coletada no diagnóstico e no momento da última consulta do paciente. As outras variáveis demográficas foram coletadas do momento do diagnóstico do paciente. Tabagismo foi avaliado no diagnóstico e na última consulta.

Foram também avaliados o tempo de acompanhamento do paciente no ambulatório, a data de início dos sintomas, a data do diagnóstico e o tempo sem diagnóstico.

O paciente foi considerado ativo quando o mesmo compareceu a uma consulta no período de até 1 ano antes do momento da coleta.

3.5 Características Clínicas da Retocolite Ulcerativa

3.5.1 Extensão da doença (Anexo A)

A RCU foi classificada em pancolite, hemicolite esquerda ou colite distal, dependendo da extensão do processo inflamatório. Os dados com relação à extensão do processo inflamatório foram obtidos a partir da colonoscopia diagnóstica do paciente.

3.5.2 Índice de Atividade Clínica da RCU (Anexo B)

A classificação da atividade da doença foi avaliada através do Escore de Mayo (SCHROEDER *et al.*, 1987), podendo ser dividida em doença em remissão (0 a 2 pontos), atividade discreta (3 a 5 pontos), moderada (6 a 10 pontos) ou grave (11 e 12 pontos). O Escore de Mayo avalia os seguintes parâmetros: número de evacuações, presença de sangramento retal, achados endoscópicos e avaliação global do paciente. Os dados foram obtidos da última consulta do paciente no sistema.

3.5.3 Índice de Atividade Endoscópica da RCU (Anexo B)

A classificação endoscópica da doença foi avaliada através do Escore Endoscópico de Mayo (SCHROEDER *et al.*, 1987). O escore avalia os seguintes parâmetros: padrão vascular, presença de eritema, friabilidade, erosões, sangramento espontâneo e presença de ulcerações. A doença é classificada em remissão endoscópica, atividade endoscópica discreta, atividade endoscópica moderada ou atividade endoscópica grave. Os dados foram coletados do último exame endoscópico do paciente.

3.5.4 Presença de Manifestações Extra-intestinais

Foi avaliada a presença de MEI em qualquer período do acompanhamento do paciente. As MEI avaliadas foram: artralgia, artrite periférica, espondilite anquilosante, sacroileíte, osteopenia, osteoporose, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, aftas orais, episclerite, uveíte, colangite esclerosante primária (CEP), trombose venosa, cálculo renal, colecistopatia crônica calculosa (CCC), anemia, febre, perda de peso, desnutrição, infecção grave, neurite óptica, vasculite, lúpus eritematoso sistêmico (LES).

3.5.5 Tratamento Clínico Medicamentoso

Foi avaliado o tratamento medicamentoso em uso pelo paciente na última consulta do prontuário. Foram avaliadas as seguintes medicações: Mesalazina comprimido, mesalazina supositório, mesalazina enema, sulfassalazina, azatioprina, metotrexate injetável, prednisona, hidrocortisona endovenosa, ciprofloxacino, metronidazol, probióticos, ou uso de terapia biológica como infliximabe, adalimumabe, etrolizumabe, vedolizumabe ou qualquer outro biológico.

3.6 Comorbidades e Antecedentes Familiares

Foi avaliada a presença de comorbidades tais como HAS, DM, DRGE, síndrome do intestino irritável, asma, transtornos do humor como ansiedade ou

depressão, dislipidemia, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca, osteoartrose, artrite, dispepsia, psoríase, DPOC ou outras.

Foi avaliada a presença de antecedentes familiares de RCU, Doença de Crohn ou câncer colorretal

3.7 Exames Laboratoriais

Foi avaliado o valor de proteína C reativa (PCR, <1,0 mg) como biomarcador de atividade da doença. Os valores foram obtidos da última consulta do paciente.

3.8 Critérios de Gravidade

Os critérios de gravidade considerados foram necessidade de internação por complicação da doença, necessidade de cirurgia de colectomia, evolução para câncer colorretal ou óbito.

3.8.1 Internação

Foi avaliada a necessidade de internação por complicação da doença, como atividade grave, hemorragia, megacólon tóxico, perfuração intestinal, câncer colorretal, MEI, efeito colateral da medicação.

3.8.2 Cirurgia de Colectomia

Foi avaliada a necessidade de cirurgia de colectomia por refratariedade ao tratamento clínico ou por presença de complicações tais como hemorragia, perfuração ou megacólon tóxico. Também foi avaliada a data da cirurgia.

3.8.3 Câncer Colorretal

Foi avaliada a evolução para câncer colorretal e a data do diagnóstico do câncer.

3.8.4 Óbito

Foram avaliados a presença de óbito, a data do óbito e a causa do óbito. Os dados relacionados ao óbito foram obtidos do prontuário do paciente, contato telefônico ou através de sistema eletrônico de cartório.

3.9 Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva para a caracterização da população por meio do cálculo de média e desvio-padrão ou mediana e quartis para as variáveis quantitativas e frequências e proporções para as variáveis qualitativas.

Para estudarmos as associações entre as variáveis categóricas utilizamos os Teste do Qui-Quadrado e Teste Exato de Fisher, quando adequado. Para as variáveis contínuas utilizou-se o teste T para as variáveis paramétricas e o Teste de Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas.

A análise de regressão logística univariada foi realizada para análise das variáveis associadas com o desfecho. As variáveis desfecho foram internação, cirurgia de colectomia, câncer colorretal e óbito. A análise de regressão logística multivariada foi realizada utilizando-se modelos com as variáveis identificadas na análise univariada.

A análise de sobrevida de Kaplan-Meyer foi realizada através do teste de Log Rank, na qual o evento inicial foi a data do diagnóstico e os eventos finais foram a necessidade de internação, cirurgia de colectomia, câncer colorretal ou óbito ou o último contato com o paciente.

Em todos os testes foi utilizado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas utilizando o programa SAS for Windows, versão 9.3.

4. RESULTADOS

No total, 284 pacientes eram elegíveis. Foram excluídos 30 pacientes da análise. Os motivos da exclusão foram: falta de dados relacionadas à doença (2 pacientes) e falta de informação sobre óbito ou não óbito (28 pacientes). Foram incluídos 254 portadores de Retocolite Ulcerativa no presente estudo. A maioria dos pacientes mantinha-se ativo, em acompanhamento no ambulatório (69,29%).

4.1 Características Sociodemográficas

A idade média foi de 46,64 ($\pm 16,88$) anos e 62,99% eram mulheres. A idade média ao diagnóstico foi de 37,61 ($\pm 15,82$) anos. A maioria dos pacientes pertencia à raça branca (93,31%), estava em união estável (57,71%) e apresentava baixo nível de escolaridade (Tabela 1). Com relação ao tabagismo 66,40% dos pacientes eram não fumantes, 28,06% ex-fumantes e 5,53% fumantes. Com relação ao tabagismo no momento do diagnóstico, 11,95% eram fumantes.

A mediana do tempo de acompanhamento no serviço foi de 4,94 (1,77-11,40) anos e a mediana do tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 153,3 (51,1-390,5) dias (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa

Variáveis	(n=254)
Idade (média, DP)	46,64 (±16,57)
Idade ao diagnóstico (média, DP)	37,61 (±15,82)
Gênero feminino, n (%)	160 (62,99%)
Estado Civil, n (%)	
Solteiro	80 (31,62%)
União estável	146 (57,71%)
Separado/ Divorciado	15 (5,93%)
Viúvo	12 (4,74%)
Procedente de Botucatu, n (%)	80 (31,50%)
Raça branca, n (%)	237 (93,31%)
Escolaridade, n (%)	
Analfabeto	5 (3,97%)
1º Grau Incompleto	50 (39,68%)
1º Grau Completo	20 (15,87%)
2º Grau Incompleto	11 (8,73%)
2º Grau Completo	21 (16,67%)
Superior incompleto	7 (5,56%)
Superior completo	12 (9,52%)
Tabagismo, n (%)	
Não fumante	168 (66,40%)
Fumante	14 (5,53%)
Ex-fumante	71 (28,06%)
Tabagimo no diagnóstico, n (%)	30 (11,95%)
Tempo sem diagnóstico, anos (mediana, mínimo, máximo)	0,42 (0,02-107,47)
Tempo de acompanhamento, anos (mediana, mínimo, máximo)	4,94 (0,00-38,33)

4.2 Características Clínicas da Retocolite Ulcerativa

4.2.1 Extensão da Doença

Com relação à extensão da doença, 23,23% apresentavam colite distal, 27,17% hemicolite esquerda e 49,61% apresentavam pancolite (Tabela 2).

4.2.2 Atividade Clínica e Atividade Endoscópica

Com relação à atividade clínica da doença, 45,68% dos pacientes estavam em remissão, 34,16% estavam em atividade discreta, 17,70% em atividade moderada e 2,47% em atividade grave (Tabela 2). A pontuação média do escore de Mayo total foi de 3,53 ($\pm 2,67$) pontos.

Com relação à atividade endoscópica da doença, 31,84% dos pacientes estavam em remissão, 27,35% estavam em atividade discreta, 31,84% em atividade moderada e 8,97% em atividade grave (Tabela 2). A média do escore de Mayo endoscópico foi de 1,18 ($\pm 0,98$) pontos.

A mediana da PCR avaliado na última consulta foi de 0,90 (0,50-1,60) mg/dl.

Tabela 2. Características clínicas e endoscópicas dos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa

Variáveis	(n=254)
Extensão da doença, n (%)	
Colite Distal	59 (23,23%)
Hemicolite Esquerda	69 (27,17%)
Pancolite	126 (49,61%)
Atividade clínica da doença, n (%)	132 (3,66%)
Classificação da atividade clínica da doença, n (%)	
Remissão	111 (45,68%)
Atividade discreta	83 (34,16%)
Atividade moderada	43 (17,70%)
Atividade grave	6 (2,47%)
Pontuação do escore total de Mayo (média, DP)	3,53 ($\pm 2,67$)
Classificação da atividade endoscópica da doença, n (%)	
Remissão	71 (31,84%)
Atividade discreta	61 (27,35%)
Atividade moderada	71 (31,84%)
Atividade grave	20 (8,97%)
Pontuação do escore endoscópico de Mayo (média, DP)	1,18 ($\pm 0,98$)
PCR, mg/dl (mediana, mínimo, máximo)	0,90 (0,00-150,00)

4.2.3 Manifestações Extra-Intestinais

Manifestações extra-intestinais foram apresentadas por 52,36% dos pacientes. As mais prevalentes foram perda de peso (31,10%), artralgia/artrite periférica (25,99%), osteopenia/osteoporose (14,18%) e anemia (12,20%).

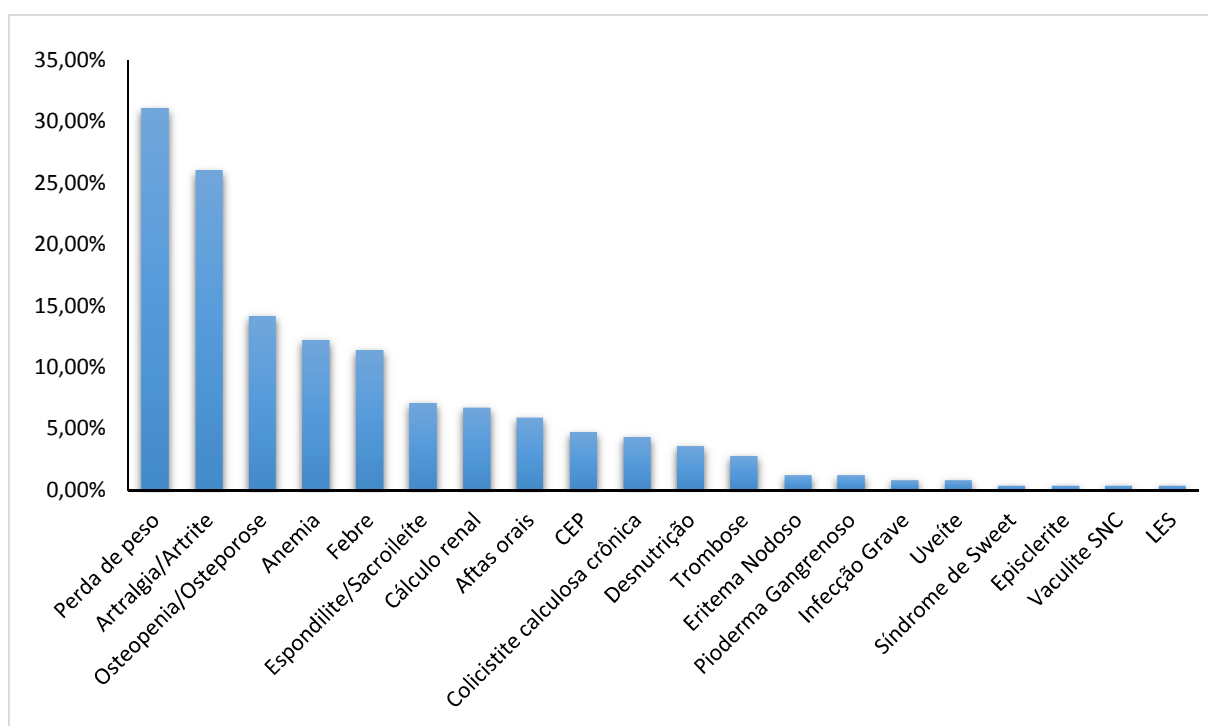


Gráfico 1. Prevalência das manifestações extra intestinais nos portadores de Retocolite Ulcerativa.

4.2.4 Tratamento Clínico Medicamentoso

Conforme observado na última consulta avaliada, a mesalazina (qualquer formulação) foi a medicação mais utilizada pelos pacientes (51,18%). O uso de biológicos foi observado em 10,63% dos pacientes (Gráfico 2).

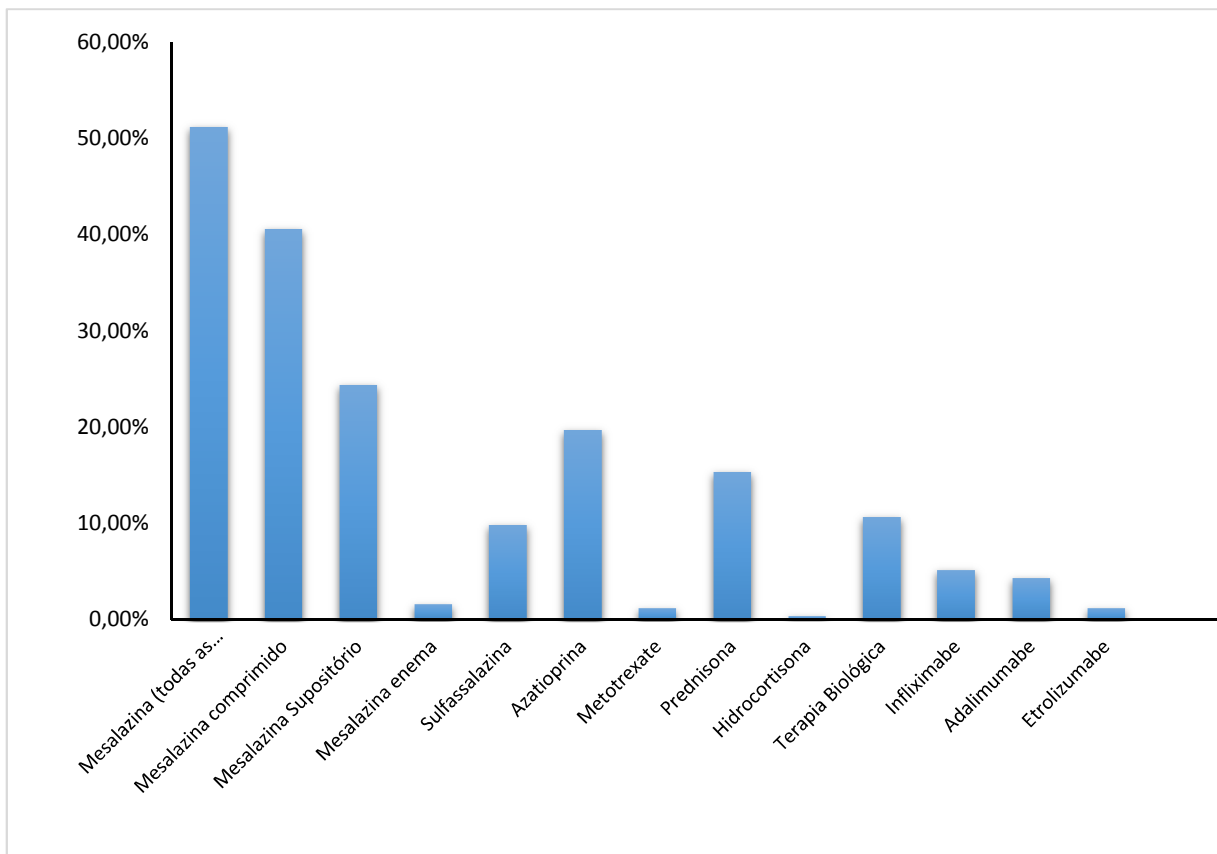


Gráfico 2. Distribuição do uso das medicações nos portadores de Retocolite Ulcerativa.

