



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Ludimilla dos Reis Malvão

**Calprotectina fecal como biomarcador para a avaliação da cicatrização da
mucosa em pacientes com retocolite ulcerativa idiopática**

Rio de Janeiro

2020

Ludimilla dos Reis Malvão

**Calprotectina fecal como biomarcador para a avaliação da cicatrização da mucosa em
pacientes com retocolite ulcerativa idiopática**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Teresa Pugas Carvalho

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

M262 Malvão, Ludimilla dos Reis.

Calprotectina fecal como biomarcador para a avaliação da cicatrização da mucosa em pacientes com retocolite ulcerativa idiopática / Ludimilla dos Reis Malvão. – 2020.

71 f.

Orientadora: Ana Teresa Pugas Carvalho

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Intestinos - Doenças inflamatórias – Teses. 2. Proctocolite. 3. Biomarcadores. I. Carvalho, Ana Teresa Pugas. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.34

Bibliotecária: Angela da Silva Velho CRB7/4780

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Ludimilla dos Reis Malvão

**Calprotectina fecal como biomarcador para a avaliação da cicatrização da mucosa em
pacientes com retocolite ulcerativa idiopática**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 01 de setembro de 2020.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Teresa Pugas Carvalho
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Gerson Ricardo de Souza Domingues
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Carlos Antônio Rodrigues Terra Filho
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Antônio José De Vasconcellos Carneiro
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha saudosa e amada mãe, Irene (in memoriam), por ter me dado, além do amor verdadeiro e dos seus ensinamentos, todo seu apoio nos momentos necessários enquanto estive ao meu lado na sua vida terrena.

AGRADECIMENTOS

À minha Orientadora, Profa. Dra. Ana Teresa Pugas Carvalho, pela paciência, dedicação e seriedade demonstradas na elaboração desta tese. Reconheço o privilégio de ter sido orientada por uma profissional cuja sabedoria é respeitada e admirada no meio acadêmico.

Ao Prof. Dr. Heitor Siffert Pereira de Souza (UFRJ) pela disponibilidade e paciência dispensadas na análise estatística deste estudo e na confecção do artigo. Contribuição insubstituível e de valor inestimável para a conclusão deste trabalho.

Aos Prof. Dr. Alexandre Abrão Neto (UERJ) e Prof. Dr. Gerson Ricardo de Souza Domingues (UERJ) pelas orientações durante a qualificação deste estudo.

Ao Prof. Dr. Kalil Madi por sua contribuição como responsável pela anatomopatologia deste estudo.

Aos colegas Médicos da Disciplina de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto / UERJ, Dra. Barbara Cathalá Esberard e Dra. Renata Fernandes de Amorim pelo incentivo e pelas orientações durante o desenvolvimento deste estudo.

Aos colegas Médicos Gastroenterologistas que passaram como Discentes pelo Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

À Equipe de Enfermagem do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da Disciplina de Gastroenterologia da Policlínica Piquet Carneiro / UERJ, em particular a Enfermeira Kelly dos Santos Silva.

À Equipe de Enfermagem do Departamento de Endoscopia Digestiva da Disciplina de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto / UERJ.

Ao Pessoal de Apoio (Recepcionistas, Administrativos, Secretários, Operacionais, Pessoal de Limpeza, Maqueiros, etc), em particular ao Assistente Administrativo Filipe Gomes Monteiro do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da Disciplina de Gastroenterologia da Policlínica Piquet Carneiro (PPC) / UERJ.

Ao Pessoal de Apoio (Recepcionistas, Administrativos, Secretários, Operacionais, Pessoal de Limpeza, Maqueiros, etc) do Departamento de Endoscopia Digestiva da Disciplina de Gastroenterologia da Policlínica Piquet Carneiro (PPC) / UERJ.

Aos pacientes do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da Policlínica Piquet Carneiro / UERJ por confiarem em mim e aceitarem participar do estudo.

Aos Professores das Disciplinas da PGCM / UERJ.

Ao meu marido, Rogério, companheiro de todos os dias, pelo seu amor e apoio incondicionais.

À minha amada filha, Carolina, que com seu amor e carinho me faz querer ser melhor a cada dia.

Agradeço ao meus pais, Celso e Irene (in memorian), e a minha irmã, Camille, pelo exemplo, carinho, dedicação e amor.

O mais importante é não parar de questionar. A
curiosidade tem sua própria razão de existir.

Albert Einstein

RESUMO

MALVÃO, Ludimilla dos Reis. **Calprotectina fecal como biomarcador para a avaliação da cicatrização da mucosa em pacientes com retocolite ulcerativa idiopática.** 2020. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

No acompanhamento de pacientes com retocolite ulcerativa idiopática (RCUI), o alvo terapêutico ideal capaz de modificar o curso da doença é a cicatrização da mucosa, mesmo que ainda não haja consenso se somente remissão endoscópica, histológica, ou as duas. Entretanto para isto ainda é necessária a realização da colonoscopia ou da retossigmoidoscopia (RSC), procedimentos caros, invasivos e demorados para avaliações repetidas da atividade da doença. A calprotectina fecal (CF) é um biomarcador que se associa fortemente com a doença clinicamente ativa. No entanto, não está claro se ela é capaz de substituir definitivamente esses métodos invasivos no acompanhamento dos pacientes em remissão clínica. Assim como ainda não foi definido um cut off capaz de prever remissão endoscópica e/ou histológica. Os objetivos deste trabalho foram estudar a associação da CF em pacientes com RCUI em remissão clínica com os escores de atividade endoscópica de Mayo e histológica de Geboes e sugerir um cut off para a CF que melhor se relacione com a remissão e a atividade endoscópica e histológica. Métodos: Estudo de corte transversal com entrada prospectiva de pacientes com RCUI em remissão clínica pelo índice simplificado de atividade clínica da colite (ISACC). Todos os participantes realizaram colonoscopia ou RSC com biópsias e dosagem da CF. Resultados: foram selecionados 114 pacientes com RCUI em remissão clínica e excluídos 34 pacientes por não preencherem todos os critérios de inclusão. Total de 80 pacientes incluídos no estudo. A CF não mostrou associação com o ISACC. As concentrações da CF não foram significativamente diferentes entre os subescores endoscópicos quando considerado os pacientes com doença em remissão endoscópica em comparação com aqueles com doença endoscopicamente ativa ($P = 0,099$). A CF mostrou associação significativa com o escore histológico ($P < 0,001$). A área sob a curva ROC de CF para distinguir atividade de remissão histológica foi de 0,806 (IC 95%, 0,709-0,903). Considerando o critério de remissão profunda (escores endoscópico e histológico combinados), as dosagens da CF apresentaram diferença estatisticamente significativa entre remissão e atividade ($P = 0,025$). A área sob a curva ROC da CF para distinguir atividade de remissão profunda foi de 0,741 (IC 95%, 0,630-0,851). $CF < 100 \mu\text{g/g}$ apresentou correlação com remissão endoscópica (sensibilidade 81,5%), histológica (sensibilidade 91,7%) e profunda (sensibilidade 82,4%), com valores preditivos negativos (VPN) de, 85,3% (95%IC = 69,9-93,6), 94,1% (95% IC = 80,9-98,4) e 82,4 (95% IC = 66,5-91,6), respectivamente. Conclusão: A CF tem boa associação com atividade histológica e o cut off $<100 \mu\text{g/g}$ pode ser usado como método isolado e não invasivo para prever remissão histológica naqueles pacientes em remissão clínica. Valores acima de $100 \mu\text{g/g}$, pela baixa associação com os índices de atividade, não devem ser usados como método isolado no acompanhamento desses pacientes.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal. Retocolite ulcerativa idiopática. Calprotectina fecal. Cicatrização da mucosa. Biomarcadores.

ABSTRACT

MALVÃO, Ludimilla dos Reis. **Fecal calprotectin as a non-invasive method for assessment of mucosal healing in ulcerative colitis patients in clinical remission.** 2020. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

In the follow-up of patients with idiopathic ulcerative colitis (UC), the ideal therapeutic target capable of modifying the course of the disease is the healing of the mucosa, even though there is still no consensus whether only endoscopic, histological remission or both. However, it is still necessary to perform colonoscopy or sigmoidoscopy, which are expensive, invasive and time-consuming procedures for repeated assessments of disease activity. Fecal calprotectin (FC) is a biomarker that is strongly associated with clinically active disease. However, it is not clear whether it is capable of definitively replacing these invasive methods in monitoring patients in clinical remission. As well as a cut off capable of predicting endoscopic and/or histological remission has not yet been defined. The objectives of this study were to study the association of FC in patients with UC in clinical remission with the Mayo endoscopic and Geboes histological activity scores and suggest a cut off for FC that best relates to endoscopic and histological remission and activity. Methods: cross-sectional study with prospective entry of patients with UC in clinical remission using the Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI). All participants underwent colonoscopy or sigmoidoscopy with biopsies and FC measurement. Results: 114 patients with UC in clinical remission were selected and 34 patients were excluded because they did not meet all the inclusion criteria. Total of 80 patients included in the study. The FC showed no association with the SCCAI. FC concentrations were not significantly different between endoscopic sub scores when considering patients with disease in endoscopic remission compared with those with endoscopically active disease ($P = 0.099$). FC showed a significant association with the histological score ($P < 0.001$). The area under the ROC curve of FC to distinguish histological remission activity was 0.806 (95% CI, 0.709-0.903). Considering the criterion of deep remission (combined endoscopic and histological scores), FC measurements showed a statistically significant difference between remission and activity ($P = 0.025$). The area under the ROC curve of the FC to distinguish deep remission activity was 0.741 (95% CI, 0.630-0.851). FC $< 100 \mu\text{g/g}$ showed correlation with endoscopic (sensitivity 81.5%), histological (sensitivity 91.7%) and profound (sensitivity 82.4%) remission, with negative predictive values (NPV) of 85.3% (95% CI = 69.9-93.6), 94.1% (95% CI = 80.9-98.4) and 82.4 (95% CI = 66.5-91.6), respectively. Conclusion: FC has a good association with histological activity and the cut off $< 100 \mu\text{g/g}$ can be used as an isolated and non-invasive method to predict histological remission in those patients in clinical remission. Values above $100 \mu\text{g/g}$, due to the low association with activity indexes, should not be used as an isolated method for monitoring these patients.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Fecal calprotectin. Endoscopy. Histology. Mucosa healing. Biomarkers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Prevalência da DII no Brasil	19
Figura 2	O complexo universo de componentes imunes e não imunes envolvidos na imunopatogênese da DII	20
Figura 3	Imagens representativas do subescore endoscópico de Mayo	23
Figura 4	Desenho esquemático do estudo	40
Figura 5	Fluxograma de inclusão dos pacientes	41
Gráfico 1	Extensão da RCUI de acordo com a Classificação de Montreal	43
Figura 6	Associação entre o nível de CF e a extensão da doença	44
Figura 7	Distribuição da CF em relação ao número de casos da amostra (a) e associação entre a CF e o índice de atividade clínica (b)	45
Figura 8	Níveis de CF estratificados de acordo com o subescore endoscópico de Mayo (a) e associação entre a CF e o subescore endoscópico de Mayo (b) ..	45
Figura 9	Curva ROC da CF analisada em relação ao subescore endoscópico de Mayo	46
Figura 10	Associação entre a CF e o escore de Geboes	47
Figura 11	Curva ROC da CF analisada em relação ao escore de Geboes	48
Figura 12	Associação entre a CF e remissão profunda	50
Figura 13	Curva ROC da CF analisada em relação remissão profunda	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação de Montreal para extensão da RCUI	21
Tabela 2	Índice de Gravidade de Truelove e Witts	22
Tabela 3	Escore de Mayo para RCUI	23
Tabela 4	Índice Simplificado de Atividade Clínica da Colite (ISACC)	24
Tabela 5	Escore de Gravidade na Colite Ulcerativa de Geboes	27
Tabela 6	Características com dados demográficas dos pacientes e índices	42
Tabela 7	Análise da performance dos diferentes níveis de CF em relação aos critérios endoscópico e histológico	49
Tabela 8	Análise da performance endoscopia em relação a histologia para detecção da doença em remissão	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-Inflamatório Não Esteroidal
AUC	Área Sob a Curva, do inglês <i>Area under the curve</i>
IAC	Índice de Atividade Clínica
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CF	Calprotectina Fecal
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
Dr.	Doutor
Dr ^a .	Doutora
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática, do inglês <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HBV	Virus da Hepatite B, do inglês <i>Hepatitis B Virus</i>
HCV	Virus da Hepatite C, do inglês <i>Hepatitis C Virus</i>
HIV	Virus da Imunodeficiência Humana, do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
ISACC	Índice Simplificado de Atividade Clínica da Colite
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IL	Illinois
PGCM	Pós-graduação em Ciências Médicas

PPC	Policlínica Piquet Carneiro
PCR	Proteína C Reativa
Prof.	Professor
Prof ^a .	Professora
RCUI	Retocolite Ulcerativa Idiopática
RJ	Rio de Janeiro
RSC	Retossigmoidoscopia
SEM	Subscore Endoscópico de Mayo
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SPSS	Pacote Estatístico para as Ciências Sociais, do inglês <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa, do inglês <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
UERJ	Universidade do Estado do Rio De Janeiro
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
WA	Washington

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Grau Celsius
cm^3	Centímetro cúbico
dl	Decílitro
g	Gramma
h	Hora
Kg	Quilograma
μ	Micra
®	Marca registrada
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm	Milimetro
>	Maior
\geq	Maior ou igual
<	Menor
\leq	Menor ou igual
+	Mais
%	Por cento

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	REVISÃO DA LITERATURA	18
1.1	Retocolite Ulcerativa Idiopática	18
1.2	Avaliação da atividade da doença por índices de gravidade	21
1.3	Importância da remissão clínica e da cicatrização da mucosa	25
1.4	Marcadores fecais	28
1.4.1	<u>Lactoferrina</u>	29
1.4.2	<u>Calprotectina</u>	29
1.4.2.1	Calprotectina fecal como marcador de cicatrização da mucosa	31
1.4.2.2	Valor prognóstico da calprotectina fecal	32
2	JUSTIFICATIVA	33
3	OBJETIVOS	34
3.1	Objetivo geral	34
3.2	Objetivos específicos	34
4	PACIENTES E MÉTODOS	35
4.1	Desenho do estudo	35
4.2	Pacientes	35
4.2.1	<u>Critérios de inclusão</u>	35
4.2.2	<u>Critérios de exclusão</u>	36
4.3	Métodos	36
4.3.1	<u>Seleção de pacientes</u>	36
4.3.2	<u>Realização dos exames endoscópicos</u>	37
4.3.3	<u>Avaliação histológica</u>	37
4.3.4	<u>Remissão Profunda</u>	38
4.3.5	<u>Dosagem da calprotectina fecal</u>	38

4.4	Análise estatística	39
4.5	Considerações éticas	40
5	RESULTADOS	41
5.1	Característica dos pacientes	41
5.2	Associação entre a CF e a extensão da doença	44
5.3	Associação entre a CF e o índice de atividade clínica	44
5.4	Associação entre a CF e o subescore endoscópico de Mayo	45
5.5	Associação entre a CF e o escore de Geboes	47
5.6	Concordância entre o subescore endoscópico de Mayo e o escore de Geboes	50
5.7	Associação entre a CF e remissão profunda (remissão endoscópica e histológica)	50
5.8	Determinação do valor de corte ideal para a CF predizer remissão endoscópica-histológica e atividade endoscópica-histológica	52
6	DISCUSSÃO	53
	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	60
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido	67
	APÊNDICE B – Tabela com dados demográficos e resultados dos exames	69
	ANEXO – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa	71

INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) é uma doença inflamatória crônica, que afeta de forma contínua o reto e extensões variáveis do cólon. Assim como a doença de Crohn (DC), a RCUI faz parte de um conjunto de doenças denominado doença inflamatória intestinal (DII).

A patogênese da RCUI é multifatorial, envolvendo predisposição genética, defeitos da barreira epitelial, respostas imunes desreguladas e fatores ambientais (de Souza, 2016). Seus sintomas mais frequentes são diarreia, sangramento retal, tenesmo e dor abdominal. A gravidade dos sintomas depende da extensão da doença e sua história natural é caracterizada por períodos de remissão e recorrência clínica (Meyers, 1989; Fumery, 2018).

Atualmente, o tratamento da RCUI tem como objetivo a resolução de todas as evidências de atividade da doença, com cicatrização da mucosa, que parece estar associada com a remissão clínica sustentada, a redução da necessidade de cirurgias, a menor frequência de hospitalizações e a redução do risco de câncer colorretal. A literatura sugere que a persistência de um grau mínimo de inflamação mucosa pode ser deletéria para o curso futuro da doença (Gupta, 2007; Rubin, 2013; Peyrin-Biroulet, 2014; Colman, 2016).

A avaliação da atividade da doença sempre foi um desafio, uma vez que a medida da remissão clínica somente por índices clínicos não parece ser suficiente para o acompanhamento desses pacientes no cenário atual, uma vez que os índices clínicos têm apresentado pobre correlação com a atividade endoscópica e microscópica quando usados isoladamente (D'Haens, 2007; Falvey, 2015).

A avaliação endoscópica ainda é considerada padrão ouro para medir a atividade inflamatória da mucosa do cólon de pacientes com RCUI, mesmo que em remissão clínica. Contudo a colonoscopia e a retossigmoidoscopia flexível (RSC) são exames invasivos e caros para avaliações periódicas, necessitando de preparo difícil e sedação consciente (Bressler, 2015; Shergill 2015; Wei 2017).

Historicamente os biomarcadores têm papel importante na avaliação da atividade da DII sendo utilizados na sua abordagem em inúmeras situações clínicas (Travis, 1996; Mendoza, 2009). Porém, apesar de auxiliarem na determinação de inflamação ativa, os biomarcadores séricos, como VHS e PCR, são inespecíficos, podendo estar elevados em

outras condições gastrointestinais (Yoon, 2014; Sands, 2015).

A mucosa intestinal inflamada contém um grande número de neutrófilos e proteínas derivadas dos neutrófilos, como a calprotectina que tem sido utilizada como um dos biomarcadores fecais do processo inflamatório intestinal (Roseth, 1992; Tibble, 2000). Além disso, os biomarcadores fecais já demonstraram maior acurácia do que os biomarcadores séricos na avaliação da atividade da DII (Schoepfer, 2009).

Na tentativa de diminuir a realização dos exames endoscópicos para o acompanhamento dos pacientes com RCUI em remissão clínica e, dessa forma, diminuir o custo e a morbidade do manejo desses pacientes, a comunidade médica e científica tem voltado sua atenção para os biomarcadores fecais. A CF já é utilizada de rotina no acompanhamento de pacientes com RCUI porque tem muito boa correlação com a atividade clínica e endoscópica da doença (D'Haens, 2012). No que se refere a capacidade de prever a recorrência da atividade da doença, a medida seriada da CF vem se mostrando vantajosa por revelar doença ativa em pacientes ainda clinicamente assintomáticos (Burri, 2015).

No entanto, no acompanhamento de pacientes em remissão clínica, a substituição definitiva dos métodos invasivos, como a colonoscopia e a RSC, pela CF ainda não está tão bem definida, particularmente porque o escore histológico e a presença de plasmocitose basal também parecem prever o risco de recidiva precoce em pacientes com remissão clínica (Bessissow, 2012).

Além disso, ainda não há um consenso sobre *cut off* ideal para CF que melhor se correlaciona com a cicatrização da mucosa em pacientes com diagnóstico de DII. O *cut off* para CF usado para detectar atividade de doença difere bastante entre os vários estudos. Na literatura, valores entre 50 a 400 mcg/g são utilizados para avaliar a atividade e correlacionar com o escore endoscópico de atividade da doença (Theede, 2015; D'Haens, 2012).

O gastroenterologista que acompanha de rotina os pacientes com RCUI observa que o *cut off* sugerido pelo fabricante no valor de 50 mcg/g como aumentado para inflamação muitas vezes superestima a atividade inflamatória endoscópica e histológica, sendo necessário a busca de um novo *cut off* maior que represente melhor a correlação da CF com a atividade endoscópica e histológica.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Retocolite Ulcerativa Idiopática

A RCUI é uma doença inflamatória crônica que afeta o cólon. A doença foi descrita pela primeira vez no século XIX por Sir Samuel Wilks (Wilks, 1859). Em conjunto com a DC, a RCUI compõe um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias e ulcerativas que afetam o intestino denominado DII.

A RCUI, ao contrário da DC, caracteriza-se por inflamação limitada a mucosa do cólon, sem a presença de granulomas na histopatologia, que se inicia pelo reto, afetando a mucosa de maneira concêntrica e difusa podendo se estender de maneira contínua aos seguimentos mais proximais do cólon. Seus sintomas iniciais geralmente correspondem a inflamação do reto, como: sangramento, urgência e tenesmo (Danese, 2011).

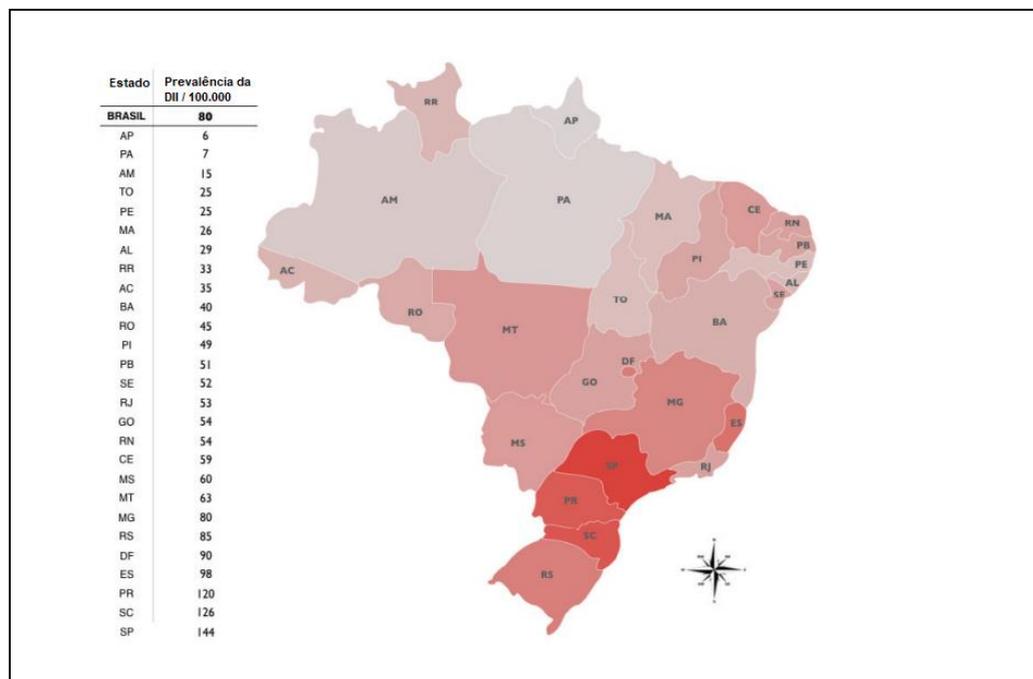
A RCUI pode se apresentar a qualquer momento e em todas as idades, mas há uma distribuição etária predominante iniciando-se a partir da segunda década de vida e se estendendo até a quarta década, acometendo os indivíduos nos seus anos de vida mais produtivos, e um segundo pico de incidência após a quinta década de vida. A doença parece acometer ambos os sexos de forma semelhante (Dignass, 2012). Pacientes com RCUI não parecem ter aumento na mortalidade em comparação com a população em geral, mas são mais propensos a ter incapacidade impedindo as atividades laborais (Siebert, 2013).

Durante o século passado a DII foi fundamentalmente uma doença de países ocidentais da América do Norte, Europa e Oceania com alta incidência nesses países. Revisões sistemáticas da literatura, que cobriram o período de 1990 a 2016, realizadas com o objetivo de definir a incidência e a prevalência mundiais da DII nas últimas décadas, mostraram que a DII mantém alta prevalência nesses países, mas também vem apresentando aumento na sua incidência nos pacientes mais recentemente industrializados da Ásia, América do Sul e África, onde a sociedade se tornou mais ocidentalizada, emergindo como uma doença global no século XXI (Molodecky, 2012; Ng, 2017).

Recentemente Moreira e colaboradores apresentaram um relatório epidemiológico sobre a DII no Brasil utilizando informações do banco de dados de prescrição de medicamentos do Sistema Único de Saúde (DATASUS) dos pacientes com DII tratados de 2008 a 2017. Foram identificados 162.894 pacientes com DII, 59% RCUI e 41% com DC. A

prevalência da DII foi de 80/100.000, sendo 36/100.000 para DC e 46/100.000 para RCUI. As taxas estimadas e ajustadas à população total mostraram que a incidência de DII mais que triplicou a partir de 2008 até 2017. A maior prevalência da DII ocorreu no estado de São Paulo (144/100.000), região sudeste do país, e a menor, no Amapá (6/100.000), estado mais ao norte do país, demonstrando um gradiente do sul para o norte (figura 1). A prevalência de DII foi maior nas áreas com maior IDH, saneamento, urbanização e população branca na análise univariada e multivariada ($p < 0,01$). Esses dados confirmam o aumento da DII no Brasil nos últimos anos, principalmente entre as regiões mais urbanizadas e desenvolvidas do país. (Moreira, 2019).

Figura 1 – Prevalência da DII no Brasil



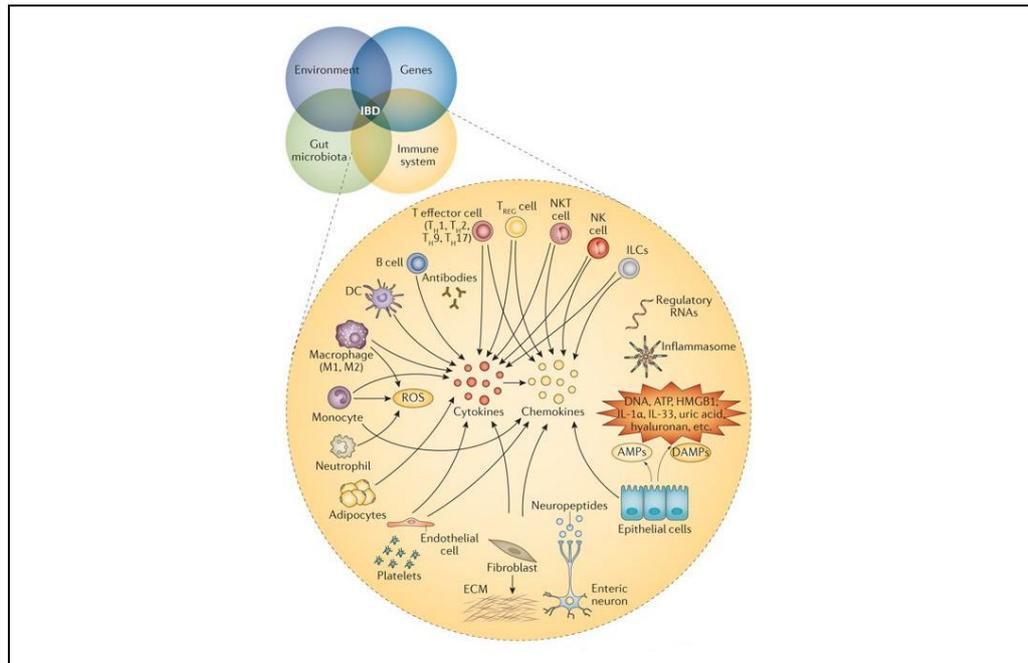
Fonte: adaptada de Moreira, 2019.