4.3 Comorbidades e Antecedentes Familiares

Comorbidades foram relatadas por 51,57% dos pacientes. As doenças mais prevalentes foram HAS (24,80%), distúrbios de humor (17,79%) e DM (14,96%) (Gráfico 3).

Antecedente familiar de RCU foi relatada por 7,09% dos pacientes, antecedente de Doença de Crohn por 0,79% e antecedente de câncer colorretal foi relatada por 6,69% dos pacientes.

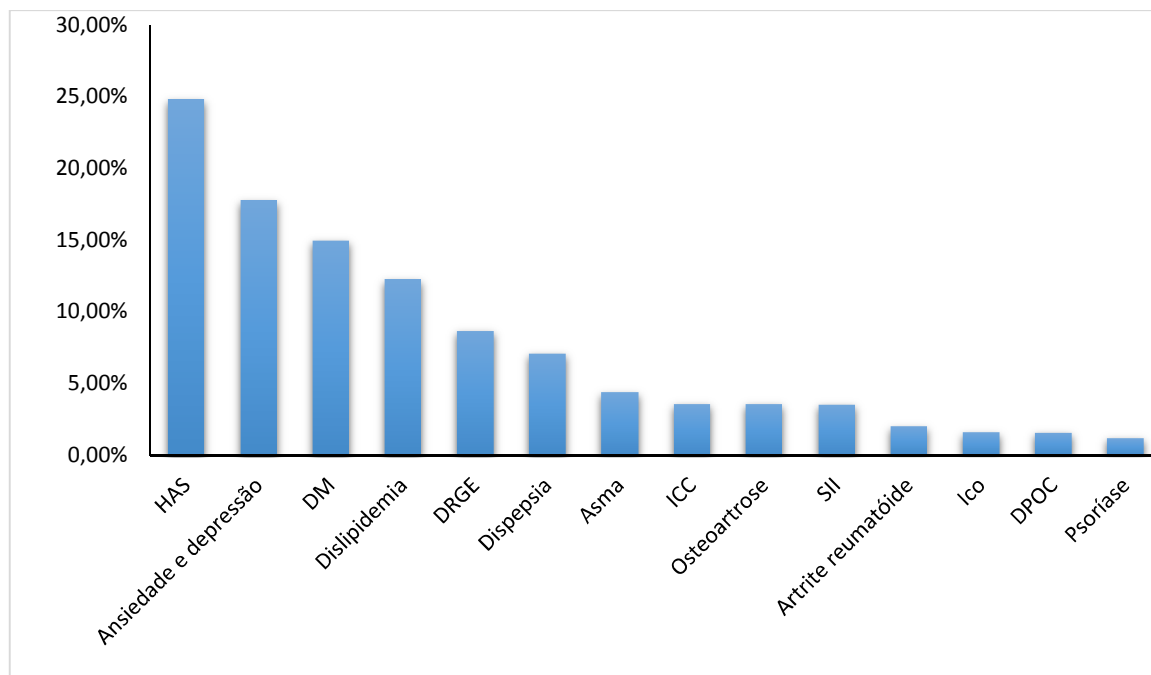


Gráfico 3. Prevalência de comorbidades nos portadores de Retocolite Ulcerativa

4.4 Critérios de Gravidade

4.4.1 Internação

Noventa e três pacientes (36,61%) necessitaram de internação. A média do número de internações por paciente foi de 1,78 ($\pm 1,06$) internações. As principais causas de internação foram atividade clínica da doença, ocorrência de enterorragia, internação para investigação diagnóstica e presença de MEI (CEP e desnutrição).

A necessidade de internação foi associada com a extensão da doença ($p=0,0002$) e com a atividade clínica da doença ($p=0,01$). A presença de algumas MEI também foram associadas com a internação, como a presença de CEP ($p=0,01$), febre ($p=0,0001$) e desnutrição ($p=0,01$), Tabela 3.

Com relação ao tratamento medicamentoso, pacientes que faziam uso de medicações como Mesalazina comprimido ($p<0,0001$) ou Mesalazina supositório ($p=0,02$) apresentaram menores taxas de internação. Pacientes que faziam uso de Azatioprina ($p=0,03$), Prednisona ($p=0,04$) ou terapia biológica ($p=0,01$) apresentaram maiores taxas de internação (Tabela 3).

Variáveis como idade, gênero, presença de comorbidades ou tempo de acompanhamento não foram associadas com a necessidade de internação.

Tabela 3. Variáveis associadas com a necessidade de internação entre os pacientes com Retocolite Ulcerativa.

Variável	Internação		P
	Não (n=161)	Sim (n=93)	
Idade, anos (média, DP)	46,77 (±15,9)	46,41 (±18,39)	0,87
Mayo endoscópico, pontos (média, DP)	1,10 (±0,96)	1,33(±1,01)	0,09
Mayo total, pontos (média, DP)	3,26 (±2,47)	4,01 (±2,93)	0,04
Tempo acompanhamento, anos (mediana, 25th-75th)	4,70 (1,62-11,17)	5,55 (2,12-12,08)	0,31
Gênero, n (%)			
Feminino	108 (67,08%)	52 (55,91%)	0,08
Masculino	53 (32,92%)	41 (44,09%)	
Extensão RCU, n (%)			
Distal	44 (27,33%)	15 (16,13%)	0,0002
Hemicolite	53 (32,92%)	16 (17,20%)	
Pancolite	64 (39,75%)	62 (66,67%)	
Atividade clínica, n (%)			
Remissão	74 (48,37%)	37 (41,11%)	0,01
Discreta	52 (33,99%)	31 (34,44%)	
Moderada	27 (17,65%)	16 (17,78%)	
Grave	0	6 (6,67%)	
Comorbidades, n (%)			
Não	81 (50,35%)	42 (45,16%)	0,43
Sim	80 (49,69%)	51 (54,84%)	
CEP, n (%)			
Não	158 (98,14%)	84 (90,32%)	0,01
Sim	3 (1,86%)	9 (9,68%)	
Febre, n (%)			
Não	152 (94,41%)	73 (78,49%)	0,0001
Sim	9 (5,59%)	20 (21,51%)	
Desnutrição, n (%)			
Não	159 (98,76%)	86 (92,47%)	0,01
Sim	2 (1,24%)	7 (7,53%)	
Uso de Mesalazina (qualquer formulação), n (%)			
Não	59 (36,65%)	65 (69,89%)	<0,0001
Sim	102 (63,35%)	28 (30,11%)	
Uso Mesalazina comprimido, n (%)			
Não	73 (45,34%)	78 (83,87%)	<0,0001
Sim	88 (54,66%)	15 (16,13%)	
Uso Mesalazina supositório, n (%)			
Não	114 (70,81%)	78 (83,87%)	0,02
Sim	47 (29,19%)	15 (16,13%)	
Uso Sulfassalazina, n (%)			
Não	150 (93,17%)	79 (84,95%)	0,03
Sim	11 (6,83%)	14 (15,05%)	
Uso Azatioprina, n (%)			
Não	1		0,03
Sim	36 (84,47%)	68 (73,12%)	
Uso Prednisona, n (%)			
Não	25 (15,53%)	25 (26,88%)	0,04
Sim	142 (88,20%)	73 (78,49%)	
Terapia Biológica, n (%)			
Não	19 (11,80%)	20 (21,51%)	0,01
Sim	150 (93,17%)	77 (82,80%)	
Complicações, n (%)			
Não	11 (6,83%)	16 (17,20%)	<0,0001
Sim	147 (91,30%)	65 (69,89%)	
Sim	14 (8,70%)	28 (30,11%)	

*Foi utilizado o Teste de Associação Qui-Quadrado

Na análise de regressão logística univariada (Tabela 4), a necessidade de internação foi associada com a pontuação do escore total de Mayo (OR:1,110; IC95% 1,006-1,224; p=0,04), ocorrência de CEP (OR:5,643; IC95% 1,488-21,403; p=0,01), febre (OR:4,625 IC95% 2,007-10,657; p=0,0003) e desnutrição (OR:6,470; IC95% 1,315-31,824; p=0,02). Com relação às medicações, o uso de mesalazina (qualquer formulação) mostrou-se fator protetor para a necessidade de internação entre os pacientes avaliados (OR:0,249; IC95% 0,144-0,431; p<0,001). O uso de azatioprina (OR:2,000; IC95% 1,069-3,741; p=0,03), prednisona (OR:2,048; IC95% 1,029-4,076; p=0,04) e terapia biológica (OR:2,833; IC95% 1,253-6,402; p=0,01) foram associadas com a necessidade de internação. A ocorrência de complicações (OR:4,523; IC95% 2,235-9,153; p<0,001) e a presença de câncer colorretal (OR:7,802; IC95% 2,141-28,435; p=0,0018) também foram associadas à internação.

Tabela 4. Análise de Regressão Logística Univariada entre a necessidade de internação e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Internação			
	Estimativa do parâmetro	OR	IC 95%	P
Idade (anos)	-0,00127	0,999	0,984-1,014	0,8695
Extensão da doença:				
distal vs pancolite	-0,3076	0,352	0,178-0,696	0,18
pancolite vs hemicolite	-0,4292	0,312	0,161-0,602	0,05
Escore de Mayo Total (pontos)	0,1041	1,110	1,006-1,224	0,04
MEI (sim vs não)	0,1126	1,253	0,750-2,092	0,3893
CEP (sim vs não)	0,8652	5,643	1,488-21,403	0,01
Febre (sim vs não)	0,7657	4,625	2,007-10,657	0,0003
Desnutrição (sim vs não)	0,9336	6,470	1,315-31,824	0,02
Mesalazina (sim vs não)	-0,6948	0,249	0,144-0,431	<0,0001
Azatioprina (sim vs não)	0,3466	2,000	1,069-3,741	0,03
Prednisona (sim vs não)	0,3583	2,048	1,029-4,076	0,04
Terapia Biológica (sim vs não)	0,5206	2,833	1,253-6,402	0,01
Complicação (sim vs não)	0,7546	4,523	2,235-9,153	<0,0001
Câncer colorretal (sim vs não)	1,1036	9,091	1,046-79,042	0,05

Na análise de regressão logística multivariada (Tabela 5), a necessidade de internação foi associada com a extensão pancolite, a presença de CEP (OR:4,884; IC95% 1,199-19,890; $p=0,02$) e a presença de complicação (OR:5,364; IC95% 2,445-11,770; $p<0,0001$).

Tabela 5. Análise de Regressão Logística Multivariada entre a necessidade de internação e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Internação			
	Estimativa do parâmetro	OR	IC 95%	P
Extensão da doença:				
distal x pancolite	-0,0747	0,433	0,211-0,888	0,76
hemicolite x pancolite	-0,6884	0,234	0,107-0,512	0,008
Escore de Mayo Total (pontos)	1,050	1,044	0,941-1,172	0,37
CEP (sim vs não)	0,7930	4,884	1,199-19,890	0,02
Complicação (sim vs não)	0,8399	5,364	2,445-11,770	<0,0001

4.4.2 Cirurgia de Colectomia

Vinte e quatro pacientes (9,45%) foram submetidos a cirurgia de colectomia ou proctocolectomia total em decorrência da doença. As indicações foram intratabilidade clínica (n=17), perfuração intestinal (n=2), megacolon tóxico (n=6).

A evolução para cirurgia de colectomia foi maior nos pacientes com maior tempo de acompanhamento ($p=0,02$), extensão pancolite ($p=0,0005$), presença de desnutrição ($p=0,006$) e presença de complicações ($p=0,04$). E a necessidade de cirurgia de colectomia foi menor nos pacientes em uso de mesalazina comprimido ($p=0,0001$).

Tabela 6. Variáveis associadas com a cirurgia de colectomia entre os pacientes com Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Cirurgia de colectomia		
	Não (n=230)	Sim (n=24)	P
Idade, anos (média, DP)	46,50 (±16,63)	47,97(±19,40)	0,68
Idade ao diagnóstico, anos (média, DP)	37,88 (±15,74)	34,93(±16,68)	0,39
Mayo endoscópico, pontos (média, DP)	1,17(±0,98)	1,23(±0,97)	0,81
Mayo total, pontos (média, DP)	3,51 (±2,66)	3,72 (±2,69)	0,72
Tempo acompanhamento (anos) (mediana, 25th-75th)	4,82 (1,69-11,08)	11,03 (4,49-16,28)	0,02
PCR, mg/dl (mediana, 25th-75th)	0,85 (0,50-1,60)	1,00 (0,55-1,76)	0,55
Gênero, n (%)			
Feminino	149 (64,78%)	11 (45,83%)	0,07
Masculino	81 (35,22%)	13 (54,17%)	
Extensão RCU, n (%)			
Distal	58 (25,22%)	1 (4,17%)	0,0005
Hemicolite	67 (29,13%)	2 (8,33%)	
Pancolite	105 (45,65%)	21 (87,50%)	
Tabagismo, n (%)			
Ex-fumante	63 (27,51%)	8 (33,33%)	0,81
Fumante	13 (5,68%)	1 (4,17%)	
Não fumante	153 (66,81%)	15 (62,50%)	
Comorbidades, n (%)			
Não	112 (48,70%)	11 (45,83%)	0,79
Sim	118 (51,30%)	13 (54,17%)	
Atividade clínica, n (%)			
Não	104 (46,64%)	10 (43,48%)	0,77
Sim	119 (53,36%)	13 (56,52%)	
MEI, n (%)			
Não	108 (46,96%)	13 (54,17%)	0,50
Sim	122 (53,04%)	11 (45,83%)	
CEP, n (%)			
Não	219 (95,22%)	23 (95,83%)	1,00
Sim	11 (4,78%)	1 (4,17%)	
Desnutrição, n (%)			
Não	225 (97,83%)	20 (83,33%)	0,006
Sim	5 (2,17%)	4 (16,67%)	
Uso de Mesalazina (qualquer formulação), n (%)			
Não	107 (46,52%)	17 (70,83%)	0,02
Sim	123 (53,48%)	7 (29,17%)	
Uso Mesalazina comprimido, n (%)			
Não	128 (55,65%)	23 (95,83%)	0,0001
Sim	102 (44,35%)	1 (4,17%)	
Uso Sulfassalazina, n (%)			
Não	208 (90,43%)	21 (87,50%)	0,72
Sim	22 (9,57%)	3 (12,50%)	
Uso Azatioprina, n (%)			
Não	184 (80,00%)	20 (83,33%)	1,00
Sim	46 (20,00%)	4 (16,67%)	
Uso Prednisona, n (%)			
Não	194 (84,35%)	21 (87,50%)	1,00
Sim	36 (15,65%)	3 (12,50%)	
Terapia Biológica, n (%)			
Não	205 (89,13%)	22 (91,67%)	1,00
Sim	25 (10,87%)	2 (8,33%)	
Complicações, n (%)			
Não	196 (85,22%)	16 (66,67%)	0,04
Sim	34 (14,78%)	8 (33,33%)	

*Foi utilizado o Teste de Associação Qui-Quadrado

Na análise de regressão logística univariada (Tabela 7), a necessidade de cirurgia de colectomia foi associada ao tempo de acompanhamento (OR:1,068; IC95% 1,013-1,126; p=0,01); presença de desnutrição (OR:9,000; IC95% 2,237-36,208; p=0,002), medicações: uso de mesalazina (qualquer formulação) (OR:0,358; IC95% 0,143-0,897; p=0,03) e ocorrência de complicações (OR:2,883; IC95% 1,145-7259; p=0,02). Não houve associação entre a necessidade de colectomia e a presença de CEP ou a presença de atividade clínica ou endoscópica da doença.