A patogênese da RCUI, assim como a da DC, tem sido amplamente estudada nas últimas décadas, tendo sido alcançados progressos substanciais na sua compreensão. Sabe-se, atualmente, que fatores ambientais, genéticos e microbianos interagem com o sistema imunológico, resultando em respostas imunes desreguladas responsáveis pela inflamação intestinal crônica típica da RCUI e da DC, sendo necessária a ação integrada dos quatro componentes para o desencadeamento da doença (figura 2) (de Souza, 2016).

O diagnóstico da RCUI pode ser um desafio quando a apresentação clínica não é característica. Geralmente, o diagnóstico é baseado na história clínica do paciente, como

tempo de duração e características dos sintomas, nos achados do exame físico e nos achados dos exames radiológicos e endoscópicos associados aos resultados da histopatologia (Danese, 2011; Dignass, 2012).

Figura 2 – O complexo universo de componentes imunes e não imunes envolvidos na imunopatogênese da DII



Fonte: adaptada de De Souza e colaboradores, 2016.

Em seguida ao diagnóstico, é necessário a estratificação clínica dos pacientes para direcionar a terapia e avaliar o prognóstico da doença. Dessa forma, a RCUI é comumente classificada quanto a extensão do envolvimento do cólon e a gravidade da atividade da doença no momento da avaliação do paciente. A extensão da inflamação do cólon pode ser definida por achados radiológicos, endoscópicos ou histológicos. Como há risco de progressão da inflamação para seguimentos do cólon antes preservados pela doença, assim como se espera a regressão da mesma após instituído o tratamento, a classificação de Montreal para a avaliação da extensão da RCUI propõe, de forma mais simplificada, que a extensão seja defendida pelo aspecto endoscópico e pela extensão máxima de envolvimento do cólon observada em qualquer momento do seguimento da doença (tabela 1) (Silverberg, 2005; Satsangi, 2006). Classicamente, a RCUI apresenta-se com diarreia sanguinolenta, dor abdominal, urgência e tenesmo. Alguns pacientes podem apresentar perda de peso ou outros sintomas sistêmicos, como febre baixa. A RCUI pode apresentar-se num espectro de gravidade que varia de doença

leve a acentuada, ou ainda apresentar um curso fulminante. Da mesma forma que a extensão da doença, a gravidade na apresentação determina o tratamento a ser empregado e o seu prognóstico (Danese, 2011; Feuerstein, 2014). Na avaliação da gravidade da doença são considerados parâmetros clínicos, como a frequência e a consistência de fezes, a ocorrência de

Tabela 1 – Classificação de Montreal para extensão da RCUI

	Extensão	Definição
E1	Proctite ulcerativa	Envolvimento limitado ao reto (limite proximal da inflamação situa-se abaixo da junção retossigmóide)
E2	Colite esquerda (colite distal)	Envolvimento limitado aos segmentos do cólon situados abaixo da flexura esplênica
E3	Colite extensa (pancolite)	Envolvimento de segmentos do cólon acima da flexura esplênica

Fonte: adaptada de Satsangi e colaboradores, 2006.

urgência e a presença de sangramento retal, parâmetros laboratoriais e parâmetros endoscópicos (Feuerstein, 2014; Rubin, 2019). Esses parâmetros são utilizados na prática médica habitual e principalmente em estudos clínicos dentro de ferramentas denominadas índices de gravidade, desenvolvidas para estimar a grau de atividade da doença em determinado momento do seu curso.

1.2 Avaliação da atividade da doença por índices de gravidade

A RCUI tem um comportamento caracterizado por episódios de remissão, definida como uma fase de quiescência dos sintomas, e recorrência clínica com considerável variabilidade individual. No momento do diagnóstico e durante a fase de manutenção do tratamento, é fundamental a avaliação do grau de acometimento da mucosa. Na busca pela certeza do grau de atividade inflamatória são frequentemente utilizadas numerosas combinações de sinais, sintomas e parâmetros laboratoriais, endoscópicos e anatomopatológicos. Há alguns anos, vários autores vêm utilizado esses dados para formarem os denominados índices de gravidade da RCUI. Esses índices diferem por usarem dados predominantemente clínicos ou a combinação de dados clínicos e dados laboratoriais e/ou endoscópicos (índices compostos) (D'Haens, 2007).

O primeiro instrumento para medir a atividade da doença na RCUI foi criado em 1955. Truelove e Witts, publicaram os resultados de um estudo placebo controlado com cortisona oral para o tratamento da RCUI ativa, onde descreveram um instrumento para medir a atividade da doença composto por 6 variáveis (tabela 2), denominado índice de gravidade de Truelove e Witts (Truelove, 1955). Este índice foi seguido por uma infinidade de índices clínicos, endoscópicos, histológicos e de qualidade de vida.

Tabela 2 - Índice de Gravidade de Truelove e Witts

Variável	Doença leve	Doença Acentuada
Número de evacuações/dia	< 4	> 6
Sangue nas fezes	Intermitente	Frequente
Temperatura	Normal	> 37,5 °C
Pulso (bpm)	Normal	> 90
Hemoglobina	Normal	< 75% do normal
VHS (mm/h)	≤ 30	> 30

Fonte: adaptada de Truelove e colaboradores, 1955.

Em 1978, Powell-Tuck e colaboradores relataram os resultados de um estudo controlado com doses diferentes de prednisolona oral para o tratamento da RCUI. Para avaliar a atividade da doença, os autores descreveram um instrumento de medida que ficou conhecido como Índice Powell-Tuck. Neste instrumento foram incluídas 10 variáveis clínicas e as pontuações variavam de 0 a 20 pontos. No índice também foi descrita uma variação incluindo a aparência da mucosa na retossigmoidoscopia (RSC), variando de 0 a 2 pontos, aumentando a pontuação máxima total para 22 pontos. Remissão foi definida como uma pontuação de 0 e melhora clínica, como uma diminuição ≥ 2 na pontuação de base do paciente (Powell-Tuck, 1978).

Em 1987, Schroeder e colaboradores desenvolveram um índice composto para medir a atividade da RCUI que levava em consideração 4 variáveis: frequência de evacuações, sangramento retal, avaliação global e avaliação das alterações observadas na mucosa à RSC. Os itens individuais eram classificados de 0 a 3, dando um escore composto máximo de 12 (tabela 3). Este índice ficou conhecido como escore da clínica Mayo (Schroeder, 1987). Desde a descrição inicial o valor utilizado para definir remissão clínica foi modificado (Rutgeerts, 2005). Atualmente, remissão clínica é definida como escore total de Mayo ≤ 2 pontos, sem qualquer subescore individual > 1 , enquanto resposta clínica corresponde a redução no escore total ≥ 3 pontos ou $\geq 30\%$, com redução no subescore sangramento retal \geq

1 ponto ou seu valor absoluto igual a 0 ou 1. A variável endoscópica deste índice, também conhecido como subescore endoscópico de Mayo, possui 4 graus, que variam de 0 a 3. Os graus 0 e 1 são considerados remissão, enquanto os graus 2 e 3, doença em atividade (figura 3).

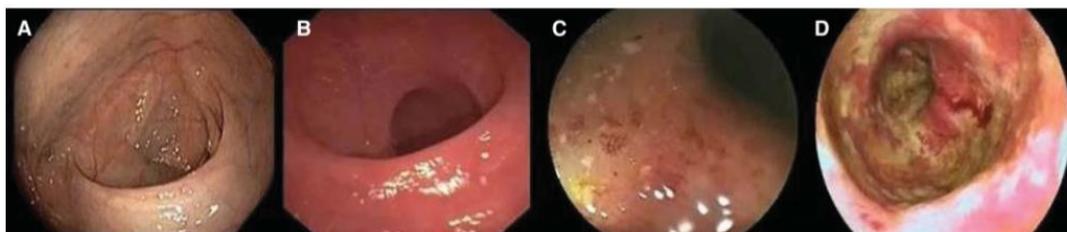
Atualmente o subescore de Mayo é um dos índices mais utilizados na prática médica e em estudos clínicos para avaliação da mucosa em resposta a terapêutica, mostrando boa reprodutibilidade entre observadores experientes (De Lange, 2004; Rutgeerts, 2005; Samaan, 2014; Burri, 2015; Levesque, 2015).

Tabela 3. Escore de Mayo para RCUI

Parâmetro	Pontuação
Frequência evacuatória	0 = número normal de evacuações 1 = 1-2 evacuações acima do normal 2 = 3-4 evacuações acima do normal 3 = 5 ou mais evacuações acima do normal
Sangramento retal	0 = sem sangue nas fezes 1 = fezes com raias de sangue em menos da metade das vezes 2 = fezes com sangue evidente na maioria das vezes 3 = sangramento sem fezes
Achados endoscópicos	0 = normal ou doença em remissão 1 = doença leve (eritema, redução do padrão vascular e friabilidade leve) 2 = doença moderada (eritema marcado, perda do padrão vascular, friabilidade e erosões) 3 = doença severa (sangramento espontâneo e ulcerações)
Avaliação física global	0 = normal 1 = doença leve 2 = doença moderada 3 = doença severa

Fonte: Schroeder e colaboradores, 1987.

Figura 3 – Imagens representativas do Subescore Endoscópico de Mayo



Fonte: Samaan e colaboradores, 2014.

Em 1989, Rachmilewitz e colaboradores publicaram os resultados de um estudo controlado com mesalamina revestida e sulfassalazina para o tratamento da RCUI ativa. Neste estudo, os autores descreveram um instrumento posteriormente denominado Índice de Atividade Clínica (IAC) ou índice de Rachmilewitz composto por 7 variáveis, com pontuação total variando de 0 a 29 pontos e remissão definida como $IAC \leq 4$ (Rachmilewitz, 1989).

Em 1998, Walmsley e colaboradores produziram um estudo com o objetivo de elaborar um índice preciso e fácil de calcular a atividade da RCUI usando um pequeno número de critérios clínicos: frequência evacuatória durante o dia, frequência evacuatória à noite, urgência para defecar, presença de sangue nas fezes, avaliação global do estado geral e manifestações extra-intestinais. O índice foi denominado Índice Simplificado de Atividade Clínica da Colite (ISACC). Ele é basicamente utilizado como uma variável dicotômica, pela maioria dos autores, com um valor limite de 2, ou seja, pontuações ≤ 2 pontos correspondendo a remissão clínica, enquanto pontuações > 2 estariam relacionadas a doença clinicamente ativa (tabela 4) (Walmsley, 1998).

Tabela 4 – Índice Simplificado de Atividade Clínica da Colite (ISACC)

Número de evacuações (dia)	Score
1-3	0
4-6	1
7-9	2
>9	3
Número de evacuações (noite)	
1-3	1
4-6	2
Urgência para evacuar	
Pressa	1
Imediatamente	2
Incontinência	3
Presença de sangue nas fezes	
Traços	1
Ocasionalmente franco	2
Frequentemente franco	3
Avaliação global do estado geral	
Muito bem	0
Bom	1
Ruim	2
Muito ruim	3
Péssimo	4
Manifestação extraintestinal	
Irite, eritema nodoso, artrite	1 para cada manifestação

Fonte: adaptado de Walmsley, 1998.

Considerando os diversos índices de atividade disponíveis, ainda não há consenso na literatura qual seria o mais válido. Dentre os diferentes índices clínicos propostos para avaliar a atividade clínica da RCUI, o ISACC tem a vantagem de ser composto apenas por dados clínicos, não necessitando de informação de endoscopia ou exames laboratoriais para o seu cálculo, podendo ser calculado prontamente em uma consulta ambulatorial. Fatores limitantes no dia-a-dia do paciente, como diarreia noturna e urgência para defecar, são incluídos no ISACC e não em outros índices de atividade (Truelove, 1955; Powell-Tuck, 1978; Schroeder, 1987; Rachmilewitz, 1989; Walmsley, 1998; Marín-Jiménez, 2016).

1.3 Importância da remissão clínica e da cicatrização da mucosa

Tradicionalmente, a atividade da RCUI é monitorada através de parâmetros clínicos e endoscópicos. Uma vez que a doença se limita a camada mucosa presume-se que a atividade da doença esteja relacionada à aparência da mucosa. Dessa forma, a cicatrização da mucosa, ou seja, a ausência de lesões macroscópicas no exame endoscópico surgiu como um grande objetivo terapêutico. Nos últimos anos, principalmente após a introdução dos medicamentos biológicos no tratamento da RCUI, alguns estudos têm associado a cicatrização da mucosa à remissão clínica sustentada, diminuição da necessidade de cirurgia, diminuição das taxas de hospitalização e redução do risco de câncer colorretal (Froslic, 2007; Colombel, 2011; Shergill, 2015).

No seguimento de um grupo de pacientes com RCUI, Froslic e colaboradores, observaram que a cicatrização da mucosa com base em exames endoscópicos está significativamente relacionada à menor necessidade de colectomia ($P = 0.02$) e do uso de corticosteroides no futuro ($P = 0.02$) e menor índice de recorrência em 5 anos ($P = 0.02$) (Froslic, 2007).

Em 2015, a organização internacional para o estudo da DII (IOIBD) publicou o que chamou de programa de seleção de alvos terapêuticos na DII (STRIDE), desenvolvido por 28 especialistas em DII, baseado em uma revisão sistemática da literatura. A recomendação do STRIDE para definir a remissão endoscópica como alvo primário do tratamento foi baseada em evidências que sustentam que o grau de cicatrização da mucosa está correlacionado com desfechos clínicos, incluindo a necessidade de colectomia. Com base na literatura, o grupo

recomenda o uso do escore endoscópico de Mayo para RCUI, considerando uma pontuação de 0 ou 1 como remissão endoscópica (Peyrin-Biroulet, 2015). Laharie e colaboradores mostraram que não houve necessidade de colectomia nos pacientes com subescore endoscópico de Mayo 0 e que a frequência de colectomia foi muito mais baixa naqueles pacientes que apresentaram Mayo 1, no seguimento de longo prazo de pacientes com RCUI. O subescore endoscópico de Mayo 2–3 foi um dos fatores associados à colectomia na análise multivariada ($P = 0,004$) (Laharie, 2013).

Num estudo de caso-controle, Rutter e colaboradores demonstraram na análise univariada uma correlação altamente significativa entre a presença de atividade endoscópica e o risco de neoplasia colorretal ($P = 0,001$) (Rutter, 2004).

No entanto, os achados endoscópicos nem sempre são consistentes com a atividade microscópica e tendem a subestimar a profundidade do dano da mucosa, em relação aos achados histológicos. Até o momento, acumulam-se evidências de que a cicatrização histológica e, não somente endoscópica, estaria melhor associada ao prognóstico na RCUI. Alguns estudos vêm demonstrando que a persistência da atividade da doença no nível histológico está relacionada a recidivas clínicas, necessidade de uso de corticosteroides, necessidade de cirurgias e progressão para neoplasia colorretal, sugerindo que a remissão histológica poderia talvez representar o objetivo terapêutico final na RCUI (Bessissow, 2012; Dulai, 2015; Bryant, 2016).

Há quase três décadas, Riley e colaboradores já demonstravam que a presença de atividade inflamatória aguda na histopatologia de pacientes considerados em remissão clínica estava associada a um aumento de duas a três vezes no risco de recidiva clínica da colite dentro de doze meses (Riley, 1991). Mais recentemente, Narang e colaboradores mostraram que, de 46 pacientes que apresentavam remissão endoscópica no momento da inclusão de um estudo prospectivo, 67,3% dos pacientes (31/46) estavam em remissão histológica, mas 32,6% (15/46) ainda apresentavam doença histologicamente ativa. Quando os resultados clínicos de longo prazo foram avaliados após 1 ano, a taxa de remissão clínica sustentada foi significativamente maior no grupo de pacientes que estavam em remissão histológica do que naqueles que mostraram sinais de inflamação ativa na histopatologia (87,1% vs. 46,6%, $P = 0,006$) (Narang, 2018).

A necessidade de uso de corticosteroide foi avaliada em um estudo prospectivo, que acompanhou pacientes com diagnóstico de RCUI durante o período de 6 anos. Neste período, 63% (57/91) dos pacientes receberam corticosteroides orais, com 33% (30/91) precisando de mais de um curso. No estudo, a remissão histológica, ao contrário da remissão endoscópica,

Tabela 5 – Escore de Gravidade na Colite Ulcerativa de Geboes

Grau 0	Estrutural (alterações na arquitetura)
0.0	Ausência anormalidades
0.1	Anormalidades leves
0.2	Anormalidades leves ou moderadamente difusas ou multifocais
0.3	Anormalidades multifocais ou gravemente difusas
Grau 1	Infiltrado inflamatório crônico
1.0	Nenhum aumento
1.1	Aumento leve
1.2	Aumento moderado
1.3	Grande aumento
Grau 2	Neutrófilos e eosinófilos na lâmina própria
<i>2A Eosinófilos</i>	
2A.0	Nenhum aumento
2A.1	Aumento leve
2A.2	Aumento moderado
2A.3	Grande aumento
<i>2B Neutrófilos</i>	
2B.0	Nenhum aumento
2B.1	Aumento leve
2B.2	Aumento moderado
2B.3	Grande aumento
Grau 3	Neutrófilos no epitélio
3.0	Nenhum
3.1	<5% Criptas envolvidas
3.2	<50% Criptas envolvidas
3.3	>50% Criptas envolvidas
Grau 4	Destruição de criptas
4.0	Nenhuma
4.1	Aumento local de neutrófilos em parte das criptas
4.2	Atenuação acentuada
4.3	Destruição de criptas evidente
Grau 5	Erosões ou ulcerações
5.0	Nenhuma erosão, ulceração ou tecido de granulação
5.1	Epitélio de recuperação + inflamação adjacente
5.2	Provável erosão
5.3	Erosão evidente
5.4	Úlcera ou tecido de granulação

Fonte: adaptada de Geboes e colaboradores, 2000.

conseguiu prever uma necessidade reduzida de corticosteroide. Entre aqueles pacientes com “remissão completa”, definida como remissão endoscópica associada à remissão histológica, no momento de entrada no estudo, 43% necessitaram de corticosteroides durante o período de acompanhamento, contra 78% dos em remissão endoscópica, mas com persistência histológica atividade ($P = 0,02$). No mesmo estudo, a extensão da doença e a remissão histológica também foram capazes de prever a necessidade de redução de hospitalização, enquanto a remissão endoscópica não. Entre aqueles em “remissão completa” no início do estudo, 12% foram hospitalizados no período de acompanhamento, em comparação com 36%

daqueles em remissão endoscópica, mas com atividade histológica persistente ($P = 0,04$) (Bryant, 2016).

Numa coorte com 418 pacientes os quais entraram em vigilância sem displasia conhecida, encontrou-se relação significativa entre a gravidade da inflamação histológica ao longo do tempo e a progressão subsequente para displasia de alto grau ou câncer colorretal (Gupta, 2007).

Em 2013, um estudo caso-controle, confirmou a relação positiva entre aumento do grau de inflamação histológica e o desenvolvimento subsequente de neoplasia colorretal em pacientes com RCUI ($P = 0.001$) (Rubin, 2013). Mais recentemente, uma revisão sistemática da literatura demonstrou que a inflamação histológica deve ser considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de neoplasia colorretal em pacientes com RCUI (Colman, 2016).

Dessa forma, a análise histopatológica tornou-se uma parte importante na avaliação da RCUI tanto na prática clínica quanto em pesquisas, o que levou a elaboração de vários sistemas de avaliação do grau de atividade histológica nas últimas décadas (Mosli, 2014). Entre estes, o escore de Geboes, descrito em 2000, tem sido o índice histológico mais utilizado na RCUI, por apresentar boa reprodutibilidade após análise de concordância entre observadores (Magro, 2018).

O escore Geboes é um sistema de classificação progressiva baseado na existência de seis graus principais: 0 – alterações estruturais; 1 – inflamação crônica; 2 – presença de neutrófilos da lâmina própria; 3 – presença de neutrófilos no epitélio; 4 – destruição de cripta e 5 – erosão e úlceras. Cada um desses graus é subdividido em quatro categorias (Geboes, 2000). O escore de Geboes não é aditivo o que significa que o mais alto grau é considerado como o escore final (tabela 5). A presença de neutrófilos no epitélio (pontuação de Geboes = 3.1) define doença microscópica ativa. Dessa forma, o escore máximo igual ou maior que 3.1 é considerado como inflamação histológica ativa (Bessissow, 2012; Peyrin-Biroulet, 2014).

1.4. Marcadores fecais

Nas últimas décadas, uma série de biomarcadores de atividade inflamatória vem sendo explorada no contexto da DII (Yoon, 2014). No entanto, parece razoável que um marcador fecal tenha a vantagem de apresentar maior especificidade para processos

inflamatórios localizados no intestino do que um marcador sérico como a proteína C reativa (PCR). De fato, um estudo constatou que a PCR era um biomarcador relevante apenas em pacientes com RCUI extensa (Osada, 2008). Dessa forma, proteínas de grânulos de neutrófilos que são liberadas nas fezes, como a lactoferrina fecal (LF) e a calprotectina fecal (CF), vem sendo estudadas como indicadores mais específicos de inflamação intestinal (Roseth, 1999; Kopylov, 2014; Mosli, 2015; Sands, 2015; Khanna, 2018).

1.4.1 Lactoferrina

A LF é uma glicoproteína ligada ao ferro, com um peso molecular de cerca de 80.000U, que tem atividades antibacterianas e antifúngicas, secretada pela maioria das membranas mucosas. A LF é o componente principal das células inflamatórias (principalmente neutrófilos), sendo liberada quando estas células são submetidas à apoptose. Durante a inflamação intestinal, leucócitos infiltram a mucosa, o que resulta no aumento da excreção de lactoferrina nas fezes. Contudo, a LF não é expressa apenas por neutrófilos, sendo secretada também por células epiteliais (Desai, 2007; Foell, 2009; Abraham, 2012).

A LF é resistente à proteólise, mas tem estabilidade à temperatura ambiente menor do que a CF. Devido a maior disponibilidade da CF, a LF vem sendo amplamente substituída por este biomarcador (Khanna, 2018).

1.4.2 Calprotectina

Nos últimos anos, tem havido particular interesse em aplicar o nível de CF para avaliar a atividade da doença em pacientes com RCUI em vez da PCR.

A calprotectina é uma pequena proteína ligada ao cálcio, membro da família S100 de proteínas ligadas ao zinco, sendo um heterodímero da proteína S100A8/A9, que foi descoberta pela primeira vez em 1980 (Fagerhol, 1980). Ela é formada por duas cadeias pesadas e uma leve, tem massa molecular de 36 kDa e pode se ligar a seis átomos de cálcio de uma única vez. A ligação ao cálcio a torna resistente às enzimas proteolíticas e ao calor (Fagerhol, 1990). Além disso, ela possui propriedades antimicrobianas com concentrações

inibitórias mínimas em comparação aquelas dos antibióticos (Steinbakk, 1990; Hsu, 2009; Tibble, 2001).

A calprotectina representa 60% das proteínas do citoplasma dos neutrófilos. Ela também foi detectada em monócitos e macrófagos, embora em concentrações mais baixas do que em neutrófilos (Fagerhol, 1990). Em 1992, Røseth e colaboradores encontraram uma alta concentração de calprotectina nas fezes de pacientes com DII quando procuravam por um marcador de leucócitos fecais nestes pacientes (Røseth 1992). Na presença de inflamação intestinal ativa, os neutrófilos polimorfonucleares migram da circulação para a mucosa intestinal. Qualquer distúrbio na arquitetura da mucosa devido ao processo inflamatório resulta no extravazamento de neutrófilos e, em consequência, de calprotectina no lúmen intestinal, com sua subsequente excreção nas fezes. Dessa forma, a concentração da calprotectina nas fezes está diretamente relacionada a intensidade de infiltração neutrofílica na mucosa do cólon refletindo o grau de inflamação intestinal nos pacientes com DII (Sipponen, 2008; Mendoza, 2009; Lewis, 2011).

A dosagem da CF é de fácil execução, segura e simples para o paciente. Sua resistência à degradação bacteriana, distribuição uniforme e capacidade de permanecer estável nas fezes (por até uma semana quando armazenadas em temperatura ambiente) torna a CF um marcador do influxo de neutrófilos na mucosa intestinal muito útil na prática clínica. Ademais, a concentração encontrada em uma amostra estudada é representativa da concentração total do volume fecal no momento da coleta, não sendo necessária coleta cumulativa de fezes em dias consecutivos para a análise (Røseth, 1992; Foell, 2009).

Desde a introdução do método de quantificação da CF, ela vem sendo avaliada por inúmeros estudos como um marcador de atividade inflamatória intestinal. Níveis elevados de CF podem ser encontrados em indivíduos com enteropatia induzida por anti-inflamatórios não esteróides (AINE), câncer colorretal, pólipos de cólon e DII (Bunn, 2001; Tibble, 2001; Fagerberg, 2005). A CF tem se mostrado bastante confiável para distinguir pacientes com distúrbios intestinais orgânicos daqueles não orgânicos como por exemplo a síndrome do intestino irritável (Tibble, 2000; Costa, 2003; Von Roon, 2007; Van Rheenen, 2010).

Metanálises e revisões sistemáticas da literatura a respeito do valor da CF como marcador de diagnóstico para DII descreveram uma sensibilidade geral de 80% a 98% e uma especificidade de 68% a 96% para valores de corte variando de 30 a 100 µg/g. Um valor de corte de 50 mg/g é recomendado pela maioria dos fornecedores de testes (Van Rheenen, 2010; Menees, 2015). Valores abaixo de 100 µg/g têm um valor preditivo negativo muito alto para IBD e isso pode ser particularmente útil para orientar a necessidade de mais investigações em

pacientes com sintomas gastrointestinais inespecíficos e baixa probabilidade pré-teste de DII (Van Rheenen, 2010).