Tabela 7. Análise de Regressão Logística Univariada entre cirurgia de colectomia e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Cirurgia de colectomia			
	Estimativa do parâmetro	OR	IC 95%	P
Idade (anos)	0,00518	1,005	0,980-1,031	0,6835
MEI (sim vs não)	-0,1445	0,749	0,322-1,741	0,5021
Gênero (feminino vs masculino)	-0,3883	0,460	0,197-1,073	0,07
Atividade clínica (sim vs não)	0,0638	1,136	0,478-2,699	0,77
CEP (sim vs não)	-0,0721	0,866	0,107-7,010	0,89
Desnutrição (sim vs não)	1,0986	9,000	2,237-36,208	0,002
Tempo de acompanhamento (anos)	0,0659	1,068	1,013-1,126	0,01
Escore de Mayo Endoscópico (pontos)	0,0626	1,065	0,645-1,758	0,81
Uso de Mesalazina	-0,5133	0,358	0,143-0,897	0,03
Escore de Mayo Total (pontos)	0,0292	1,030	0,876-1,210	0,72
Complicação (sim vs não)	0,5294	2,883	1,145-7259	0,02

Na análise de regressão logística multivariada (Tabela 8), a necessidade de cirurgia de colectomia foi associada com o tempo de acompanhamento (OR:1,074; IC95% 1,074-1,138; p=0,01).

Tabela 8. Análise de Regressão Logística Multivariada entre cirurgia de colectomia e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Cirurgia de colectomia			
	Estimativa do parâmetro	OR	IC 95%	P
Gênero (feminino vs masculino)	-0,3510	0,496	0,204-1,201	0,12
Idade (anos)	-0,00688	0,993	0,965-1,022	0,63
Tempo de acompanhamento (anos)	0,0714	1,074	1,014-1,138	0,01

4.4.3 Câncer Colorretal

Seis pacientes (2,36%) apresentaram câncer colorretal. As variáveis associadas com a evolução para câncer colorretal foram idade ($p=0,009$), idade ao diagnóstico ($p=0,0009$), extensão da doença ($p=0,04$), tabagismo ($p=0,01$) e presença de HAS ($p=0,03$). O antecedente familiar de câncer colorretal foi mais frequente nos pacientes que apresentaram câncer colorretal, porém sem significado estatístico ($p=0,05$). Presença de CEP não foi associado com câncer colorretal ($p=1,0$), assim como o uso de nenhuma medicação, Mesalazina ($p=0,68$), Sulfassalazina ($p=1,0$), Azatioprina ($p=1,0$) ou Terapia biológica ($p=1,0$), Tabela 9.

Tabela 9. Variáveis associadas com a evolução para câncer colorretal entre os pacientes com Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Câncer colorretal		
	Não (n=248)	Sim (n=6)	P
Idade, anos (média, DP)	46,38 (±16,97)	57,14 (±6,66)	0,009
Idade ao diagnóstico, anos (média, DP)	37,26 (±15,83)	51,90 (±5,94)	0,0009
Mayo endoscópico, pontos (média, DP)	1,18 (±0,98)	1,00 (±0,81)	0,71
Mayo total, pontos (média, DP)	3,54 (±2,68)	3,16 (±1,94)	0,73
Tempo acompanhamento, anos (mediana, 25th-75th)	5,00 (1,79-11,50)	2,78 (0,43-8,12)	0,22
Gênero, n (%)			
Feminino	156 (62,90%)	4 (66,67%)	1,00
Masculino	92 (37,10%)	2 (33,33%)	
Extensão RCU, n (%)			
Distal	59 (23,79%)	0	0,04
Hemicolite	69 (27,82%)	0	
Pancolite	120 (48,39%)	6 (100%)	
Tabagismo, n (%)			
Ex-fumante	70 (28,34%)	1 (16,67%)	0,01
Fumante	12 (4,86%)	2 (33,33%)	
Não fumante	165 (66,80%)	3 (50,00%)	
Tabagismo no diagnóstico, n (%)			
Não	217 (88,57%)	4 (66,67%)	0,15
Sim	28 (11,43%)	2 (33,33%)	
Antecedente familiar Câncer colorretal, n (%)			
Não	233 (93,95%)	4 (66,67%)	0,05
Sim	15 (6,05%)	2 (33,33%)	
Comorbidades, n (%)			
Não	122 (49,19%)	1 (16,67%)	0,21
Sim	126 (50,81%)	5 (83,33%)	
Comorbidades – HAS, n (%)			
Não	189 (76,21%)	2 (33,33%)	0,03
Sim	59 (23,79%)	4 (66,67%)	
Atividade clínica, n (%)			
Não	111 (46,25%)	3 (50,00%)	1,00
Sim	129 (53,75%)	3 (50,00%)	
CEP, n (%)			
Não	236 (95,16%)	6 (100%)	1,00
Sim	12 (4,84%)	0	

Na análise de regressão logística univariada (Tabela 10), as variáveis associadas com a presença de câncer colorretal foram idade ao diagnóstico (OR:1,058; IC95% 1,005-1,115; p=0,03), presença de tabagismo ativo (OR:9,167; IC95%:1,395-60,237; p=0,02) e presença de HAS (OR:6,407; IC95% 1,145-35,865; p=0,03).

Tabela 10. Análise de Regressão Logística Univariada entre evolução para câncer colorretal e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Câncer colorretal			
	Estimativa do parâmetro	OR	IC 95%	P
Idade (anos)	0,0385	1,039	0,988-1,093	0,1318
Idade ao diagnóstico (anos)	0,0565	1,058	1,005-1,115	0,03
MEI (sim vs não)	0,7724	4,687	0,540-40,704	0,1612
Tabagismo no diagnóstico (sim vs não)	0,6773	3,875	0,679-22,131	0,13
Tabagismo atual:				
Ex-fumante vs não fumante	-0,8993	0,786	0,080-7,685	0,23
fumante vs não fumante	1,5574	9,167	1,395-60,237	0,02
Comorbidades (sim vs não)	0,7886	4,841	0,558-42,039	0,15
HAS (sim vs não)	0,9287	6,407	1,145-35,865	0,03
Atividade clínica (sim vs não)	-0,0751	0,860	0,170-4,349	0,86
Tempo de acompanhamento (anos)	-0,0697	0,933	0,799-1,089	0,38
Mayo Endoscópico (pontos)	-0,1944	0,823	0,292-2,323	0,71
Mayo Total (pontos)	-0,0560	0,945	0,686-1,303	0,73

Na análise de regressão logística multivariada (Tabela 11), a presença de câncer colorretal foi associada com a idade ao diagnóstico (OR:1,060; IC95% 1,003-1,119; p=0,04) e ao tabagismo ativo (OR:6,999; IC95% 1,017-48,161; p=0,02).

Tabela 11. Análise de Regressão Logística Multivariada entre a evolução para câncer colorretal e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Câncer colorretal			
	Estimativa do parâmetro	OR	IC 95%	P
Idade ao diagnóstico (anos)	0,0579	1,060	1,003-1,119	0,04
Tabagismo atual:				
ex-fumante vs não fumante	-1,0556	0,543	0,055-5,396	0,15
fumante vs não fumante	1,5007	6,999	1,017-48,161	0,02

4.4.4 Óbito

Vinte e cinco pacientes (9,84%) evoluíram para óbito. A ocorrência de óbito foi associada à pontuação total do escore de Mayo ($p=0,03$); valor de PCR ($p=0,02$); presença de HAS ($p=0,02$); atividade clínica da RCU ($p<0,0001$); presença de MEI ($p=0,01$); presença de CEP ($p=0,003$); presença de trombose ($p<0,0001$); presença de febre ($p=0,003$); perda de peso ($p=0,02$); presença de desnutrição ($p=0,007$); presença de infecção grave ($p=0,009$), uso de medicações como mesalazina (qualquer formulação), ($p=0,001$); uso de mesalazina comprimido ($p=0,002$), uso de mesalazina supositório ($p=0,01$), sulfassalazina ($p=0,005$), prednisona ($p<0,0001$); ocorrência de complicações ($p=0,003$), ocorrência de hemorragia ($p=0,001$); necessidade de internação ($p=0,0006$) e necessidade de cirurgia ($p=0,04$).

A ocorrência de óbito não foi associada com a extensão da doença ($p=0,33$), tabagismo ($p=0,17$), cirurgia de colectomia ($p=0,07$) ou com a evolução para câncer colorretal ($p=0,11$).

Tabela 12. Variáveis associadas com o óbito entre os pacientes com Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Óbito		
	Não (n=228)	Sim (n=25)	P
Idade, anos (média, DP)	46,36 (± 16,89)	49,15 (± 16,87)	0,43
Mayo endoscópico, pontos (média, DP)	1,17 (± 0,97)	1,25 (± 1,21)	0,80
Mayo total, pontos (média, DP)	3,35 (± 2,49)	5,08 (±3,59)	0,03
Tempo acompanhamento, anos (mediana, 25th-75th)	5,05 (1,88-11,89)	3,29 (0,80-7,88)	0,09
PCR, mg/dl (mediana, 25th-75th)	0,80 (0,50-1,60)	2,60 (1,00-4,00)	0,02
Gênero, n (%)			
Feminino	148 (64,63%)	12 (48,00%)	0,10
Masculino	81 (35,37%)	13 (52,00%)	
Extensão RCU, n (%)			
Distal	51 (22,27%)	8 (32,00%)	0,33
Hemicolite	65 (28,38%)	4 (16,00%)	
Pancolite	113 (49,34%)	13 (52,00%)	
Tabagismo atual, n (%)			
Ex-fumante	62 (27,19%)	9 (36,00%)	0,17
Fumante	11 (4,82%)	3 (12,00%)	
Não fumante	155 (67,98%)	13 (52,00%)	
Comorbidades, n (%)			
Não	114 (49,78%)	9 (36,00%)	0,19
Sim	115 (50,22%)	16 (64,00%)	
Comorbidades – HAS, n (%)			
Não	177 (77,29%)	14 (56,00%)	0,02
Sim	52 (22,71%)	11 (44,00%)	
Comorbidades – DM, n (%)			
Não	196 (85,59%)	20 (80,00%)	0,55
Sim	33 (14,41%)	5 (20,00%)	
Atividade clínica, n (%)			
Remissão	102 (46,79%)	6 (24,00%)	<0,0001
Discreta	77 (35,32%)	5 (20,00%)	
Moderada	38 (17,43%)	5 (20,00%)	
Grave	1 (0,46%)	9 (36,00%)	
MEI, n (%)			
Não	115 (50,22%)	6 (24,00%)	0,01
Sim	114 (49,78%)	19 (76,00%)	
CEP, n (%)			
Não	222 (96,94%)	20 (80,00%)	0,003
Sim	7 (3,06%)	5 (20,00%)	
Trombose, n (%)			
Não	227 (99,13%)	20 (80,00%)	<0,0001
Sim	2 (0,87%)	5 (20,00%)	
Febre, n (%)			
Não	208 (90,83%)	17 (68,00%)	0,003
Sim	21 (9,17%)	8 (32,00%)	
Perda de Peso, n (%)			
Não	163 (71,18%)	12 (48,00%)	0,02
Sim	66 (28,82%)	13 (52,00%)	
Desnutrição, n (%)			
Não	224 (97,82%)	21 (84,00%)	0,007
Sim	5 (2,18%)	4 (16,00%)	

Variáveis	Óbito		P
	Não (n=228)	Sim (n=25)	
Infecção grave, n (%)			
Não	229 (100,00%)	23 (92,00%)	0,009
Sim	0	2 (8,00%)	
Uso de Mesalazina (qualquer formulação), n (%)			
Não	104 (45,41%)	20 (80,00%)	0,001
Sim	125 (54,59%)	5 (20,00%)	
Uso de Mesalazina comprimido, n (%)			
Não	129 (56,33%)	22 (88,00%)	0,002
Sim	100 (43,67%)	3 (12,00%)	
Uso de Mesalazina supositório, n (%)			
Não	168 (73,36%)	24 (96,00%)	0,01
Sim	61 (26,64%)	1 (4,00%)	
Uso de Sulfassalazina, n (%)			
Não	211 (92,14%)	18 (72,00%)	0,005
Sim	18 (7,86%)	7 (28,00%)	
Uso de Azatioprina, n (%)			
Não	185 (80,79%)	19 (76,00%)	0,60
Sim	44 (19,21%)	6 (24,00%)	
Uso de Prednisona, n (%)			
Não	201 (87,77%)	14 (56,00%)	<0,0001
Sim	28 (12,23%)	11 (44,00%)	
Uso de Terapia Biológica, n (%)			
Não	203 (88,65%)	24 (96,00%)	0,49
Sim	26 (11,35%)	1 (4,00%)	
Complicações, n (%)			
Não	197 (86,03%)	15 (60,00%)	0,003
Sim	32 (13,97%)	10 (40,00%)	
Presença de hemorragia, n (%)			
Não	220 (96,07%)	19 (76,00%)	0,001
Sim	9 (3,93%)	6 (24,00%)	
Presença de perfuração intestinal, n (%)			
Não	227 (99,13%)	23 (92,00%)	0,05
Sim	2 (0,87%)	2 (8,00%)	
Câncer colorretal, n (%)			
Não	225 (98,25%)	23 (92,00%)	0,11
Sim	4 (1,75%)	2 (8,00%)	
Necessidade de internação, n (%)			
Não	153 (66,81%)	8 (32,00%)	0,0006
Sim	76 (33,19%)	17 (68,00%)	
Cirurgia, n (%)			
Não	207 (90,39%)	19 (76,00%)	0,04
Sim	22 (9,61%)	6 (24,00%)	
Cirurgia de Colectomia, n (%)			
Não	210 (91,70%)	20 (80,00%)	0,07
Sim	19 (8,30%)	5 (20,00%)	

Na análise univariada, a ocorrência de óbito foi associada a valor do escore de Mayo total (OR:1,245; IC95% 1,077–1,440; p=0,003); presença de HAS (OR:2,675; IC95% 1,145-6,245; p=0,02); presença de MEI (OR:3,194; IC95% 1,231-

8,289; $p=0,02$); presença de CEP (OR:7,932; IC95% 2,306-27,287; $p=0,001$); presença de trombose (OR:28,375; IC95% 5,171-155,688; $p=0,0001$); presença de febre (OR:4,661; IC95% 1,798-12,084; $p=0,001$); perda de peso (OR:2,676; IC95% 1,161-6,167; $p=0,02$); presença de desnutrição (OR:8,535; IC95% 2,128-34,225; $p=0,002$); uso de mesalazina, qualquer formulação (OR:0,208; IC95% 0,075-0,573; $p=0,002$); uso de prednisona (OR:5,640; IC95% 2,332-13,641; $p=0,0001$); ocorrência de complicações (OR:4,104; IC95% 1,697-9,925; $p=0,002$), hemorragia (OR:7,720; IC95% 2,483-24,003; $p=0,0004$); perfuração (OR:9,870; IC95% 1,327-73,391; $p=0,03$); necessidade de internação (OR:4,278; IC95% 1,767-10,357; $p=0,001$) e necessidade de cirurgia (OR:2,972; IC95% 1,074-8,223; $p=0,04$).