1.4. 2.1 Calprotectina fecal como marcador de cicatrização da mucosa

A avaliação da eficácia do tratamento tradicionalmente se baseia no alívio subjetivo dos sintomas, pelos índices clínicos de atividade e pela avaliação endoscópica. A CF tem sido considerada como um biomarcador de cicatrização da mucosa clinicamente relevante (Guardiola, 2014; Mooiweer, 2015; Sipponen, 2015; Yamaguchi, 2016). Røseth e colaboradores realizaram colonoscopias em pacientes com DII em remissão clínica e descobriram que a concentração CF estava dentro do intervalo de referência considerado normal em 38 de 45 pacientes com histologia normal (Røseth, 2004). Uma queda rápida e significativa nas concentrações de CF em pacientes com RCUI que apresentaram remissão endoscópica em resposta ao tratamento com infliximabe foi observada no estudo de De Vos e colaboradores (De Vos, 2012).

Em um estudo adicional de 60 pacientes com DII (34 DC, 26 RCUI) tratados com infliximabe (n = 42) ou adalimumabe (n = 18), a concentração de CF diminuiu para <100 µg/g em 52% dos pacientes, dos quais 84% permaneceram em remissão em 1 ano de seguimento em comparação com apenas 38% cujas concentrações de CF permaneceram >100 µg/g (Molander, 2012).

Magro e colaboradores encontraram clara associação entre os níveis de CF e remissão histológica em pacientes com DII, independentemente do índice histológico utilizado. No seu estudo, biópsias de 377 pacientes com RCUI foram avaliadas por um patologista que não tinha conhecimento dos valores de CF e do subescore endoscópico de Mayo destes pacientes. Foram utilizados 3 índices histológicos, incluindo o IG. Os níveis de CF foram sempre significativamente maiores nos pacientes que apresentavam atividade histológica, principalmente naqueles que apresentavam erosão ou ulceração (Magro, 2018).

Zittan e colaboradores propuseram um estudo para determinar se os níveis de CF poderiam se correlacionar o grau de inflamação endoscópica da mucosa e o grau de inflamação histológica na DII colônica. No seu estudo, além de encontrarem alta correlação entre os sintomas clínicos e os valores da CF na RCUI, eles também identificaram alta correlação entre baixos níveis de CF (< 100 µg/g) com remissão histológica e ausência de

plasmocitose basal tanto na RCUI como na DC colônica (Zittan, 2016).

1.4.2.2 Valor prognóstico da calprotectina fecal

A capacidade da CF prever a recidiva clínica em 12 meses naqueles pacientes em remissão da DII é outro ponto que vem sendo perseguido por alguns estudiosos. Molander e colaboradores demonstraram num estudo prospectivo que concentrações de CF continuamente elevada após a interrupção da terapia anti-TNF-alfa foi capaz de prever a recidiva clínica e endoscópica em pacientes com DII. Pacientes que permaneceram em remissão apresentaram mais frequentemente concentração normal de CF ($<100\mu\text{g/g}$) ou CF apenas transitoriamente elevada durante o seguimento em comparação com os pacientes que apresentaram recidiva clínica ou endoscópica. Concentrações normais de CF em pacientes com remissão clínica e endoscópica foram fortemente associadas à remissão histológica (Molander, 2015). Da mesma forma, um estudo prospectivo e multicêntrico, que incluiu 49 pacientes, observou aumento nos níveis de CF dentro de 2 a 6 meses antes da recidiva endoscópica (Ho, 2009).

Costa e colaboradores demonstraram um risco 14 vezes maior de recaída clínica em pacientes com RCUI quando a CF era $>150\mu\text{g/g}$, o que não se aplicou aos pacientes com DC (Costa, 2005). No estudo de Gisbert e colaboradores, as concentrações basais de CF em pacientes com DII que recaíram em 12 meses foram significativamente maiores ($239\mu\text{g/g}$ versus $136\mu\text{g/g}$; $P < 0,001$), o que correspondeu a uma taxa de recaída de 30% quando a CF era de $150\mu\text{g/g}$ em comparação a 7% com concentrações mais baixas (Gisbert, 2009).

Notadamente, os valores de corte para a CF ainda variam muito de estudo para estudo. Em 2016, Sandborn e colaboradores sugeriram que o valor de corte razoável para a CF, para medir o desfecho clínico após tratamento em pacientes com RCUI, seria $150\mu\text{g/g}$ (Sandborn, 2016). Recentemente, Carlsen e colaboradores publicaram um estudo onde a CF foi considerada boa preditora de remissão endoscópica e histológica, sugerindo os seguintes valores de corte para o método: CF $< 25\mu\text{g/g}$ corresponderia a doença em remissão profunda endoscópica e histologicamente; CF entre 25 e $230\mu\text{g/g}$ recomendaria endoscopia para melhor avaliação; e CF $> 230\mu\text{g/g}$ corresponderia a doença provavelmente ativa endoscópica e histologicamente (Carlsen, 2018).

2 JUSTIFICATIVA

Avaliação objetiva da presença e do grau de inflamação intestinal em pacientes com DII sintomática é uma parte essencial na condução da DII. O exame endoscópico permanece o padrão-ouro para detectar e quantificar a inflamação da mucosa em pacientes com DII, principalmente porque até o momento o alvo terapêutico ideal capaz de modificar o curso da doença é a cicatrização da mucosa, por estar associada com melhores resultados a longo prazo (Bressler, 2015; Peyrin-Biroulet, 2015; Reinink, 2016). Entretanto a endoscopia é um procedimento caro, invasivo e demorado, não sendo simples para avaliações repetidas e regulares da atividade da doença.

Na prática atual, a CF pode ser usada como um marcador objetivo de inflamação confiável, uma vez que se correlaciona fortemente com a doença endoscopicamente ativa, apresentando alta sensibilidade e especificidade (D'Haens, 2012; Peyrin-Biroulet, 2015). No entanto, no acompanhamento de pacientes em remissão clínica a substituição definitiva dos métodos invasivos como a colonoscopia e retossigmoidoscopia flexível (RSC) pela CF ainda não está tão bem definida.

Assim como, vários pontos de corte têm sido propostos para definir remissão clínica e detectar remissão na literatura, variando de acordo com o objetivo de cada estudo em maximizar a sensibilidade ou a especificidade, sem haver dessa forma uma uniformidade entre os diversos estudos (Van Rheenen, 2010; Guardiola, 2014; Menees, 2015; Theede, 2015; Zittan, 2016; Patel, 2017; Carlsen, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar a CF como método não invasivo para a avaliação da cicatrização da mucosa em pacientes com RCUI em remissão clínica.

3.2 Objetivos específicos

1. Comparar o resultado da CF com o ISACC de pacientes com RCUI considerados em remissão clínica.
2. Comparar o resultado da CF com o subescore endoscópico de Mayo para RCUI em pacientes considerados em remissão clínica.
3. Comparar o resultado da CF com o resultado do índice histológico de Geboes para RCUI em pacientes considerados em remissão clínica.
4. Sugerir *cut off* para a CF que melhor se relacione com a remissão e com atividade endoscópica, histológica e profunda da RCUI.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Análise transversal, com inclusão prospectiva e consecutiva de pacientes (figura 4).

4.2 Pacientes

Foram selecionados pacientes do ambulatório de DII da Disciplina de Gastroenterologia da Policlínica Piquet Carneiro (PPC), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), com diagnóstico confirmado de RCUI com base em critérios clínicos, endoscópicos, histológicos e radiológicos há pelo menos 6 meses antes do início do estudo.

Os pacientes responderam um questionário contendo identificação, sexo, idade (data de nascimento), diagnóstico, idade ao diagnóstico, extensão, história pregressa de cirurgias, medicamentos em uso e o ISACC.

A extensão da doença foi baseada na classificação de Montreal, conforme a tabela 1.

4.2.1 Crítérios de Inclusão

- a) Idade igual ou superior a 18 anos;
- b) Doença em remissão clínica definida pelo ISACC;
- c) Assinar, antes de qualquer atividade relacionada ao estudo, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (CEP/HUPE/UERJ), após receber informação sobre o estudo e esclarecimento de dúvidas;
- d) Capacidade e disponibilidade para assumir todos os procedimentos do estudo como coleta de fezes e realização de colonoscopia e/ou RSCF.

4.2.2 Critério de Exclusão

- a) Gestantes;
- b) Paciente em uso de AINE, IBP e corticosteroide;
- c) Diagnóstico de infecção gastrointestinal concomitante ou câncer colorretal (CCR);
- d) Pacientes com sorologia positiva para Human Immunodeficiency Virus (HIV, em português, Vírus da Imunodeficiência Humana);
- e) Pacientes portadores de DC ou colite não classificada;
- f) Pacientes em investigação diagnóstica para DII.
- g) Pacientes submetidos a cirurgia do cólon.
- h) Pacientes com coagulopatias com contraindicação à realização de biópsias por endoscopia

4.3 **Métodos**

4.3.1 Seleção de pacientes

Os pacientes portadores de RCUI que se apresentaram em remissão clínica no momento da consulta médica foram convocados inicialmente para receberem informações sobre o estudo, esclarecerem as dúvidas e, concordando, assinarem o termo de consentimento.

Nesse dia, foram submetidos a exame físico completo e questionados quanto aos sintomas, permitindo o cálculo do ISACC (tabela 4) para avaliar o grau de atividade inflamatória. A remissão clínica foi definida pelo ISACC menor ou igual a 2 (dois).

Nesta mesma data, também foram colhidos os dados demográficos como idade, sexo, história de tabagismo, extensão e duração da doença, tratamento em uso no momento da inclusão.

Na sequência os participantes receberam solicitação para o exame endoscópico, RSCF ou colonoscopia a critério do médico assistente, que deveria ser realizado no HUPE.

Os pacientes selecionados foram avisados que deveriam retornar ao ambulatório trazendo uma amostra de fezes frescas colhidas no dia ou, no máximo, nas 48 horas anteriores

a data da entrega, neste caso conservadas em geladeira. A entrega da amostra de fezes foi realizada no máximo 1 semana antes ou após a realização do exame endoscópico.

4.3.2 Realização dos exames endoscópicos

Os exames endoscópicos foram realizados na Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do HUPE/UERJ até no máximo 4 semanas após o cálculo do ISACC.

Os exames endoscópicos realizados foram a colonoscopia ou a RSCF, de acordo com a indicação clínica de cada paciente. Entretanto os pacientes submetidos a RSCF deveriam ter realizado colonoscopia há 1 ano no máximo.

Os pacientes que realizaram colonoscopia foram submetidos a preparo anterógrado de cólon com Manitol a 20% e aqueles que realizaram RSCF, preparo retrógrado com Phosfoenema®. Os exames foram realizados sob sedação venosa, utilizando midazolam e meperidina em doses fracionadas e individualizadas por paciente e quando necessário, propofol. No caso da RSCF, foi avaliada a mucosa do reto até a flexura esplênica obrigatoriamente. O aparelho utilizado foi o vídeo colonoscópio da marca Fujinon®.

A avaliação endoscópica da mucosa foi baseada no subescore endoscópico de colite ulcerativa da clínica Mayo conforme a tabela 3, representada pela figura 3. Todos os exames foram analisados a partir de vídeo, durante o procedimento, por pelo menos 2 médicos endoscopistas experientes que não sabiam o valor calculado do ISACC e, tampouco, o resultado da dosagem da CF.

Durante a realização dos exames endoscópicos foram realizadas biópsias das áreas onde a doença foi endoscopicamente mais ativa, bem como das áreas macroscopicamente normais nos exames considerados normais (duas amostras de cada segmento).

4.3.3 Avaliação histológica

Os fragmentos de biópsia colhidos durante o exame endoscópico foram fixados em formol tamponado a 10%, embebidos em parafina e cortados com o criostato em secções de 5µ para posterior coloração com hematoxilina e eosina. Todas as amostras foram enviadas

para o laboratório da Disciplina de Anatomia Patológica, do Departamento de Patologia e Laboratórios, do HUPE/UERJ.

Os cortes das biópsias foram enviados a um patologista externo, o professor Kalil Madi, e submetidos à leitura no microscópio óptico por patologista experiente, para avaliação quanto à presença ou ausência de atividade inflamatória na mucosa do cólon de acordo com o índice histológico de Geboes (tabela 5). O maior grau de inflamação observado em qualquer dos segmentos biopsiados do cólon foi considerado o grau máximo de Geboes. Estudos anteriores consideraram o escore máximo igual ou maior que 3.1 como inflamação histológica ativa.

O patologista não tinha conhecimento do escore clínico de atividade da doença, do resultado do exame endoscópico e nem do valor de CF de cada paciente.

4.3.4 Remissão Profunda

Remissão profunda foi definida como a combinação dos critérios para remissão endoscópica (subscore endoscópico de Mayo igual a 0 ou 1) e remissão histológica (índice histológico de Geboes menor que 3.1), ou seja, o paciente foi considerado em remissão profunda quando preenchidos simultaneamente os critérios para remissão endoscópica e histológica.

4.3.5 Dosagem da calprotectina fecal

Todos os pacientes considerados em remissão clínica foram orientados a trazer amostras de fezes colhidas no dia, ou no máximo 48 horas antes do dia da entrega, desde que conservadas na geladeira entre 2 - 8 °C. As amostras fecais foram transportadas refrigeradas em isopor com gelo. O material fecal foi colhido dentro de 7 dias antes ou após o exame de colonoscopia ou RSCF.

As amostras fecais trazidas foram submetidas ao teste quantitativo para dosagem de CF (RIDASCREEN® Calprotectin/Alemanha) realizado no setor de análises clínicas do laboratório Controllab com sede em Benfica, RJ.