Tabela 13. Análise de Regressão Logística Univariada entre óbito e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Óbito			
	Estimativa do parâmetro	OR	IC 95%	P
Idade (anos)	0,00978	1,010	0,985-1,035	0,43
Idade ao diagnóstico (anos)	0,0145	1,015	0,989-1,041	0,27
Comorbidades (sim vs não)	0,2833	1,762	0,748-4,151	0,19
Atividade clínica:				
discreta vs remissão	-1,2024	0,883	0,302 – 2,586	0,007
grave vs remissão	2,9591	56,667	5,957 – 539,042	0,0004
moderada vs remissão	-0,6786	1,491	0,470 – 4,733	0,15
MEI (sim vs não)	0,5807	3,194	1,231-8,289	0,02
HAS (sim vs não)	0,4919	2,675	1,145-6,245	0,02
CEP (sim vs não)	1,0355	7,932	2,306-27,287	0,001
Trombose (sim vs não)	1,6728	28,375	5,171-155,688	0,0001
Febre (sim vs não)	0,7696	4,661	1,798-12,084	0,001
Perda de peso (sim vs não)	0,4921	2,676	1,161-6,167	0,02
Desnutrição (sim vs não)	1,0721	8,535	2,128-34,225	0,002
Mayo Endoscópico (pontos)	0,0770	1,080	0,599-1,947	0,80
PCR, mg/dl (pontos)	0,0109	1,011	0,982-1,040	0,46
Uso de Mesalazina (sim vs não)	-0,7851	0,208	0,075-0,573	0,002
Uso de Azatioprina (sim vs não)	0,1418	1,328	0,501-3,520	0,57
Uso de Prednisona (sim vs não)	0,8650	5,640	2,332-13,641	0,0001
Terapia Biológica (sim vs não)	-0,5615	0,325	0,042-2,506	0,28
Mayo Total (pontos)	0,2193	1,245	1,077-1,440	0,003
Complicações (sim vs não)	0,7060	4,104	1,697-9,925	0,002
Hemorragia (sim vs não)	1,0219	7,720	2,483-24,003	0,0004
Perfuração (sim vs não)	1,1447	9,870	1,327-73,391	0,03
Câncer colorretal (sim vs não)	0,7938	4,892	0,849-28,170	0,08
Internação (sim vs não)	0,7267	4,278	1,767-10,357	0,001
Cirurgia (sim vs não)	0,5447	2,972	1,074-8,223	0,04
Cirurgia de colectomia (sim vs não)	0,5083	2,764	0,932-8,193	0,07

No modelo de regressão logística multivariada para avaliar a associação entre óbito e atividade da doença (Tabela 14), somente a pontuação do escore de Mayo total foi associada com o óbito (OR:1,338; IC95% 1,011-1,770; p=0,04).

Tabela 14. Análise de Regressão Logística Multivariada entre óbito e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Óbito			
	Estimativa do parâmetro	OR	IC 95%	P
Atividade clínica (sim vs não)	-0,1148	0,795	0,135-4,690	0,79
Escore de Mayo Total (pontos)	0,2909	1,338	1,011-1,770	0,04
PCR, mg/dl (pontos)	0,0101	1,010	0,980-1,041	0,50

No modelo de regressão logística multivariada para avaliar a associação entre óbito e outras variáveis clínicas de gravidade (Tabela 15), as variáveis associadas foram o uso de prednisona (OR:5,218; IC95% 2,053-13,261; $p=0,0005$), presença de desnutrição (OR:6,420; IC95% 1,462-28,195; $p=0,01$) e a necessidade de internação (OR:3,307; IC95% 1,300-8,408; $p=0,01$).

Tabela 15. Análise de Regressão Logística Multivariada entre óbito e variáveis clínicas nos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	Óbito			
	Estimativa do parâmetro	OR	IC 95%	P
Uso de Prednisona (sim vs não)	0,8261	5,218	2,053-13,261	0,0005
Desnutrição (sim vs não)	0,9297	6,420	1,462-28,195	0,01
Internação (sim vs não)	0,5980	3,307	1,300-8,408	0,01

4.5 Análise de Sobrevida

A análise da curva de sobrevida foi realizada pelo teste de Log Rank, no qual o evento índice foi internação, cirurgia de colectomia, câncer colorretal ou óbito e o “end-point” foi considerado como sendo a última consulta do paciente no ambulatório.

As curvas foram estratificadas pela extensão da RCU (distal, hemicolite esquerda e pancolite) e pelo tabagismo atual (fumante, ex-fumante e não fumante).

O risco para internação foi de 30,13% em 5 anos; 40,97% em 10 anos e 47,16% em 20 anos de doença. Pacientes com pancolite apresentam risco maior de internação em comparação à hemicolite esquerda e colite distal ($p=0,0001$).

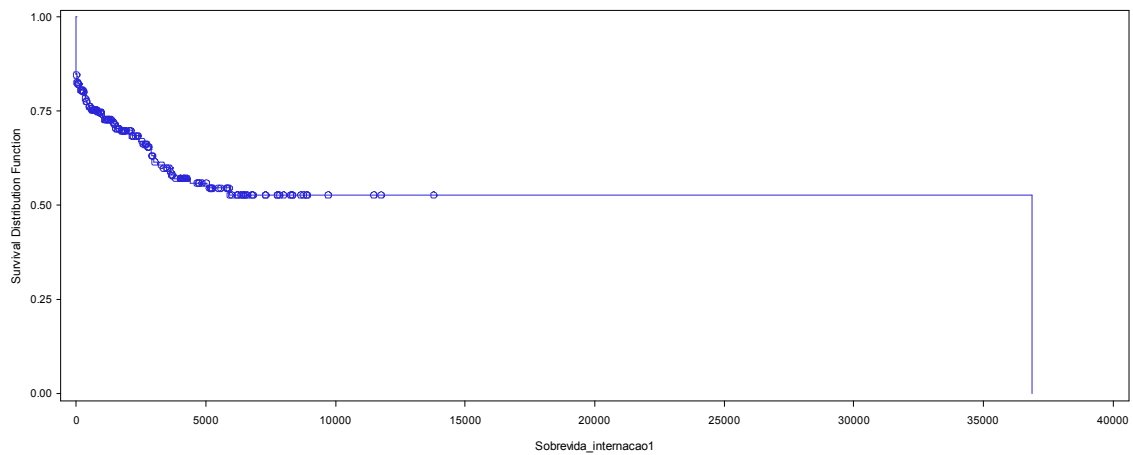


Gráfico 4. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e primeira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa.

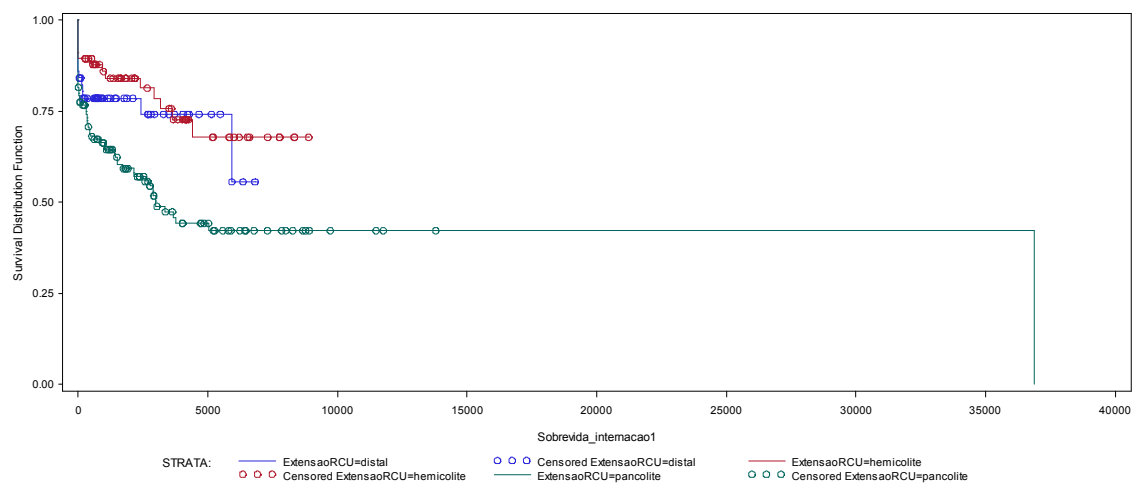


Gráfico 5. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e primeira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença (Log Rank Test = 0,0001).

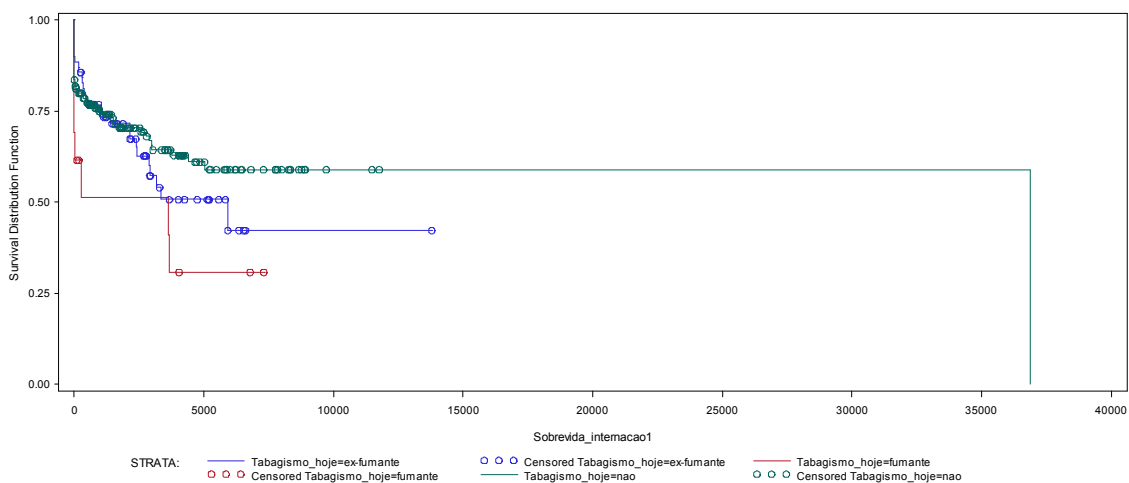


Gráfico 6. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e primeira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual (Log Rank Test = 0,10).

O risco de sofrer uma segunda internação foi de 9,44% em 5 anos, 17,23% em 10 anos e 24,16% em 20 anos, sendo maior nos pacientes com pancolite ($p=0,01$).

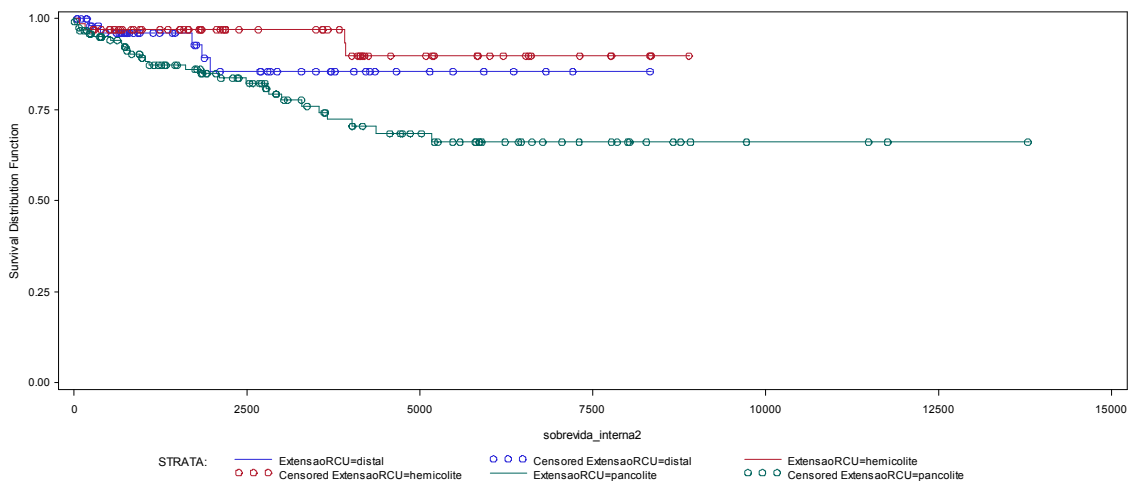


Gráfico 7. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e segunda internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença (Log Rank Test = 0,01).

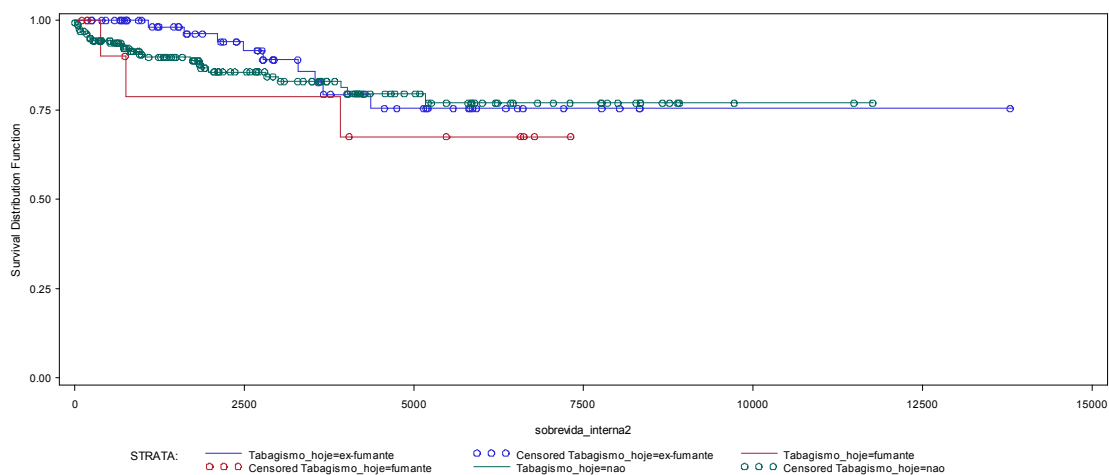


Gráfico 8. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e segunda internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual (Log Rank Test = 0,63).

O risco de sofrer uma terceira internação foi de 6,74% em 5 anos, 9,06% em 10 anos e 13,25% em 20 anos.

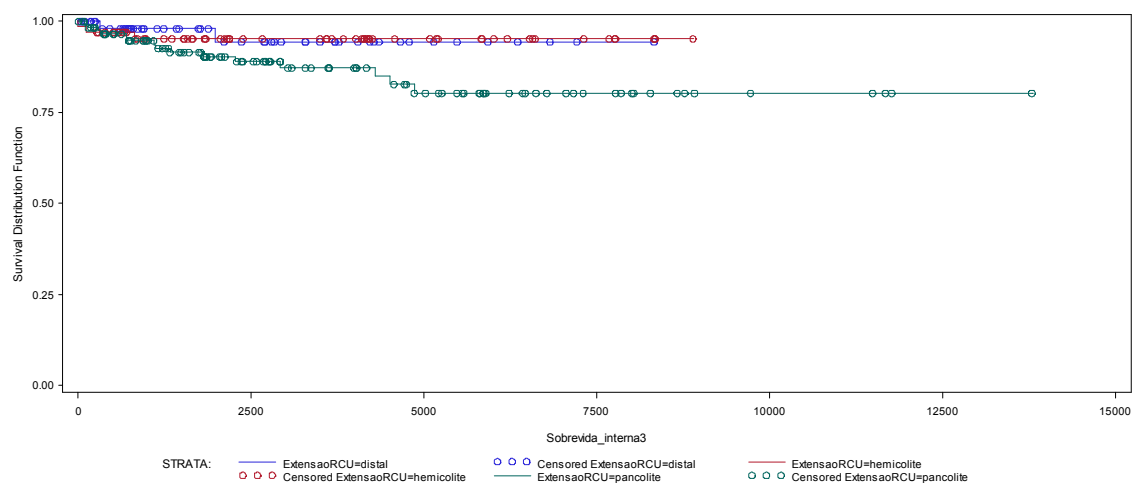


Gráfico 9. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e terceira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença (Log Rank Test = 0,11).

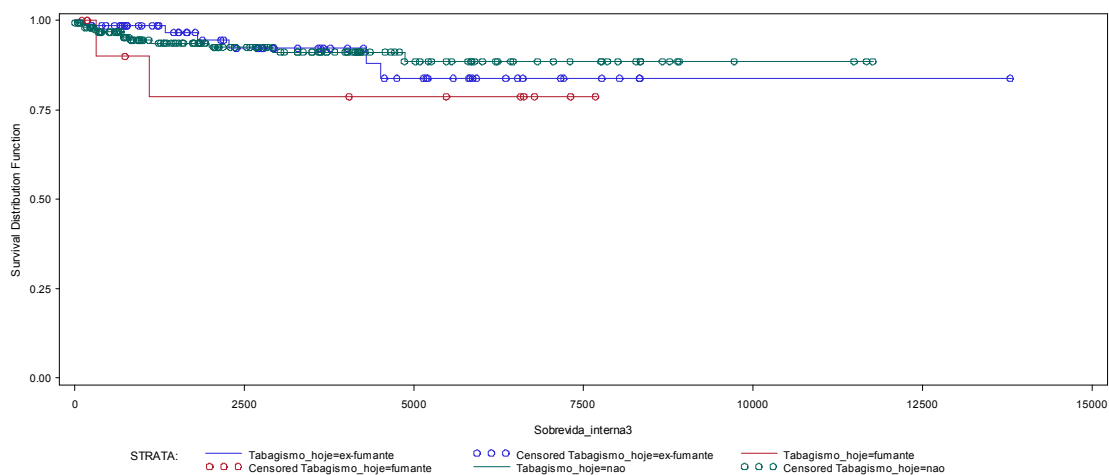


Gráfico 10. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e terceira internação nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual (Log Rank Test = 0,68).

O risco de colectomia foi de 7,54% em 5 anos, 11,81% em 10 anos e 16,23% em 20 anos. O risco foi maior nos pacientes com pancolite ($p=0,001$).

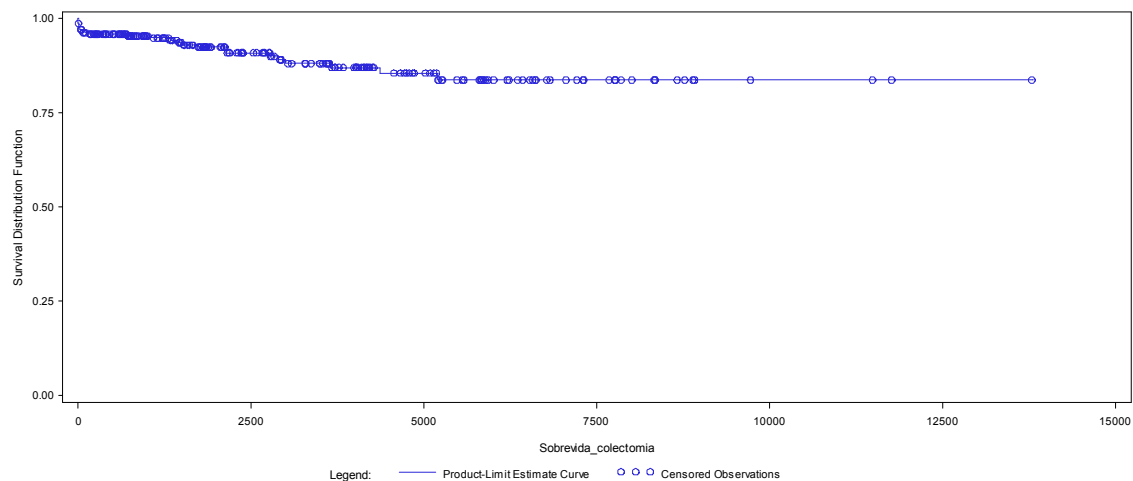


Gráfico 11. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para colectomia nos pacientes com Retocolite Ulcerativa.

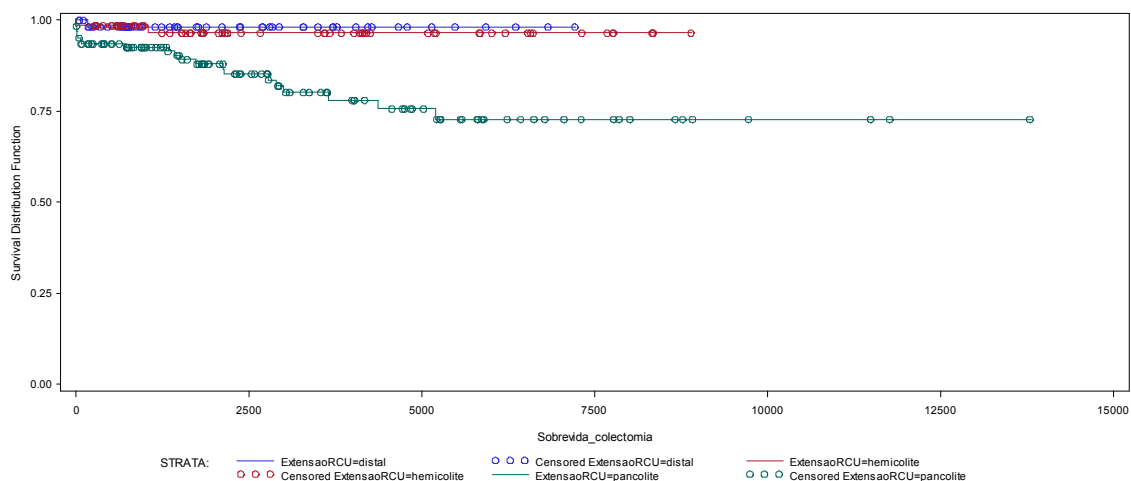


Gráfico 12. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para colectomia nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença (Log Rank Test = 0,001).

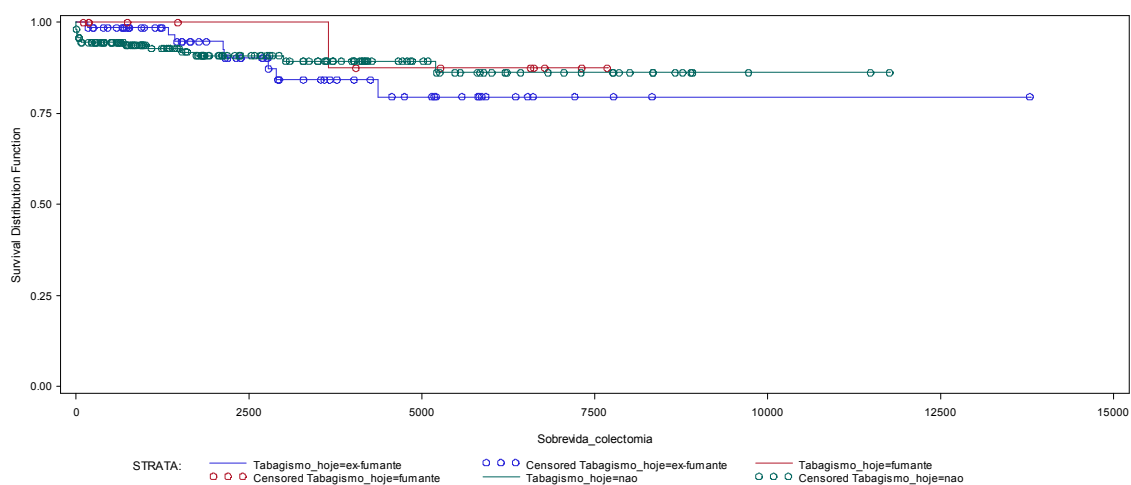


Gráfico 13. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para colectomia nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual (Log Rank Test = 0,85).

O risco de desenvolvimento de câncer colorretal foi de 1,48% em 5 anos de acompanhamento; 3,17% em 10 anos e 4,26% em 20 anos de acompanhamento. O risco foi maior nos pacientes tabagistas ativos ($p=0,02$).

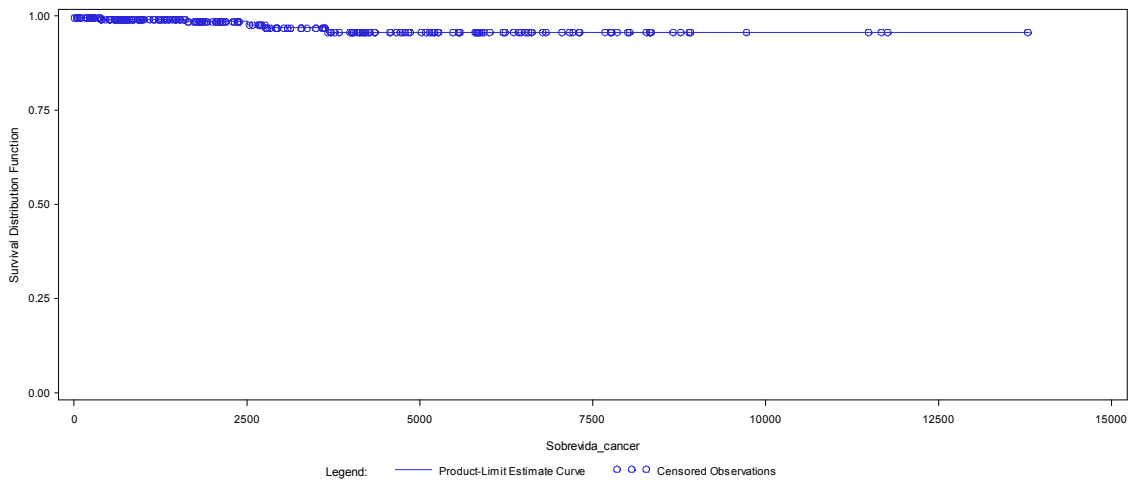


Gráfico 14. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para câncer colorretal nos pacientes com Retocolite Ulcerativa.

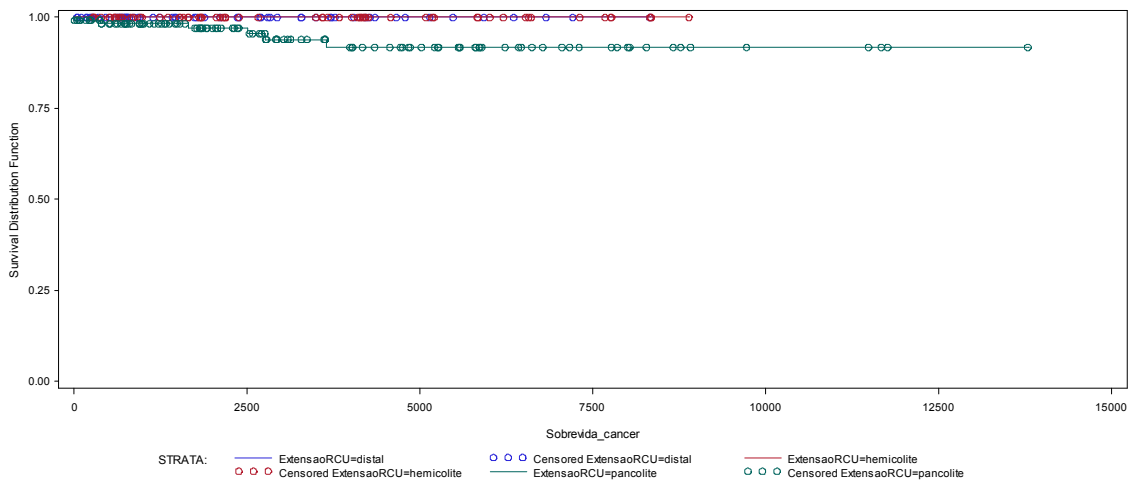


Gráfico 15. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para câncer colorretal nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença (Log Rank Test = 0,05).

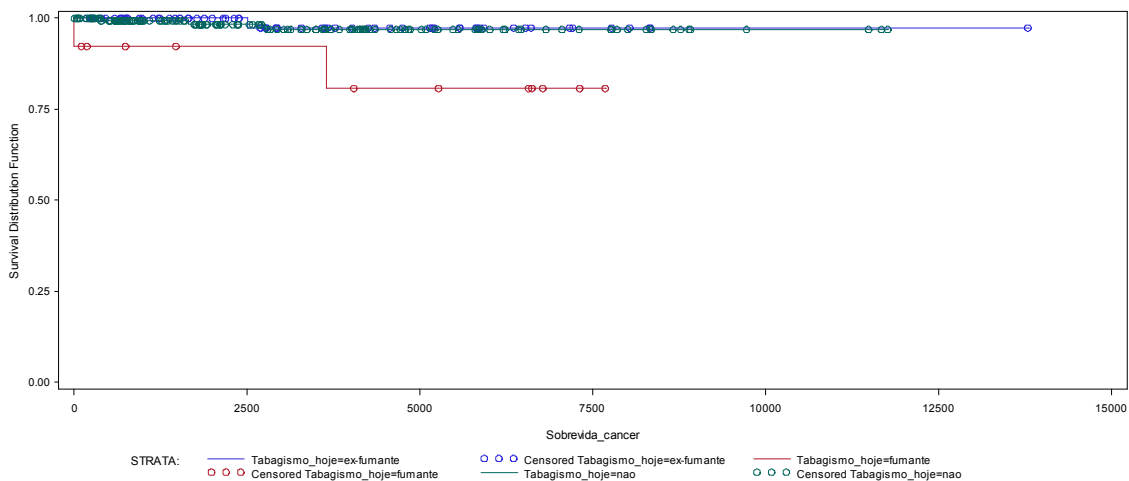


Gráfico 16. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e evolução para câncer colorretal nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com o tabagismo atual (Log Rank Test = 0,02).

A sobrevida para óbito foi de 96,60% em 5 anos; 90,38% em 10 anos e 73,57% em 20 anos de doença, sem diferença para extensão da doença ($p=0,17$).

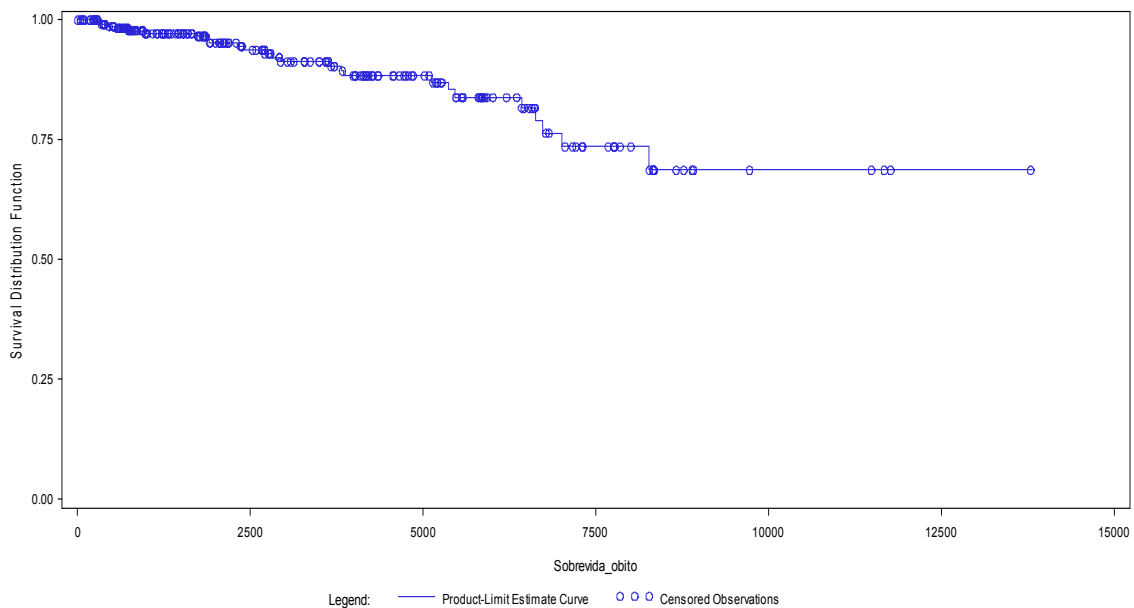


Gráfico 17. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e óbito nos pacientes com Retocolite Ulcerativa.

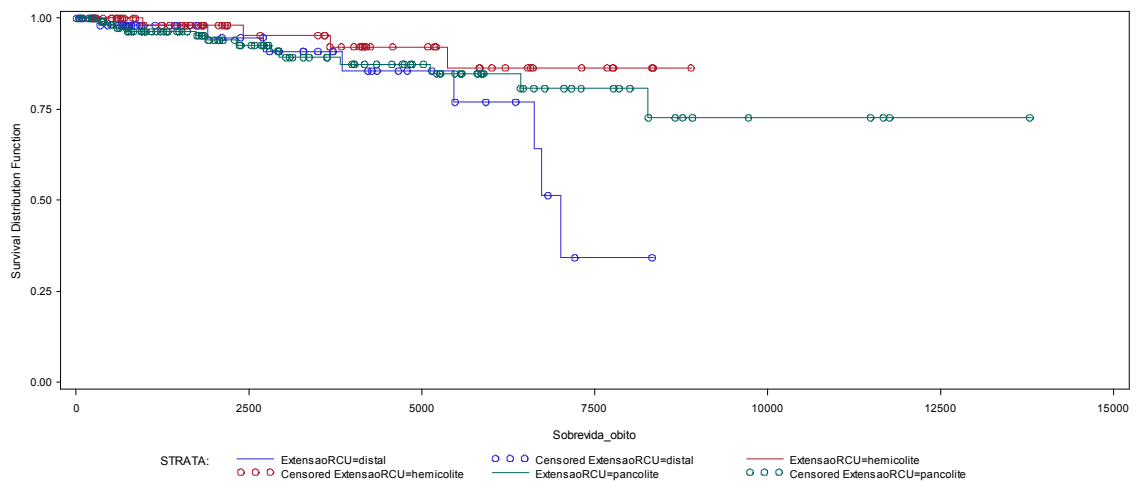


Gráfico 18. Curva de Sobrevida de Kaplan-Meyer entre data do diagnóstico e óbito nos pacientes com Retocolite Ulcerativa de acordo com a extensão da doença (Log Rank Test = 0,17).