No teste RIDASCREEN® Calprotectin são aplicados anticorpos específicos em um método sanduíche. A superfície do poço da microplaca está revestida com anticorpos monoclonais contra CF humana. Uma suspensão da amostra fecal a analisar é pipetada no poço da microplaca e incubada. Depois disso, segue-se uma lavagem e uma segunda incubação com um anticorpo monoclonal que está conjugado com peroxidase de raiz-forte. Existindo CF na amostra, forma-se um complexo tipo sanduíche constituído pelo anticorpo imobilizado, pela CF e pelo anticorpo conjugado. Os anticorpos marcados com enzimas não-ligados são removidos em uma lavagem seguinte. Depois da adição de substrato, a enzima ligada em amostras positivas transforma a solução incolor nos poços da microplaca em uma solução azul. Mediante adição do reagente de parada, esta cor muda de azul para amarelo. A extensão medida é proporcional à concentração de CF existente na amostra.

Este teste tem como princípio a ligação enzimática antígeno-anticorpo, detectada a partir de reação colorimétrica por adição do substrato, teste ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

Para este teste, o valor considerado normal de CF pelo fabricante em indivíduos saudáveis é até 50 µg/g.

O bioquímico executor da dosagem de CF não teve conhecimento dos dados clínicos e endoscópicos dos pacientes do estudo.

4.4 Análise estatística

Os dados demográficos e resultados dos índices aplicados foram relatados pelas suas medianas (intervalos) e frequência (porcentagem). A Curva Características de Operação do Receptor (ROC) foi utilizada para avaliar a sensibilidade e especificidade da CF, do ISACC, do subescore endoscópico de Mayo e do índice histológico de Geboes. Para obter resolução suficiente das curvas ROC, foram incluídos 80 pacientes com RCUI.

Resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor de *P* foi menor que 0,05.

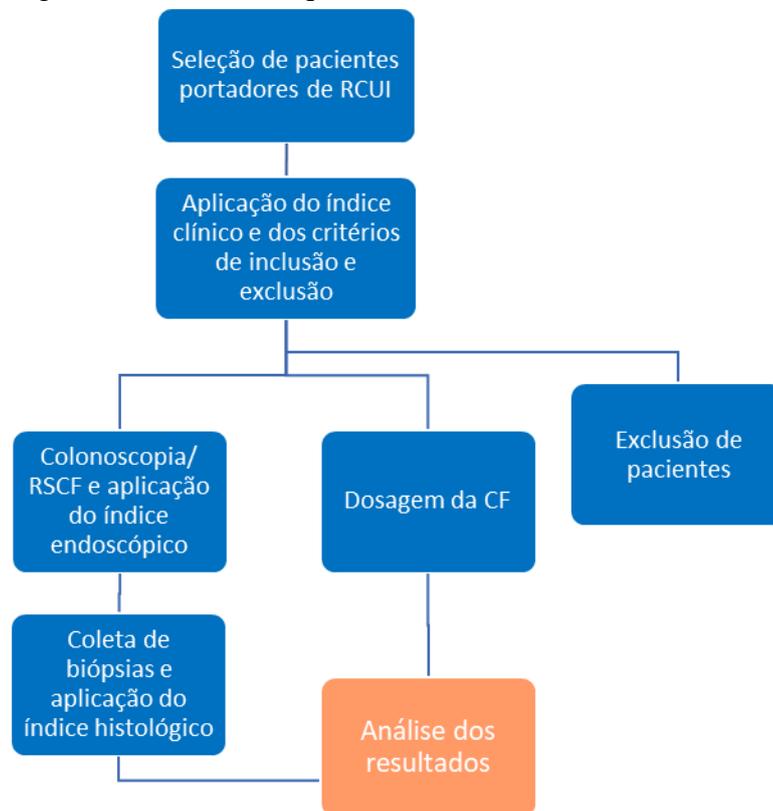
A análise dos dados estatísticos foi feita através do programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 17.0 para o Windows

4.5 Considerações éticas

O estudo foi submetido, avaliado e aprovado pelo CEP/HUPE/UERJ, sob o número do parecer 1.317.643 (Anexo).

O TCLE por escrito foi lido e assinado, antes da coleta de dados clínicos, pelos pacientes ou por um responsável legal (Apêndice).

Figura 4 – Desenho esquemático do estudo



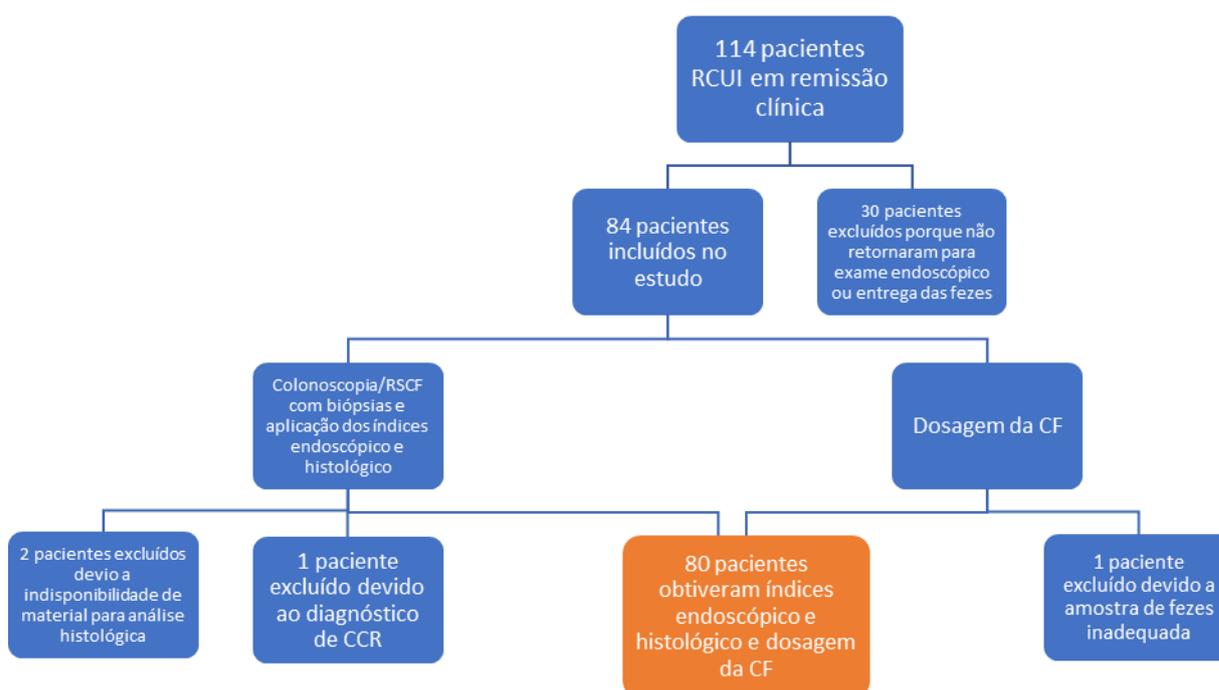
Fonte: Ludimilla, 2020.

5 RESULTADOS

5.1 Características dos pacientes

No período de junho de 2016 a fevereiro de 2019, 114 pacientes foram selecionados para o estudo, atendendo os critérios de inclusão. Deste total foram excluídos 34 pacientes: 30 pacientes que não retornaram para a realização da colonoscopia ou RSCF ou para a entrega das fezes para a dosagem da CF na data agendada, 1 paciente que teve a amostra de fezes descartada pelo laboratório por insuficiência de material, 2 pacientes dos quais não foram colhidas biópsias durante a colonoscopia ou RSC e 1 paciente que teve o diagnóstico de CCR após a realização do exame endoscópico (figura 5).

Figura 5 – Fluxograma de inclusão dos pacientes



Fonte: Ludimilla, 2020.

As características demográficas dos 80 pacientes incluídos no estudo estão demonstradas na tabela 6.

Do total dos pacientes incluídos ($n = 80$), 26 (32,5%) eram do sexo masculino e 54 (67,5%) eram do sexo feminino, com idade variando de 18 a 72 anos (mediana = 52 anos; desvio padrão = 14 anos) e mediana do tempo de doença do diagnóstico até a inclusão no

estudo foi de 10 anos (1-49 anos). Trinta e quatro (57,5%) pacientes foram submetidos a RSCF e 46 (42,5%) a colonoscopia como método de avaliação endoscópica da mucosa, conforme a indicação clínica do médico assistente. A extensão da RCUI conforme a Classificação de Montreal foi pancolite em 39% dos pacientes, colite esquerda em 42% dos pacientes e proctite ulcerativa em 19% dos pacientes (gráfico 1).

Atendendo aos critérios de inclusão, todos os pacientes selecionados estavam em remissão clínica no momento da entrada no estudo de acordo com o ISACC. Em 53 pacientes o ISACC foi igual 0 (66,2%), 18 pacientes apresentaram ISACC igual a 1 (22,5%) e 9 pacientes tinham ISACC igual a 2 (11,3%).

Tabela 6 – Características com dados demográficas dos pacientes e índices

Características	Pacientes portadores de RCUI em remissão clínica (ISACC \leq 2)
No. de pacientes	80
Idade (anos; mediana (intervalo interquartil))	52 (38-58)
Sexo masculino (%)	26 (32,5)
Cor branca (%)	50 (62,5)
Extensão da doença (%)	
Proctite	15 (19)
Colite esquerda	34 (42)
Pancolite	31 (39)
Tempo de doença (anos; mediana (intervalo interquartil))	10 (6-15)
Tabagismo (%)	21 (26)
Medicação	
Salicilato (%)	74 (92,5)
Azatioprina (%)	22 (27,5)
Anti-TNF (%)	4 (5)
CF (μ g/g; mediana (intervalo interquartil))	132 (31-518)
IACCS para remissão	
0/1/2	53/18/9
Subscore endoscópico de Mayo	
0/1/2/3	42/11/23/4
Escore histológico de Geboes	
1-3/>3	56/24
Remissão endoscópica (%)	53 (66,2)
Remissão histológica (%)	56 (70)
Remissão profunda (%)	46 (57,5)

Legenda: Dados estão apresentados como números absolutos (n°) e percentagem (%).

Extensão da doença de acordo com a classificação de Montreal (Satsangi e colaboradores, 2006).

RCUI = retocolite ulcerativa idiopática; ISACC = índice de atividade clínica; CF = calprotectina fecal; TNF = tumor necrosis fator (fator de necrose tumoral).

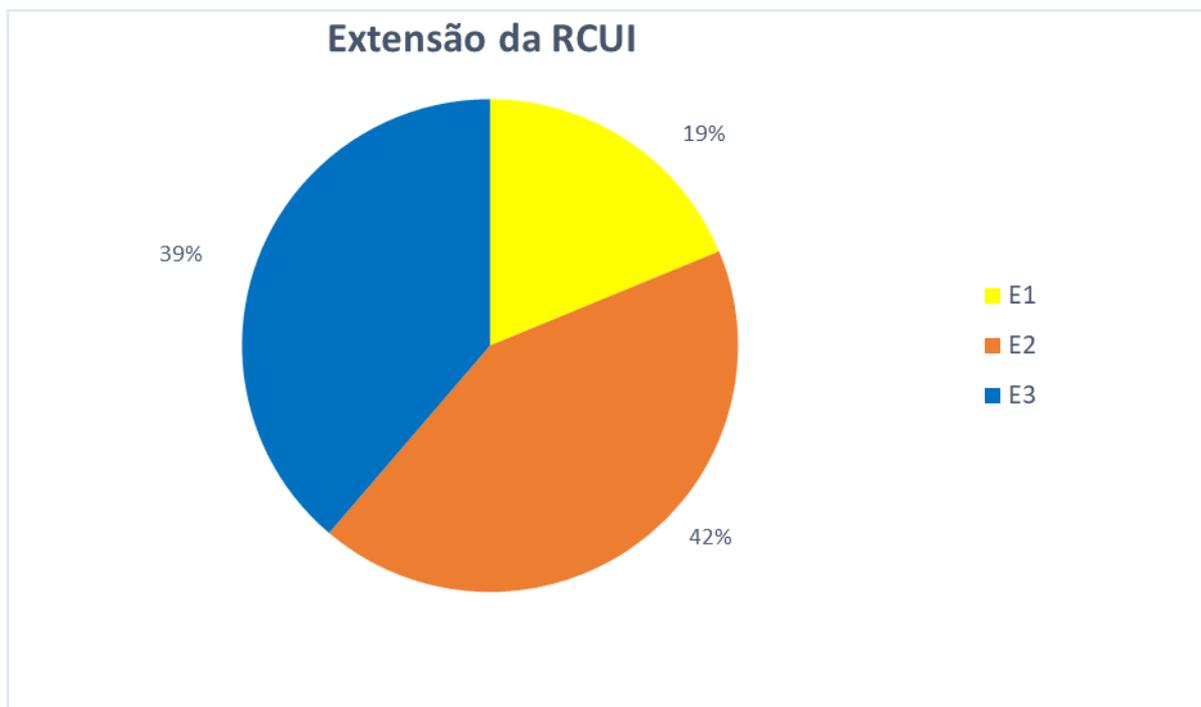
Fonte: Ludimilla, 2020.

De acordo com o escore endoscópico, 53 pacientes estavam em remissão endoscópica (subscore endoscópico de Mayo igual a 0 ou 1) e 27 com doença endoscopicamente ativa (subscore endoscópico de Mayo igual a 2 ou 3). O escore de Geboes foi > 3 , indicando atividade histológica (conforme critérios predefinidos), em 24 pacientes, enquanto 56 pacientes apresentavam remissão histológica. Remissão profunda, definida como remissão endoscópica e histológica combinadas, foi observada em 46 pacientes.