5. DISCUSSÃO

Esse estudo procurou identificar as variáveis associadas com a necessidade de internação, cirurgia, evolução para câncer colorretal e óbito nos portadores de Retocolite Ulcerativa assim como traçar o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos pela doença. Como principais resultados do estudo encontramos que a presença de pancolite e a presença de colangite esclerosante primária foram associadas à necessidade de hospitalização. A presença de câncer colorretal foi associada ao tabagismo ativo. As variáveis associadas ao óbito foram relacionadas com a atividade da doença, como a pontuação total do escore de Mayo, o uso de prednisona, a presença de desnutrição e a necessidade de hospitalização.

5.1 Características Epidemiológicas

Em todo o mundo observa-se um aumento do número de casos de DII (BAUMGART *et al*, 2011; COSNES *et al*, 2011). As causas dessa rápida e contínua mudança na incidência das DII são desconhecidas, mas acredita-se estarem relacionadas a fatores ambientais como hábito alimentar, estilo de vida e desenvolvimento industrial (VICTORIA, SASSAKI, NUNES, 2009). A incidência da DII parece mais estável em áreas onde anteriormente era alta e está aumentando progressivamente onde costumava ser baixa (LOFTUS, 2004). As maiores taxas de incidência e prevalência encontram-se nos países do norte da Europa Ocidental, Canadá, EUA, Austrália e Nova Zelândia (BURISCH, MUNKHOLM, 2013). O destaque das últimas décadas vai para o aumento das taxas nos países do sul e leste europeu, e em menor medida, no Oriente Médio, África do Norte e em alguns países asiáticos (BAUMGART *et al*, 2011; COSNES *et al*, 2011; AHUJA & TANDON, 2010).

Observou-se um aumento na prevalência de DC e uma diminuição da prevalência da RCU em alguns países da Europa Oriental (GHEORGHE *et al*, 2004). Os autores de um estudo francês observaram um aumento de 23% na incidência de DC e uma redução de 17% na incidência de RCU entre 1988 e 1999 (LAKATOS & LAKATOS, 2006; MOLINIÉ *et al*, 2004). Na América Central e na América do Sul os dados epidemiológicos ainda são escassos, entretanto, um estudo realizado em Porto Rico observou um aumento da incidência dos casos de DC (APPLEYARD, HERNANDEZ, RIOS-BEDOVA, 2004). Apesar de terem sido observados aumento de

consultas ambulatoriais e hospitalizações nos principais centros urbanos do Brasil, os estudos epidemiológicos em DII ainda são escassos (KLEINUBING *et al*, 2011; ELIA *et al*, 2007).

A dificuldade de obtenção de dados epidemiológicos nos países da América Latina e inclusive no Brasil dificultam os estudos epidemiológicos sobre a doença, o que em parte deve-se ao fato de não existir nenhuma obrigação de notificação da doença, somado à não existência de uma rede de dados interligada na saúde pública nacional, tanto ambulatorial quanto hospitalar.

Com relação ao perfil epidemiológico, no presente estudo observou-se uma idade média atual de 46,64 anos, mais alta em comparação com outros estudos que observaram uma idade média entre 37,4 e 43 anos (WIERZBICKA *et al*, 2016; VICKERS *et al*, 2016; HOVDE *et al*, 2016; KIM *et al*, 2014). A idade média ao diagnóstico foi de 37,61 anos, parecida com outros estudos (WIERZBICKA *et al*, 2016; VICKERS *et al*, 2016; HOVDE *et al*, 2016; KIM *et al*, 2014). No Brasil, Parente e cols (2015) encontraram idade média de 32,9 anos. Assemelhando-se aos nossos achados, Rosa e cols (2014) encontraram idade média de 45,22 anos em estudo retrospectivo realizado em Santa Catarina.

Um estudo realizado na Holanda mostrou que idade mais avançada no momento do diagnóstico aumenta o risco de complicações durante o primeiro ano, entretanto, os pacientes mais velhos tiveram curso mais benigno da doença a longo prazo (ROMBERG *et al*, 2009). Um estudo canadense mostrou que pacientes diagnosticados em idade mais jovem tiveram pior evolução da RCU. Pacientes com menos de 40 anos apresentaram mais diarreia, maior índice de pancolite e uso de corticosteroides (ROTH *et al*, 2010; LEE *et al*, 2010). Em contrapartida, outro estudo canadense mostrou que pacientes diagnosticados com mais de 40 anos apresentaram risco maior de desenvolver câncer de cólon, talvez pelo longo período de tempo de colite sem diagnóstico ou por existir associação com o câncer nestes indivíduos (KARVELLAS *et al*, 2007; EKBOM *et al*, 1990).

Houve predomínio do sexo feminino (62,99%) na amostra estudada, corroborando com o estudo de Parente e cols (2015), realizado no Nordeste do Brasil, assim como com o estudo de Delmondes e cols (2015) em outro estado da mesma região. Estudos estrangeiros mostram um predomínio do sexo masculino.

Vickers e cols (2016) encontraram em revisão sistemática taxas de 53 a 73% de pacientes do sexo masculino. Kim e cols (2014) e Hovde e cols (2016) encontraram taxas iguais entre os sexos.

Verificou-se que a maioria dos pacientes pertencia à raça branca (93,31%), fato explicado talvez pela localização de nossa cidade e estado, nos quais há predomínio de pessoas da raça branca. Os dados são parecidos com os dados de Wierzbicka e cols (2016), porém, Hanauer (2006) encontrou vários estudos sugerindo que a incidência de DII entre os afro-americanos está se aproximando aos brancos. No Brasil, Parente e cols (2015) encontraram 22,4% de brancos dentre os pacientes avaliados e Delmondes e cols (2015) encontraram 33% de pessoas da raça branca.

Os hispânicos apresentam taxas maiores de colectomia e RCU refratária. Em comparação à população branca, pacientes latino americanos apresentam mais eritema nodoso, pacientes americanos-africanos maior risco de desenvolvimento de uveíte e sacroileíte (SIMSEK & SCHUMAN, 1989; NGUYEM *et al*, 2006). Por outro lado, outros estudos não mostram diferença na gravidade da doença entre as raças (FLASAR *et al*, 2008). Talvez estas disparidades nos estudos sejam explicadas por diferenças genotípicas subjacentes ou disparidades no acesso aos serviços de saúde (JACKSON & KORNBLUTH, 2007).

Apesar de alguns estudos apontarem que a DII é uma doença predominante em pessoas de alto nível educacional (FUMERY *et al*, 2017), nossos achados evidenciaram baixo nível de escolaridade (84,92% considerando até 2º Grau completo) dentre os pacientes avaliados, refletindo o perfil da população brasileira. O levantamento do IBGE mostra que, mesmo com o aumento do número de pessoas que completam o segundo grau, observado entre os anos de 2007 a 2014, essa porcentagem ainda não atinge metade da população brasileira (40,3% homens e 44,5% mulheres). O estudo de Delmondes e cols (2015) encontrou resultados semelhantes com 53% dos pacientes com ensino fundamental completo como nível máximo de instrução.

Com relação ao tabagismo, somente 5,53% dos pacientes era fumante, diferente dos achados da literatura (43,4% fumantes atuais) (Wierzbicka *et al*, 2016; Hovde *et al* 2016; Kim *et al* 2014) parecido com resultado de um estudo

brasileiro (Delmondes *et al*, 2015), que encontrou taxas de 4% de tabagismo ativo. O tabagismo é um fator protetor na RCU, tanto relacionado ao aparecimento da doença, quanto nas taxas de recidiva da doença (FUMERY *et al*, 2017). Blonski e cols (2012), verificaram em uma metaanálise de 12 estudos caso-controle e 1 estudo de coorte prospectiva que pacientes que deixaram de fumar tiveram risco maior de desenvolvimento da doença quando comparado aos fumantes ativos. O tabagismo também diminuiu as taxas de hospitalização nestes pacientes, melhorou os sintomas e aumentou o índice de remissão da doença (BLONSKI, BUCHNER, LICHTENSTEIN, 2012). Acredita-se que o fator protetor seja por modulação da resposta imunológica, mudança nos níveis de citocinas inflamatórias, alteração da composição do muco, efeitos vasculares e pró-trombóticos, mudanças na permeabilidade intestinal, entre outros (MARTINS *et al*,1996)

Apesar do tabagismo ser considerado fator protetor para a evolução da RCU, observamos associação entre tabagismo ativo e evolução para câncer colorretal nos pacientes avaliados. A ocorrência de câncer colorretal foi maior nos fumantes (OR: 9,167; IC 95% 1,395-60,237; p=0,02). Yashiro (2014) também observou que tabagismo ativo foi preditor para o desenvolvimento de câncer colorretal.

Apesar da melhoria no acesso ao sistema de saúde, ainda observamos atraso no diagnóstico da doença. Em média, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença foi de 5 meses, chegando a 1 ano em 25% dos casos. Essa demora no diagnóstico pode levar a um atraso no início da terapia, podendo resultar em menor resposta a terapia medicamentosa e maiores taxas de complicações da doença. O atendimento especializado e adequado dentro do período de um ano desde o início dos sintomas pode melhorar o curso da doença com redução de 3% nas taxas de hospitalização (ANNESE *et al*). O diagnóstico precoce também pode reduzir a necessidade de cirurgia nos pacientes (ANNESE *et al*, 2015).

5.2 Características Clínicas da Retocolite Ulcerativa

Verificou-se que 23,23% dos pacientes apresentavam colite distal, 27,17% hemicolite esquerda e 49,61% apresentavam pancolite. Fumery e cols (2015) em revisão sistemática de estudos populacionais encontraram a maioria dos pacientes acometidos por pancolite, (37%) seguidos de proctite e hemicolite esquerda, entretanto, após 6,4 anos de seguimento, a taxa de pancolite subiu para 60%. Com relação à atividade da doença, a maioria dos pacientes apresentava-se em remissão clínica (45,68%) e 31,84% em remissão endoscópica. Porém, observamos porcentagem significativa de pacientes em atividade clínica moderada a grave (20,17%) e atividade endoscópica moderada a grave (46,75%). Esse achado pode ser explicado pelo fato de recebermos pacientes graves refratários ao tratamento convencional. Além disso, parcela significativa dos pacientes dá entrada no serviço via Pronto Socorro ou transferência de outros hospitais com quadro de colite grave, o que pode explicar as taxas mais elevadas de doença grave.

Manifestações extraintestinais foram apresentadas por 52,36% dos pacientes, sendo as mais prevalentes perda de peso, artralgia ou artrite periférica e osteopenia/osteoporose. A frequência de MEI aumenta ao longo do acompanhamento do paciente. Em uma coorte francesa a frequência de MEI aumentou de 7% para 22% dos pacientes durante o período de 6,4 anos de seguimento (FUMERY *et al* 2016). Nesta coorte, as MEI mais frequentes foram: artrite axial, artrite periférica, manifestações cutâneas, uveíte e CEP.

A mesalazina foi a medicação mais utilizada pelos nossos pacientes, o uso de azatioprina foi observado em 19,69% e o uso de biológicos foi observado em 10,63% dos pacientes. Uma coorte francesa denominada EPIMAD (Fumery e cols, 2015), observou que 25% dos pacientes receberam imunossupressores durante o tratamento com taxa de resposta de 54%. Outros estudos apontam porcentagem maior de uso de imunossupressores, chegando a 62% dos pacientes em alguns estudos (coorte da Eslovenia. (FUMERY *et al*, 2015)

Poucos estudos populacionais foram realizados com relação ao uso do anti-TNF na RCU. Dos 95 dos pacientes estudados em coorte de Ontário, apenas 5 receberam anti-TNF (FUMERY *et al*, 2015). Estudos mais recentes realizados nos

EUA mostraram maior exposição ao anti-TNF nos pacientes com diagnóstico pediátrico, chegando a 30% em Wiscosin e 10% no Texas (FUMERY *et al*, 2015).

5.3 Preditores de Gravidade na Retocolite Ulcerativa

5.3.1 Necessidade de Internação

Verificamos em nosso estudo a ocorrência de internação em noventa e três pacientes (36,61%). A necessidade de internação foi associada com a forma pancolite, a presença de CEP e a presença de complicação. Em um estudo realizado em San Diego, Lee e cols (2016), observaram a ocorrência de 60 internações, sendo os principais fatores associados com internação o agravamento de anemia, a piora da doença e a presença de leucocitose. Wanderas e cols (2016) observaram como preditores para internação a presença de pancolite e o valor de PCR >10mg/l. Fumery e cols (2017) observaram em revisão sistemática, que no geral, metade dos pacientes com RCU foram hospitalizados em algum momento da doença e, no diagnóstico, 10% a 15% dos pacientes necessitaram de internação. Apesar das altas taxas observadas em alguns estudos (FUMERY *et al*, 2017), observa-se, nos últimos anos, uma diminuição das taxas de internação entre os pacientes com RCU, principalmente após o início do uso da terapia biológica (COSTA *et al*, 2013; ABRAHAM, 2013).

Na literatura, os preditores para hospitalização foram pancolite, necessidade de corticosteroides, imunomoduladores e/ou anti-TNFs (FUMERY *et al*, 2017). Necessidade de hospitalização ao diagnóstico foi preditor independente para futura hospitalização (FUMERY *et al*, 2017). Esses preditores refletem doença mais grave, por isso a associação com a necessidade de internação nestes pacientes.

5.3.2 Cirurgia de Colectomia

Verificamos em nosso estudo que vinte e quatro pacientes (9,45%) foram submetidos a cirurgia de colectomia ou proctocolectomia total em decorrência da doença, sendo a principal indicação a refratariedade clínica (70,8%)

assim como no estudo conduzido por Fumery e cols (2017), que observaram que 90% das cirurgias de colectomia tiveram como indicação a refratariedade ao tratamento medicamentoso. Encontramos que o risco de desenvolvimento de câncer colorretal foi de 1,48% em 5 anos de acompanhamento; 3,17% em 10 anos e 4,26% em 20 anos de acompanhamento, dados semelhantes a este estudo publicado.

A evolução para cirurgia de colectomia foi maior nos pacientes com maior tempo de acompanhamento, extensão pancolite, presença de desnutrição e presença de complicações. Na análise de regressão logística, o único fator associado com a necessidade de colectomia foi o maior tempo de acompanhamento do paciente. O mesmo foi observado em outro estudo (FUMERY *et al*, 2017), no qual as taxas de colectomia foram de 20%, 28% e 45% aos 5,10 e 25 anos após o diagnóstico. Na análise de sobrevida, o risco de colectomia foi de 7,54% em 5 anos, 11,81% em 10 anos e 16,23% em 20 anos. O risco foi maior nos pacientes com pancolite.

A presença de pancolite é um fator associado com maiores taxas de colectomia (BERNSTEIN *et al*, 2013; FUMERY *et al*, 2017). Idade precoce ao diagnóstico também foi associada com maiores taxas de colectomia (FUMERY *et al*, 2017), provavelmente pela presença de doença mais grave.

Idade jovem (<40 anos), sexo masculino e valor de PCR foram associados ao aumento do risco de colectomia. O diagnóstico aos 40 anos de idade, pancolite, necessidade de corticosteroide, valor de PCR maior ou igual a 30 mg no diagnóstico têm probabilidade de colectomia de 40% comparado a 8% nos pacientes com diagnóstico em maior idade, proctite ou hemicolite esquerda e valor de PCR <30 mg no diagnóstico (FUMERY *et al*, 2017).

O uso de anti-TNF e a remissão endoscópica da doença estão associados com menores taxas de colectomia (MOKHELE *et al*, 2017; FUMERY *et al*, 2017), provavelmente pelo controle do processo inflamatório, porém, não observamos associação entre atividade clínica ou atividade endoscópica da doença com as taxas de colectomia no presente estudo.