Todos os pacientes estavam em tratamento medicamentoso, 74 pacientes estavam recebendo aminosalicilato (mesalazina ou sulfassalazina), 22 estavam recebendo imunomodulador (azatioprina) e 4 estavam recebendo terapia biológica com anti-TNF (infliximabe ou adalimumabe). Vinte e três pacientes usavam esses medicamentos combinados.

Entre os 80 pacientes, os níveis de CF variaram de 4 a 1800 $\mu\text{g/g}$. A mediana da CF foi de 132 $\mu\text{g/g}$ (intervalo interquartil = 31-518 $\mu\text{g/g}$).

Gráfico 1 – Extensão da RCUI de acordo com a Classificação Montreal

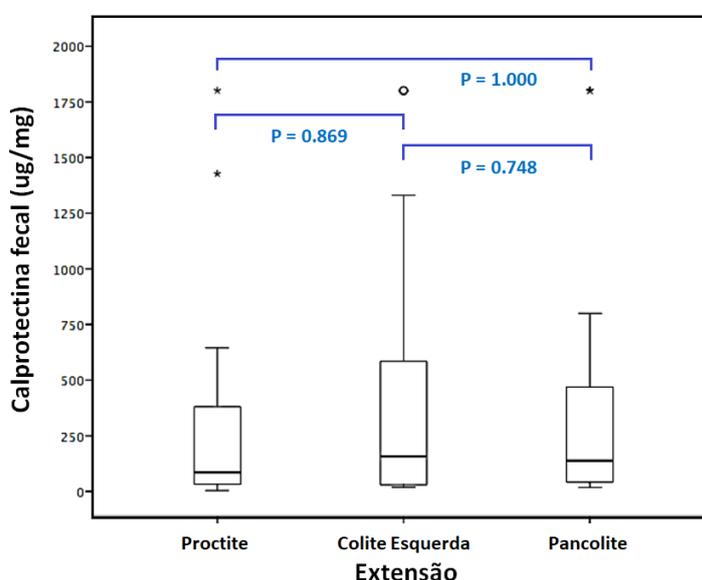


Legenda: E1= proctite ulcerativa; E2 = colite esquerda; E3 = pancolite
Fonte: Ludimilla, 2020.

5.2 Associação entre a CF e a extensão da doença

As concentrações de CF foram estudadas em todos os pacientes incluídos no estudo ($n = 80$), de acordo com a extensão da doença. As medianas da CF para proctite, colite esquerda e pancolite foram 85, 158 e 139 $\mu\text{g/g}$, respectivamente. Não houve diferença significativa quando comparados os níveis de CF nos pacientes com proctite, colite esquerda ou pancolite ($P = 0.623$) (Figura 6).

Figura 6 – Associação entre o nível de CF e a extensão da doença

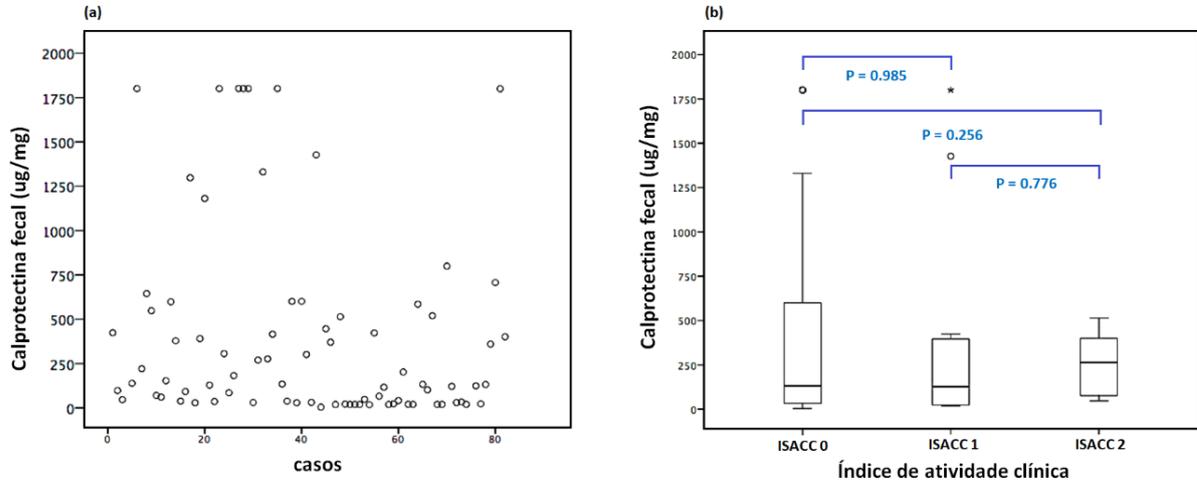


Fonte: Ludimilla, 2020.

5.3 Associação entre a CF e o índice de atividade clínica

A CF não mostrou associação com o índice de atividade clínica. A maioria dos pacientes em remissão clínica ($\text{ISACC} \leq 2$) apresentou valores de CF na faixa entre 31-518. A mediana da CF dos pacientes em remissão clínica foi 132 $\mu\text{g/g}$ (Figura 7).

Figura 7 – Distribuição da CF em relação ao número de casos da amostra (a) e associação entre a CF e o índice de atividade clínica (b)

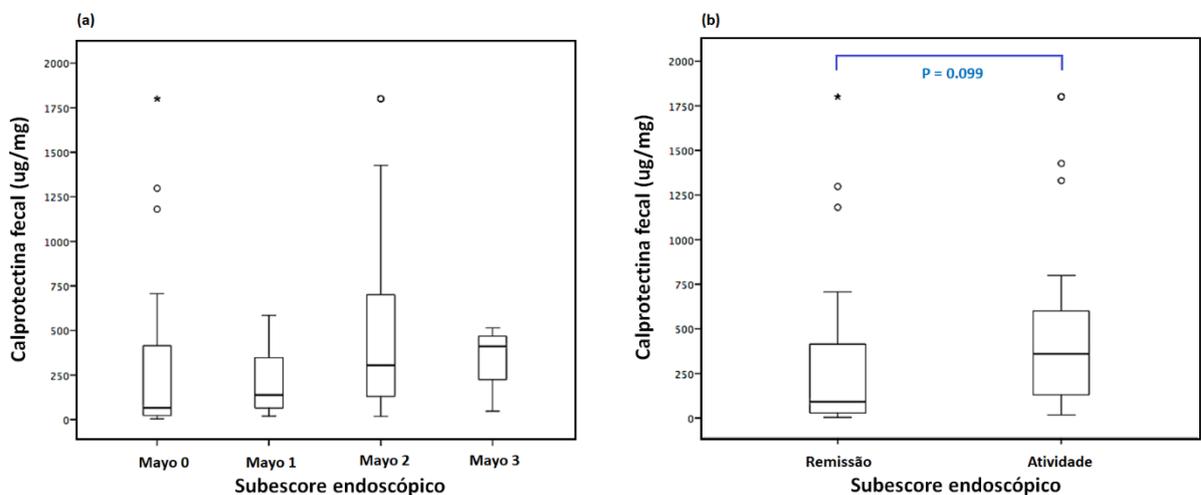


Fonte: Ludimilla, 2020.

5.4 Associação entre a CF e o subescore endoscópico de Mayo

Dentre os pacientes incluídos no estudo 53 (66,2%) estavam em remissão endoscópica enquanto 27 (33,8%) estavam em atividade endoscópica conforme o subescore endoscópico de Mayo e de acordo com os critérios definidos. A maioria dos pacientes apresentou subescore endoscópico de Mayo igual a 0 (n = 42; 52,5%).

Figura 8 – Níveis de CF estratificados de acordo com o subescore endoscópico de Mayo (a) e associação entre a CF e o subescore endoscópico de Mayo (b)

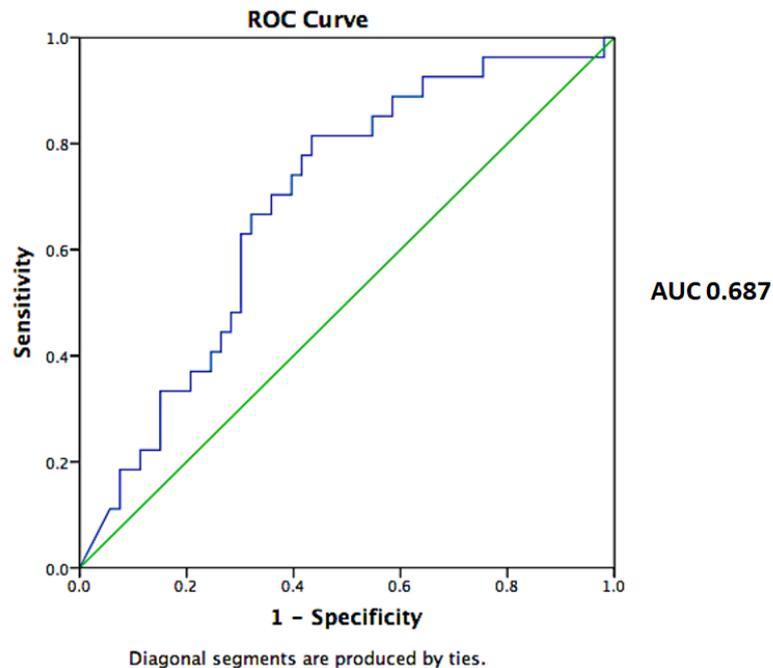


Fonte: Ludimilla, 2020.

As concentrações da CF não foram significativamente diferentes entre os subescores endoscópicos, mesmo considerando os pacientes com doença em remissão endoscópica em comparação com aqueles com doença endoscopicamente ativa ($P = 0,099$) (Figura 8).

A área sob a curva ROC de CF para distinguir atividade de remissão endoscópica foi de 0,687 (erro padrão = 0,061; IC 95% 0,568-0,807) (Figura 9). Considerando 250 $\mu\text{g/g}$ para a CF, obtivemos sensibilidade de 62,9% (IC 95% 44,2-78,5) e valor preditivo negativo (VPN) de 78,3% (IC 95% 64,4-87,7). Todavia quando consideramos o *cut off* de 100 $\mu\text{g/g}$ de CF, observamos melhora na performance do teste e aumento da sensibilidade para 81,5% (IC 95% 63,3-91,8) e do VPN para 85,3% (IC 95% 69,9-93,6). Considerando níveis mais elevados da CF para distinguir atividade de remissão endoscópica, como o *cut off* da CF de 400 $\mu\text{g/g}$, encontramos sensibilidade de 44,4% (IC 95% 27,6-62,7), valor preditivo positivo (VPP) de 46,2% (IC 95% 28,8-64,5) e VPN de 72,2% (IC 95% 59,1-82,4) (Tabela 7).

Figura 9 – Curva ROC da CF analisada em relação ao subescore endoscópico de Mayo



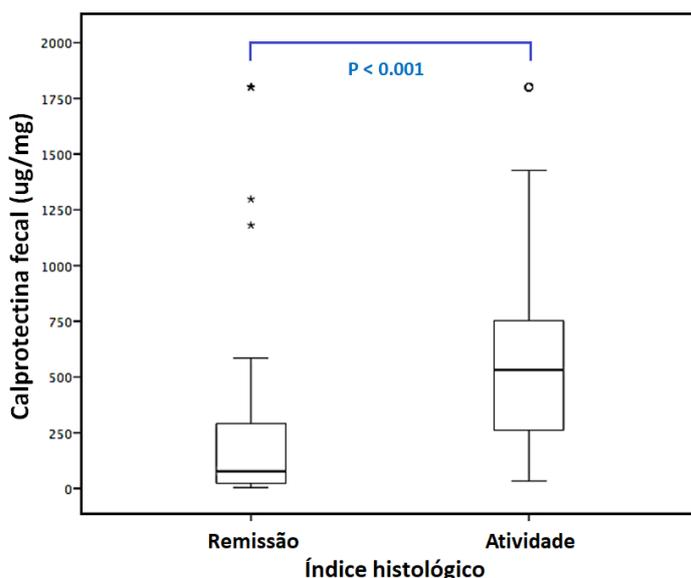
Fonte: Ludimilla, 2020.

5.5 Associação entre a CF e o escore de Geboes

Os níveis da CF foram analisados em relação ao escore histológico de Geboes. Nessas análises, categorizamos todos os pacientes incluídos como em remissão ou em atividade de acordo com os critérios predefinidos e, em seguida, utilizamos essa variável como 'estado atual' na análise ROC.

A CF apresentou associação estatisticamente significativa com o escore histológico. As concentrações de CF nos pacientes em remissão (mediana de 78 $\mu\text{g/g}$) foram significativamente menores em comparação a dos pacientes com doença ativa pela histologia (mediana de 531 $\mu\text{g/g}$; $P < 0.001$) (Figura 10).