5.3.3 Câncer Colorretal

Seis pacientes (2,36%) apresentaram câncer colorretal. As variáveis associadas com a evolução para câncer colorretal foram idade, idade ao diagnóstico, extensão da doença, tabagismo e presença de HAS. Na análise de regressão logística multivariada, a presença de câncer colorretal foi associada com a idade ao diagnóstico e ao tabagismo ativo.

Apesar de alguns estudos não demonstrarem risco aumentado de câncer colorretal entre os portadores de RCU (JESS *et al*, 2007; JESS *et al*, 2012), a maioria dos estudos apontam para o aumento deste risco (ECCO ULCERATIVE COLITIS (UC) CONSENSUS UPDATE 2017 PART 1; FUMERY *et al*, 2017). A probabilidade de desenvolvimento de câncer colorretal em 10, 20 e 30 anos do diagnóstico foi de 0,4 a 0,6%; 1,1 a 5,4% e 2,1 a 7,5% (FUMERY *et al*, 2017).

O risco está associado à duração da doença, extensão pancolite, atividade inflamatória grave ou persistente (ECCO ULCERATIVE COLITIS (UC) CONSENSUS UPDATE 2017 PART 1; ANNESE *et al*, 2015; YASHIRO (2014), idade jovem ao diagnóstico, sexo masculino, CEP e antecedente familiar de câncer colorretal (FUMERY *et al*, 2017; ANNESE *et al*, 2015; YASHIRO 2014; BLONSKI *et al*, 2012). Bromé e cols (1995) verificaram risco para câncer colorretal em pacientes com CEP de 9% depois de 10 anos de diagnóstico, 31% depois de 20 anos e 50% depois de 25 anos do diagnóstico.

Apesar disso, não encontramos associação entre CEP, atividade inflamatória, antecedente familiar e câncer nos pacientes analisados. O risco de desenvolvimento de câncer colorretal foi maior nos tabagistas. Isso já foi discutido previamente (página 53).

O conhecimento dos preditores para o desenvolvimento do câncer colorretal é importante para a identificação precoce dos pacientes que precisem de vigilância constante ou tratamento mais intenso, permitindo melhores taxas de detecção precoce do tumor e, conseqüentemente, maiores taxas de cura.

A identificação de fatores de risco como o tabagismo na gênese do câncer colorretal é de extrema importância, pois podemos reverter essa situação

com orientação adequada ao paciente sobre os riscos do tabagismo sobre a ocorrência do câncer.

5.3.4 Óbito

Vinte e cinco pacientes (9,84%) morreram. Os principais fatores associados ao óbito foram a atividade clínica da doença, uso de prednisona, presença de desnutrição e necessidade de internação.

Alguns estudos não mostram taxas de mortalidade diferente entre portadores de RCU e a população em geral (FUMERY *et al*, 2017; JESS *et al*, 2012). As taxas geralmente variam entre 11% (FALVEY *et al*, 2009) e 17% (JESS *et al*, 2007). Outros estudos mostram taxas maiores de mortalidade entre os portadores de RCU (JESS *et al*, 2012; HOVDE *et al*, 2016). Os fatores associados com a mortalidade dentre os pacientes com RCU descritos na literatura são doença hepática (FUMERY *et al*, 2017; JESS *et al*, 2007), câncer colorretal (FUMERY *et al*, 2017; HOVDE *et al*, 2016), câncer do sistema respiratório (FUMERY *et al*, 2017), asma (FUMERY *et al*, 2017), doença cardiovascular (HOVDE *et al*, 2016), idade maior que 50 anos e pancolite ao diagnóstico (HOVDE *et al*, 2016). Jess e cols (2010) encontraram risco de mortalidade 2,15 vezes maior nos pacientes com diagnóstico pediátrico comparados aos pacientes com diagnóstico tardio, com idade entre 60 e 79 anos. Na Dinamarca, a maioria dos pacientes que morreram eram homens, idade média de 70 anos e tempo médio de acompanhamento de 12 anos. Os preditores foram peritonite, abscessos e septicemia, pneumonia, complicações cardiovasculares, embolia pulmonar, IAM, pancolite no diagnóstico e necessidade de cirurgia no primeiro ano de diagnóstico (WINTHER KV, JESS T, LANGHOLZ *et al*, 2003).

A maioria dos estudos avaliam a mortalidade no período pós operatório. As principais causas de mortalidade no pós operatório são septicemia (SUJOY *et al*, 2005; KYMBERLEY *et al*, 2016), falência respiratória (SUJOY *et al*, 2005), coagulação intravascular disseminada (SUJOY *et al*, 2005), cetoacidose diabética (SUJOY *et al*, 2005), encefalopatia metabólica (SUJOY *et al*, 2005), hemorragia (SUJOY *et al*, 2005), eventos cardiovasculares (KYMBERLEY *et al*,

2016) e pneumonia (KYMBERLEY *et al*, 2016). Os principais preditores de mortalidade pós operatória foram idade avançada, presença de comorbidades e colectomia emergencial (BERNSTEIN *et al*, 2013).

A mortalidade causada pelo câncer colorretal não foi maior nessa coorte (WINTHER *et al*, 2003), contrastando com o que Persson e cols (1996) relataram, ou seja, um risco quase 3 vezes maior de morte por câncer colorretal. Mortalidade por câncer mais baixa do que o esperado foi relatada anteriormente da Itália. Uma possível explicação pode ser o uso a longo prazo de azatioprina, o que demonstrou diminuir o risco de câncer (WINTHER *et al*, 2003), talvez pelo controle do processo inflamatório intestinal.

Na era atual, as taxas de mortalidade relacionadas a RCU estão diminuindo, a maioria dos óbitos ocorre no período pós-operatório. Na Suécia, as taxas de mortalidade após hospitalização, colectomia eletiva e colectomia emergencial foram de 3,7%,13,2% e 13,6%, respectivamente (BERNSTEIN *et al*, 2013). Na Escócia, as taxas de mortalidade foram de 5,6% para colectomia eletiva, 9,0% para colectomia emergencial, 9,8% para hospitalizações programadas e 16% para hospitalizações emergenciais (BERNSTEIN *et al*, 2013). Os mesmos autores encontraram em metanálises recentes, preditores de mortalidade como pancolite, idade maior que 50 anos, sexo masculino, presença de comorbidades e internação prévia (BERNSTEIN *et al*, 2013). Um estudo no Reino Unido também traz idade avançada como preditor para mortalidade, assim como sexo masculino e infecção (BERNSTEIN *et al*, 2013).

A introdução de corticosteroide em meados do ano 1950, contribuiu para a diminuição de mortalidade assim como diversidade na terapia medicamentosa e uso crescente de procedimentos cirúrgicos menos invasivos. Um estudo na Finlândia acompanhou pacientes por 13,5 anos e observou que a taxa de mortalidade foi menor em comparação ao esperado (HOVDE *et al*, 2016).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo procurou identificar preditores clínicos de gravidade nos pacientes com RCU através de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes acompanhados no Ambulatório de DII da nossa Instituição.

A identificação precoce dos preditores de gravidade permite a identificação dos pacientes com possível evolução grave da doença, criando oportunidade de estratificação dos pacientes e otimização do tratamento para os mais necessitados.

Estudos epidemiológicos de DII são escassos no Brasil e na América Latina. Esperamos que este estudo preencha algumas lacunas existentes sobre dados epidemiológicos e preditores de gravidade nesta população e contribua para uma melhor caracterização da doença na América Latina.

7. CONCLUSÕES

- Com relação ao perfil epidemiológico, a média de idade foi de 46,64 anos, 62,99% eram mulheres, a maioria pertencia à raça branca, estava em união estável e apresentava baixo nível de escolaridade.
- 49,61% apresentavam pancolite e 45,68% estavam em remissão clínica da doença.
- Noventa e três pacientes (29,06%) necessitaram de hospitalização, as variáveis associadas com hospitalização foram extensão pancolite, presença de colangite esclerosante primária e presença de complicações.
- O risco para internação foi de 30,13% em 5 anos; 40,97% em 10 anos e 47,16% em 20 anos de doença.
- Vinte e quatro pacientes (9,45%) foram submetidos à cirurgia de colectomia total. A necessidade de cirurgia foi associada ao tempo de seguimento do paciente.
- O risco de colectomia foi de 7,54% em 5 anos, 11,81% em 10 anos e 16,23% em 20 anos. O risco foi maior nos pacientes com pancolite.
- Seis pacientes (2,36%) apresentaram câncer colorretal. A presença de câncer colorretal foi associada com a idade ao diagnóstico e tabagismo ativo.
- O risco de desenvolvimento de câncer colorretal foi de 1,48% em 5 anos de acompanhamento; 3,17% em 10 anos e 4,26% em 20 anos de acompanhamento. O risco foi maior nos pacientes tabagistas ativos.
- Vinte e cinco pacientes (9,84%) morreram. As variáveis associadas ao óbito foram a pontuação total do escore de Mayo, uso de prednisona, presença de desnutrição e a necessidade de hospitalização.
- A sobrevida para óbito foi de 96,60% em 5 anos; 90,38% em 10 anos e 73,57% em 20 anos de doença.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAM, N.S.; RICHARDSON, P.; CASTILLO, D.; KANES, S.V. Dual therapy with infliximab and immunomodulator reduces one-year rates of hospitalization and surgery among veterans with inflammatory bowel disease. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**11:1281-7, 2013.
2. AGRICULTOR, R.; EASLEY, K.; RANKIN G. Clinical standards, natural history and progression of ulcerative colitis. Long-term follow up of patients in 1116. **Dig. Dis. Sci.**; 38: 1137-1146,1993.
3. AHUJA, V.; TANDON, R.K. Inflammatory bowel disease in the Asia Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. **J. Dig. Dis.** 11: 134-147,2010.
4. ANNESE, V.; BEAUGERIE, L.; EGAN, L.; BIANCONE, L.; BOLLING, C.; BRANDTS, C. *et al.* European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. **Journal of Crohn's and Colitis**, Volume 9, Issue 11, Pages 945-965, 2015.
5. APPLEYARD, C.B.; HERNÁNDEZ, G.; RIOS-BEDOYA, C.F. Epidemiologia básica da doença inflamatória intestinal em Porto Rico. **Inflamm. Bowel Dis.** 10: 106-11, 2004.
6. BAERT, F.J.; MOORTGAT, L.; ASSCHE, G.A.; CAENEPEEL, P.; VERGAUWE, P.; DEVOS, M. *et al.* Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group, North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early stage Crohn's disease. **Gastroenterology.** 138:463-468, 2010.
7. BAUMGAR, D.C.; BERNSTEIN, C.N.; ABBAS, Z.; COLOMBEL, J.F.; DIA, A.S.; D'HAENS, G. *et al.* IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010-Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting. **Inflamm Bowel Dis.** 17(2):639-44, 2011.
8. BERNSTEIN, C.N.; SIEW, C.; LAKATOS, P.L.. MOUM,B.; LOFTUS, E.J. *et al.* A Review of Mortality and Surgery in Ulcerative Colitis: Milestones of the Seriousness of the Disease. **Inflamm. Bowel Dis.**, Vol 19, Number 9, 2013.

9. BLONSKI, W.; BUCHNER, A.M.; LICHTENSTEIN, G.R. Clinical Predictors of Aggressive/Disabling Disease: Ulcerative Colitis and Crohn Disease. **Gastroenterol. Clin. N. Am.** 41, 443-462, 2012.
10. BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES. Consensus Guidelines for the management of inflammatory bowel disease. **Arq. Gastroenterol.** 47: 313-25, 2010.
11. BROOMÉ, U.; LOFBERG, R.; VERESS, B.; ERIKSSON, L.S. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. **Hepatology.** 22: 1404-1408, 1995.
12. BURGER, D.; TRAVIS, S. Conventional Medical Management of Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology.**140:1827-37, 2011.
13. BURISCH, J.; MUNKHOLM, P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 29: 357-362, 2013.
14. CORTOT, A.; FLEMING, C.R.; MALAGELADA Jr. Improved nutrient absorption after cimetidine in short bowel syndrome with gastric hypersecretion. **N. Engl. J. Med.** 300: 79.80,1979.
15. COSNES, J.; CARBONNEL, F.; BEAUGERIE, L.; BLAIN, A.; REIJASSE, D.; GENDRE, J.P. Appendectomy effects on the course of ulcerative colitis. **Gut.** 51:803-807, 2002.
16. COSNES, J.; GOWER-ROUSSEAU, C.; SEKSIK. P.; CORTOT, A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology.** 140(6):1785-1794, 2011.
17. COSTA, J.; MAGRO, F.; CALDEIRA, D.; ALARCÃO, J.; SOUSA, R.; VAZ-CARNEIRO, A. *et al.* Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **Inflamm. Bowel Dis.** 19:2098-110, 2013
18. CUTHBERT, A.P.; FISHER, S.A.; MIRZA, M.M.; KING, K.; HAMPE, J.; CROUCHER, P.J. *et al.* The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology.** 122(4):867-874, 2002.

19. DELMONDES, L.M.; NUNES, M.O.; AZEVEDO, A.R.; OLIVEIRA, M.M.S.; COELHO, L.E.R.; TORRES, J.R.N. *et al.* Clinical and Sociodemographic Aspects of Inflammatory Bowel Disease Patients. **Gastroenterol. Res.** 8(3-4):207-215, 2015
20. D'HAENS, G.R.; FEDORAK, R.; LÉMANN, M.; FEAGAN, B.G.; KAMM, M.A.; COSNES, J. *et al.* Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease. **Inflamm. Bowel Dis.** 15:1599-1604, 2009.
21. D'HAENS, G.; NOMAN, M.; BAERT, F.; HIELE, M.; VAN, A.G.; DAPERNO, M. *et al.* Endoscopic healing after infliximab treatment for Crohn's disease provides a longer time to relapse. **Gastroenterology.** 122(Suppl 4): A-100, 2002.
22. DHARMSATHAPHORN, K.; GORELICK, F.S.; SHUWIN, R.S.; LATALAND, S.; DOBBINS, J.W. Somatostatin decreases diarrhea in patients with the short-bowel syndrome. **J. Clin. Gastroenterol.** 4:521-4,1982.
23. DIGNASS, A.; LINDSAY, J.O.; STURN, A.; WINDSON, A.; COLOMBEL, J.F.; ALLEZ, M. *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis Part 2: current management. **J. Crohn's Colitis.** 6:991-1030, 2012.
24. DOBBINS, J.W.; BINDER, H.J. Importance of the colon in enteric hyperoxaluria. **N engl J med** 296:298-301,1977.
25. DOBSON AJ. An Introduction to Generalized Linear Models. London: **Chapman and Hall**, 1990.
26. ECCO ULCERATIVE COLITIS (UC) CONSENSUS UPDATE 2017 (PART 1). Published ECCO guidelines. Disponível em: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html>
27. EKBOM, A.; HELMICK, C.; ZACK, M.; ADAMI, H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. **N. Engl. J. Med.** 323: 1228-1233, 1990.
28. ELIA, P.P.; FOGAÇA, H.S.; BARROS, R.G.; ZALTMAN, C.; ELIA, C.S.C. Descriptive analysis of the social, clinical, laboratorial and anthropometric profiles of

- inflammatory bowel disease inwards patients from the “Clementino Fraga Filho” University Hospital, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. **Arq. Gastroenterol.** 44: 332-339, 2007.
29. ESMAT, S.; EL NADY, M.; ELFEKKI, M.; ELSHERIF, Y.; NAGA, M. Epidemiological and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in Cairo, Egypt. **World J. Gastroenterol.** 20(3):814-821, 2014.
30. FALVEY, J.; GREENWOOD, R.; CREED, T.J.; SMITHSON, J.; SYLVESTER, P.; FRASE, A. *et al*, 2009. Mortality in ulcerative colitis—what should we tell our patients? Three year mortality following admission for the treatment of ulcerative colitis: a 6 year retrospective case review. **Frontline Gastroenterology** 2010(1):35-41.
31. FARROKHLYAR, F.; SWARBRICK, E.T.; IRVINE, E.J. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. **Scand. J. Gastroenterol.** 36:2-15, 2001.
32. FIGUEROA, C.C.; QUERA, P.R.; VALENZUELA, E.J.; JENSEN, B.C. Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean centers. **Rev. Med. Chil.** 133: 1295-1304. 2005.
33. FIOCCHI, C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. **Gastroenterology.** 115(1):182-205, 1998.
34. FLASAR, M.; QUEZADA, S.; BIJPURIA, P.; CROSS, R.K. Racial differences in the extent and severity of disease in patients with ulcerative colitis: a retrospective cohort. **Dig. Dis. Sci.** 53: 2754-2760, 2008
35. FROSLIE, K.F.; JAHNSEN, J.; MOUM, B.A.; VATN, M.H.; IBSEN GROUP. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results of a Norwegian cohort and population-based. **Gastroenterology.** 133: 412-422, 2007.
36. FUMERY, M.; DURICOVA, D.; ROUSSEAU, C.G.; ANNESE, V.; BIROULET, P.; LAKATOS, P.L. Review article: the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 43: 346-355, 2016.

37. FUMERY, M.; SINGH, S.; DULAI, P.; ROUSSEAU-G; BIROULET-P.L.; SANDBORN, W.J. *et al.* Natural History of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. **Clinical Gastroenterology and hepatology**. 542-3565, 2017.
38. GHEORGHE, C.; PASCU, O.; GHEORGHE, L.; IACOB, R.; DUMITRU, E.; TANTAU, M. *et al.* Epidemiologia da doença inflamatória do intestino em adultos que se referem a cuidados gastroenterológicos na Romênia: um estudo multicêntrico. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol**. 16: 1153-9, 2004.
39. GOWER, C.; DAUCHET, L.; VERNIER, G.; TILLOY, E.; BRAZIER, F.; MERLE, V. *et al.* The natural history of pediatric ulcerative colitis: a study of population-based cohort. **Am. J. Gastroenterol**. 104: 2080-2088, 2009.
40. HALME, L.; TURUNEN, L.; HÉLIO, T.; PAAVOLA, P.; WALLE, T.; MIETTINEN, A. *et al.* Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical and serological markers of a genetically homogeneous population. **Scand. J. Gastroenterol**. 37:692-698, 2002.
41. HANAUER, S.B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. **Inflammatory Bowel Disease**. 12 Suppl 1:S 3-9, 2006.
42. HARITUNIAN, T.; TAYLOR, K.; TARGAN, S.; DUBINSKY, M.; IPPOLITE, A.; KWON, S. *et al.* Genetic predictors of refractory ulcerative colitis. **Inflamm. Bowel Dis**. 16:1830-1840, 2010.
43. HOVDE, O.; SMASTUEN, M.C.; HOIVIK, M.L.; BERNKLEV, T.; HUPPERTZ-HAUSS, G.; HOIE, O. *et al.* Mortality and Causes of Death in Ulcerative Colitis: Results from 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. **Inflamm. Bowel Dis**. 22:141-145, 2016.
44. IBGE. Brasil em síntese. Educação. Disponível em: <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/educacao.html>
45. JACKSON, J.F.; KORNBLUTH, A. Not black and Hispanic Americans with inflammatory bowel disease (IBD) receive less care compared to white

- Americans? Uncomfortable questions and speculations. **Am. J. Gastroenterol.** 102: 1343-1349, 2007.
46. JESS, T.; GAMBORG, M.; MUNKHOLM, P.; SORENSEN, TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. **Am. J. Gastroenterol.** 102:609-617, 2010.
47. JESS, T.; RIIS, L.; VIND, I.; WINTHER, K.V.; BORG, S.; BINDER, V. *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.** 13:481-489, 2007.
48. JESS, T.; SIMONSEN, J.; JORGENSEN, K.T.; PEDERSEN, B.V.; NIELSEN, N.M.; FRISCH, M. *et al.* Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. **Gastroenterology.** 143:375-381.e1; quiz e13-4, 2012.
49. KARLINGER, K.; GYORKE, T.; MAKO, E.; MESTER, A.; TARJAN, Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Eur. J. Radiol.** 35: 154-67, 2000.
50. KARVELLAS, C.J.; FEDORAK, R.N.; HANSON, J.; WONG, C.K. Aumento do risco de câncer colorretal em pacientes com colite ulcerativa diagnosticado depois de 40 anos de idade. **J. Gastroenterol.** 21: 443-446, 2007.
51. KLEINUBING-Jr, H.; PINHO, M.S.L.; FERREIRA, L.C.; BACHTOLD, G.A.; MERKI, A. The profile of outpatients with inflammatory bowel disease. **Arq. Bras. Cir. Dig.** 24: 200-203, 2011.
52. KIM, B.; PARK, S.J.; HONG, S.P.; KIM, I.T.; KIM, W.H.; CHEON, J.H. Proximal disease extension and related predicting factors in ulcerative proctitis. **Scandinavian Journal of Gastroenterology.** 49: 177-183, 2014.
53. KING, C.E.; TOSKES, P.P. Comparison of the 1-gram ¹⁴C-xylose, 10 gram lactulose H₂ breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth. **Gastroenterology.** 91:1447,1986.

54. KYMBERLEY, T.; LAITH, A.; ASHLEY, A.; SAMUEL,D.G.; MORRISON-REES, S.; ROBERTS, S.E. Colectomy rates in patients with ulcerative colitis following treatment with infliximab or ciclosporin: a systematic literature review. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology** 2016, 28:369-382. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000568
55. LAKATOS, L.; LAKATOS, P.L. A incidência e a prevalência da doença inflamatória do intestino aumentam na Europa Oriental. **Med. J.** 82: 332-7, 2006.
56. LAKATOS, P.L.; FISCHER, S.; LAKATOS, L.; GAL, I. PAPP, J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? **World J. Gastroenterol.** 12(12):1829-1841, 2006.
57. LANGHOLZ, E. Tendências atuais na doença inflamatória intestinal: a história natural. **Ther. Adv. Gastroenterol.** 3: 77-86, 2010.
58. LEE, J.; CHEON, J.; LUA, C.; PARK, J.J.; HONG, S.P.; KIM, T.I. *et al.* Patients with ulcerative colitis diagnosed at a young age have the most severe disease activity than patients diagnosed when older. **Digestion.** 81, 37-243, 2010.
59. LOFTUS, E.V.Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. **Gastroenterology.** 126(6):1504-1517, 2004.
60. LOFTUS, E.V.JR.; SCHOENFELD, P.; SANDBORN, W.J. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 16:51-60, 2002.
61. MARTINS, M.J.; VIDAL, E.; SARAIVA, I.A.; NAGIB, A.A.; SENDER, J.M. Smoking and inflammatory bowel disease: an epidemiological case-control study. **Arq. Gastroenterol.** 33(2):74-8, abr.-jun. 1996.
62. MOKHELE, N.; THOMSON, S.R.; WATERMEYER, G.A. Predictors of emergency colectomy in patients admitted with acute severe ulcerative colitis. **S. Afr. J. Surg.** 55(3), 2017.

63. MOLINIÉ, F.; GOWER-ROUSSEAU, C.; YZET, T.; MERLE, V.; GRANDBASTIEN, B.; MARTI, R. *et al.* Uma evolução inversa na incidência de doença de Crohn e colite ulcerativa no norte França (1988-1999). **Intestino**. 53: 843-8, 2004.
64. NG, S.C.; BERNSTEIN, C.N.; VATN, M.H.; LAKATOS, P.L.; LOFTUS, E.V.; TYSK, C. *et al.* Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. **Gut**. 62: 630-649, 2013.
65. NGUYENL; TORRES, E.; REGUEIRO, M.; BROMFIELD, G.; BITTON, A.; STEMPAK, J. *et al.* Characteristics of inflammatory bowel disease among african-Americans, Hispanics and non-Hispanic whites: characterization of a large US group. **Am. J. Gastroenterol**. 101: 1012-1023, 2006.
66. PARENTE, J.M.L.; COY, C.S.R.; CAMPELO,V.; PARENTE, M.P.P.D.; COSTA, L.A.; SILVA, R.M. *et al.* Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World J. Gastroenterol**. 21(4): 1197-1206, 2015.
67. PERSSON, P-G.; BERNELL, O.; LEIJONMARCK, C-E.; FARAHMAND, B.Y.; HELLERS,G.; AHLBOM, A. *et al.* Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. **Gastroenterology**.110:1339-1345.
68. PRELIPCEAN, C.C.; MIHAI, C.; GOGALNICEANU, P.; MIHAI, B. What is the Impact of Age on Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease? **Clujul Medical**. 86(1):3-9, 2014.
69. ROMBERG-C, M.J.; DAGNELIE, P.C.; KESTER, A.D.; HESSELINK-VAN, K.M.A.; CILISSEN, M.; ENGELS, L.G. *et al.* Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. **AM. J. Gastroenterol**. 104(2):371-83, 2009.
70. ROPELATO, R.V.; KOTZE, P.G.; FROEHNER, I.; DADAN, D.D.; MIRANDA, E.F. Postoperative mortality in inflammatory bowel disease patients. **J. Coloproctol**. 37(2): 116-122, 2017.

71. ROSA, J.R.; SILVA, J.; FERREIRA, J.; ROSA, M.I. Perfil epidemiológico de portadores de doença inflamatória intestinal. **Arq. Catarin. Med**; 43(2): 53-58, abr.-jun. 2014.
72. ROTH, L.S.; CHANDE, N.; PONICH, T.; ROTH, M.L.; GREGOR, J. Predictors of disease severity in patients with ulcerative colitis Southwestern Ontario **Mundial. J. Gastroenterol.** 16: 232-236, 2010.
73. RUTGEERTS, P.; DIAMOND, R.H.; BALA, M.; OLSON, A.; LICHTENSTEIN, G.R.; BAO, W. *et al.* Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. **Gastrointest. Endosc.** 63:433-442, 2006.
74. SARTOR, R.B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.** 3(7):390-407, 2006.
75. SATSANGI, J.; SILVERBERG, M.S.; VERMEIRE, S.; COLOMBEL, J.F.; The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut.** 55(6):749-53, 2006.
76. SCHINITZLER, F.; FIDDER, H.; FERRANTE, M.; NOMAM, M.; ARIJIS, I.; VAN, A.G. *et al.* Mucosal healing result provides long-term maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. **Inflamm. Bowel. Dis.** 15: 1295-1301, 2009.
77. SCHROEDER, K.W.; TREMAINE, W.J.; ILSTRUP, D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. **N. Engl. J. Med.**, v.317, p.1625-1629, 1987.
78. SILVERBERG, M.S.; SATSANGI, J.; AHMAD, T.; ARNIOTT, I.D.; BERNSTEIN, C.N.; BRANT, S.R. *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.** v.19 (suppl A), n.5, p.36.36, 2005.
79. SIMSEK, H.; SCHUMAN, B.M. Inflammatory bowel disease in 64 black patients: stroke analysis, complications and surgery. **J. Clin. Gastroenterol.** 11: 294-298, 1989.

80. SIPAHI, A.M.; SANTOS, F.M. & DAMIÃO, A.O.M.C. Doença Inflamatória intestinal. In: Clínica Médica/ v. 4. Barueri: **Manole**, 2009.
81. SONNENBERG, A. Tendências temporais da mortalidade por doença de Crohn e colite ulcerativa. **Int. J. Epidemiol.** 36: 890-9, 2007.
82. STANLEY, M.W.; TANI, E.M.; SKOOG, L. Fine-needle aspiration of fibroadenomas of the breast with atypia: a spectrum including cases that cytologically mimic carcinoma. **Diagn. Cytopathol.** 6: 375-382, 1990.
83. STEIDLER, L.; HANS, W.; SCHOTTE, L.; NEIRYNCK, S.; OBERMEIER, F.; FALK, W. *et al.* Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. **Science.** 289 (5483):1352-5, 2000.
84. SUJOY, P.; PEUSH, S.; GIRISH, K. P.; SUBRAT, K.A.; CHATTOPADHYAY, T.K. Outcome following emergency surgery for refractory severe ulcerative colitis in a tertiary care centre in India. **BMC Gastroenterology.** 2005, 5:39. DOI 10.1186/1471-230x-5-39.
85. TORRES, J.; SANTANA, R.; TORRES, F.; MOURA, A.R.; NETO, J.R.T. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. **Rev. Bras. Coloproctol.** 31(2):115-9, 2011.
86. VAN, G.; DIGNASS, A.; BOKEMEYER, B.; DANESE, S.; GIONCHETTI, P.; MOSER, G. *et al.* European Crohn's and Colitis Organization. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. **J. Crohns Colitis.** 7:1-33, 2013.
87. VAN, A.B.; WOLTHUIS, A.; D'HOORE, A. Cirurgia para a doença de Crohn na era dos produtos biológicos: uma necessidade reduzida ou veredicto tardio? **World J. Gastroenterol.** 18: 3828-32, 2012.
88. VESTER, M.K.; PROSBERG, M.V.; JESS, T.; VIND, I. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. **Am. J. Gastroenterol.** 109:705-1, 2014.

89. VICKERS, A.D.; AINSWORTH, C.; MODY, R.; BERGMAN, A.; LING, C.S.; MEDJEDOVIC, J. *et al.* Systematic Review with Network MetaAnalysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis, **Plos One**. 11(10), 2016.
90. VICTORIA, C.R.; SASSAKI, L.Y.; NUNES, H.R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. **Arq. Gastroenterol.** 46(1):20-5, 2009.
91. WANDERAS, H.M.; MOUM, B.A.; HOIVIK, M.L.; HOVDE, O. Predictive factors for a severe clinical course in ulcerative colitis: Results from population-based studies. **World. J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.** 7(2): 235-241, 2016.
92. WIERZBICKA, M.D.; KARCZEWSKI, J.; PONIEDZEALEK, B.; GRZYMISTARISKA, M.; STASZEWSKI, R.; KRIELCZYK, A. *et al.* C-reactive protein as a diagnostic and prognostic factor in inflammatory bowel diseases. **Postepy Hig. Med. Dosw.** 70: 1124-1130, 2016.
93. WINTHER, K.V.; JESS, T.; LANGHOLZ, E.; MUNKHOLM, P.; BINDER, V. Survival and cause specific mortality in ulcerative colitis: Follow up of a population based cohort in Copenhagen county. **Gastroenterology**. 125:1576-1582.DOI 10.1053/j.gastro. 2003.09.036, 2003.
94. YARUR, A.; STROBEL, S.; DESHPANDE, A.; ABREU, M.T. Predictors of Disease Inflammatory Bowel aggressive. **Gastroenterol. Hepatol.** v.7(10), 2011.
95. YASHIRO, M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. **World J. Gastroenterol.** 20(44): 16389-16397, 2014.

9. ANEXOS

Anexo A. Classificação da Retocolite Ulcerativa (RCU) quanto à extensão anatômica do processo inflamatório

Colite distal	Inflamação da mucosa até 30 cm da linha denteada
Hemicolite esquerda	Inflamação da mucosa até a flexura esplênica (eventualmente, até o cólon transverso distal)
Pancolite	Inflamação da mucosa estendendo-se além do cólon transverso proximal

Anexo B. Escore de Mayo para Avaliação da Atividade da Retocolite Ulcerativa (Schroeder *et al*, 1987)

	Pontos
Número de evacuações: 0–habitual do paciente 1–1 a 2 vezes além do habitual 2–3 a 4 vezes além do habitual 3–5 ou + vezes além do habitual	
Presença de sangramento retal: 0–sem sangue visível 1–estrias nas fezes em menos de metade das evacuações 2–sangue vivo nas fezes na maioria das evacuações 3–evacuação apenas com sangue	
Achados endoscópicos: 0–normal ou doença inativa 1–leve: eritema, diminuição do padrão vascular, discreta friabilidade 2–moderada: eritema intenso, perda padrão vascular, friabilidade, erosões 3–grave: sangramento espontâneo, ulceração	
Avaliação global: desconforto abdominal, bem-estar, PPS, exame físico 0–normal 1–doença discreta 2–doença moderada 3–doença grave	
TOTAL de Pontos	

A pontuação varia de 0 a 12 pontos, com índices mais elevados sugerindo doença mais grave.

Cada paciente é considerado como seu próprio controle.

Remissão: 0 a 2 pontos

Atividade Discreta: 3 a 5 pontos

Atividade Moderada: 6 a 10 pontos

Atividade Grave: 11 e 12 pontos