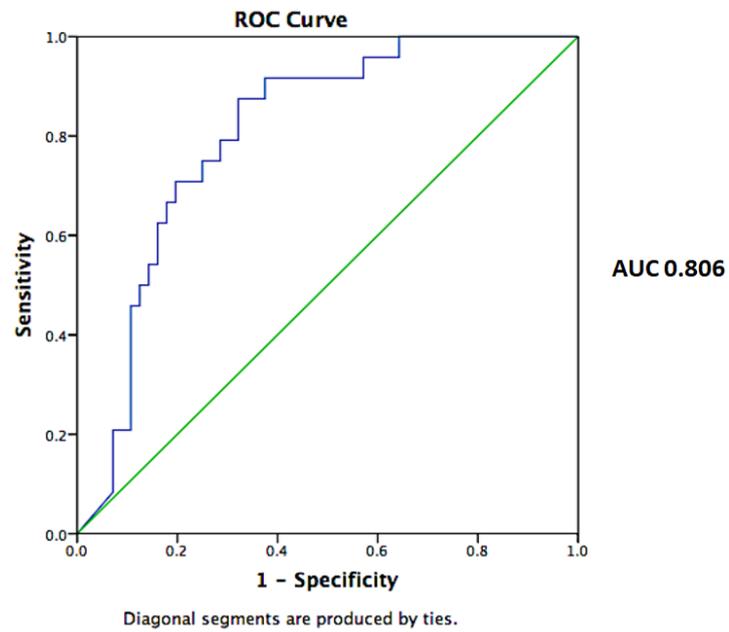
Figura 10 – Associação entre a CF e o escore de Geboes



Fonte: Ludimilla, 2020.

A área sob a curva ROC de CF para distinguir atividade de remissão histológica de Geboes foi de 0,806 (erro padrão=0,049; IC 95%, 0,709-0,903) (Figura 11). Considerando um *cut off* de 250 $\mu\text{g/mg}$ para a CF, obtivemos uma sensibilidade de 75,0% (55,1-88,0), e VPN de 86,96% (74,3-93,9). Todavia, quando consideramos um *cut off* de 100 $\mu\text{g/mg}$ de CF, a performance do teste melhorou, sendo que a sensibilidade aumentou para 91,7% (74,2-97,7), e o VPN para 94,1% (80,9-98,4) (Tabela 7).

Figura 11 – Curva ROC da CF analisada em relação ao
escore de Geboes



Fonte: Ludimilla, 2020.

Tabela 7 – Análise da performance dos diferentes níveis de CF em relação aos critérios endoscópico e histológico

Critério	Cut off CF (µg/g)	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Endoscópico	400	44,4 (27,6-62,7)	73,6 (60,4-83,6)	46,2 (28,8-64,5)	72,2 (59,1-82,4)	63,8 (52,8-73,4)
	250	62,9 (44,2-78,5)	67,9 (54,5-78,9)	50,0 (34,1-65,9)	78,3 (64,4-87,7)	66,2 (55,4-75,6)
	200	66,7 (47,8-81,4)	66,0 (52,6-77,3)	50,0 (34,5-65,6)	79,6 (65,5-88,9)	66,2 (55,4-75,7)
	150	70,4 (51,5-84,2)	64,2 (50,7-75,7)	50,0 (34,8-65,2)	80,9 (66,7-90,0)	66,2 (55,4-75,7)
	100	81,5 (63,3-91,8)	54,7 (41,4-67,3)	47,8 (34,1-61,7)	85,3 (69,9-93,6)	63,8 (52,8-73,4)
Histológico	400	66,7 (46,7-82,0)	82,1 (70,2-90,0)	61,5 (42,5-77,6)	85,2 (73,4-92,3)	77,5 (67,2-85,3)
	250	75,0 (55,1-88,0)	71,4 (58,5-81,6)	52,9 (36,7-68,6)	86,9 (74,3-93,9)	72,5 (61,9-81,1)
	200	79,2 (59,5-90,8)	69,6 (56,7-80,1)	52,8 (37,0-68,0)	88,6 (76,0-95,0)	72,5 (61,9-81,1)
	150	83,3 (64,2-93,3)	67,9 (54,8-78,6)	53,6 (37,3-67,5)	90,5 (77,9-96,2)	72,5 (61,9-81,1)
	100	91,7 (74,1-97,7)	57,1 (44,1-69,2)	47,8 (34,1-61,9)	94,1 (80,9-98,4)	63,8 (52,8-73,4)
Endoscópico-histológico combinados	400	50,0 (34,1-65,9)	80,4 (66,8-89,4)	65,4 (46,2-80,6)	68,5 (55,3-79,3)	67,5 (56,6-76,8)
	250	64,7 (47,9-78,5)	73,9 (59,7-84,4)	64,7 (47,9-78,5)	73,9 (59,7-84,4)	70,0 (59,2-78,9)
	200	67,6 (50,8-80,8)	71,7 (57,4-82,7)	63,9 (47,6-77,5)	75,0 (60,6-85,4)	70,0 (59,2-78,9)
	150	70,6 (53,8-83,2)	69,6 (55,2-80,9)	63,2 (47,3-76,6)	76,2 (61,5-86,5)	70,0 (59,2-78,9)
	100	82,4 (66,5-91,6)	60,9 (46,5-73,6)	60,9 (46,5-73,6)	82,4 (66,5-91,6)	70,0 (59,2-78,9)

Parênteses mostram limites inferior-superior 95% IC. Critério endoscópico baseado no subescore endoscópico de Mayo. Critério histológico baseado no índice histológico de Geboes.

CF = calprotectina fecal; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

Fonte: Ludimilla, 2020.

5.6 Concordância entre o subescore endoscópico de Mayo e o escore de Geboes

Considerando-se a histologia como padrão ouro para o diagnóstico de remissão na RCUI, o subescore endoscópico de Mayo apresentou sensibilidade de apenas 70,8% (95% IC = 50,8-85,1), especificidade de 82,1% (95% IC = 70,2-90,0), VPP de 63% (44,2-78,5) e VPN de 86,8% (75,2-93,4) (Tabela 8).

Tabela 8 – Análise da performance da endoscopia em relação a histologia para detecção da doença em remissão

Método	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Endoscopia	70,8 (50,8-85,1)	82,1 (70,2-90,0)	63,0 (44,2-78,5)	86,8 (75,2-93,5)	78,8 (65,6-86,3)

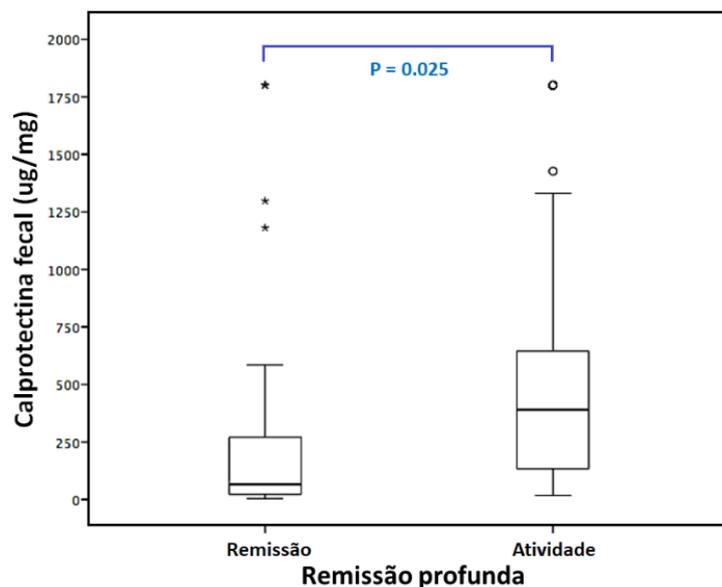
Parênteses mostram limites inferior-superior 95% IC. Critério endoscópico baseado no subescore endoscópico de Mayo. Critério histológico baseado no índice histológico de Geboes.

VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo.

Fonte: Ludimilla, 2020.

5.7 Associação entre a CF e remissão profunda (remissão endoscópica e histológica)

Figura 12 – Associação entre a CF e remissão profunda

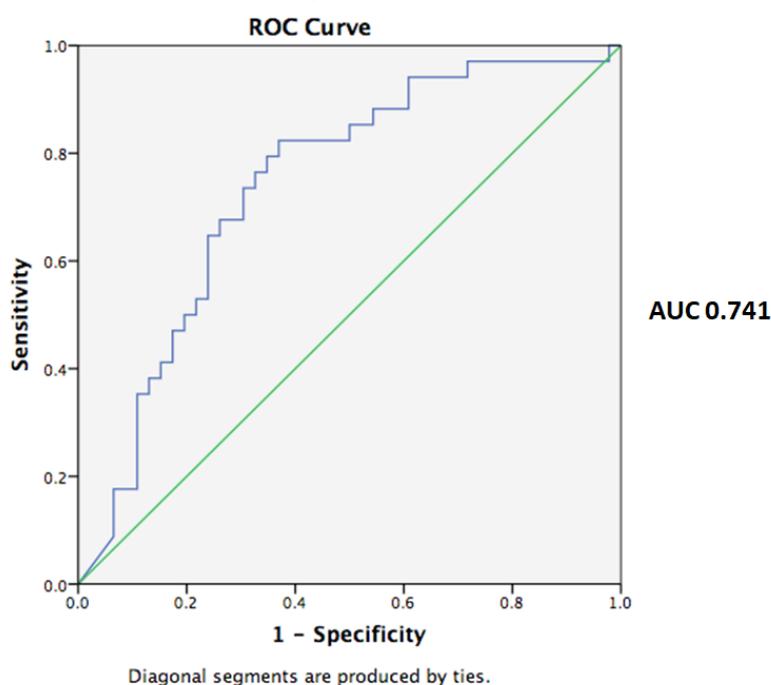


Fonte: Ludimilla, 2020.

A CF foi avaliada em relação a remissão profunda, definida como a combinação do subescore endoscópico de Mayo < 2 e do escore de Geboes $< 3,1$. A mediana da CF naqueles pacientes que preencheram os critérios para remissão profunda foi de $65,6 \mu\text{g/g}$ ($n = 46$), enquanto aqueles em atividade apresentaram mediana da CF de $389,6 \mu\text{g/g}$. Considerando o critério de remissão profunda, as dosagens da CF apresentaram diferença estatisticamente significativa entre remissão e atividade ($P = 0,025$) (figura 12).

A área sob a curva ROC da CF para distinguir atividade de remissão profunda foi de $0,741$ (erro padrão= $0,056$; IC 95%, $0,630-0,851$) (Figura 13).

Figura 13 – Curva ROC da CF analisada em relação remissão profunda



Fonte: Ludimilla, 2020.

Considerando a dosagem da CF de $400 \mu\text{g/g}$, obtivemos sensibilidade de 50% (IC 95% = $34,1-65,9$), porém especificidade de 80,4% (IC 95% = $66,8-89,4$) para prever remissão profunda. Conforme consideramos valores mais baixos da CF, como $150 \mu\text{g/g}$ e mais notadamente $100 \mu\text{g/g}$, encontramos melhora da sensibilidade do método para prever remissão profunda (70,6%, IC 95% = $53,8-83,2$; e 82,4%, IC 95% = $66,5-91,6$, respectivamente), acompanhada de melhora do VPN (76,2%, IC 95% = $61,5-86,5$; e 82,4%, IC 95% = $66,5-91,6$, respectivamente), porém com redução da sua especificidade (69,6%, IC 95% = $55,2-80,9$; e 60,9%, IC 95% = $46,5-73,6$, respectivamente) (Tabela 8).

5.8 Determinação do valor de corte ideal para a CF predizer remissão endoscópica-histológica e atividade endoscópica-histológica

A CF foi analisada em relação ao que foi predefinido como remissão endoscópica, histológica e profunda, assim como atividade endoscópica e histológica. Nessa análise, todos os pacientes foram categorizados como positivo ou negativo de acordo com os critérios predefinidos e, em seguida, as variáveis foram utilizadas como “estado atual” na análise ROC.

A análise ROC sugere que o nível de corte da CF $< 100 \mu\text{g/g}$ seria o melhor valor para identificar, com alta sensibilidade, remissão endoscópica (sensibilidade 81,5%), remissão histológica (sensibilidade 91,7%) e remissão profunda (sensibilidade 82,4%), apesar de para isso apresentar baixa especificidade (especificidade 54,7%, 57,1% e 60,9%, respectivamente). A determinação da remissão endoscópica, histológica e profunda para CF $< 100 \mu\text{g/g}$, alcançou valores preditivos negativos (VPN) de, respectivamente, 85,3% (95% IC = 69,9%-93,6%), 94,1% (95% IC = 80,9%-98,4%) e 82,4% (95% IC = 66,5%-91,6%).

Níveis de CF $> 250 \mu\text{g/g}$ apresentaram sensibilidade de 75% (95% IC = 55,1%-88%) e especificidade de 71,4% (95% IC = 58,5%-81,6%), com VPN de 86,9% (95% IC = 74,3%-93,9%) para atividade histológica. Quando utilizamos os critérios endoscópico e histológico combinados, observamos que valores de CF $> 200 \mu\text{g/g}$ apresentaram sensibilidade de 67,6% (95% IC = 50,8%-80,8%) com VPN de 75% (95% IC = 60,6%-85,4%).

6 DISCUSSÃO

A RCUI é uma doença inflamatória crônica que afeta o cólon e o reto com uma incidência crescente em todo o mundo (Molodecky, 2012; Ng, 2017; Moreira, 2019). Sua história natural é marcada por períodos de remissão e recorrência da inflamação, cuja detecção e monitoramento são fundamentais para o manejo clínico (Fumery, 2018). Como os sintomas relatados pelos pacientes podem não ter relação com a presença e a intensidade da inflamação, muitos métodos têm sido desenvolvidos para quantificar sua presença, gravidade e extensão. Porém, até o momento, a maioria dos estudos têm demonstrado que a melhor forma de avaliar a presença e a intensidade da inflamação ainda é o exame endoscópico através da colonoscopia ou da RSC. A necessidade da análise histopatológica dos fragmentos da mucosa colhidos durante os exames endoscópicos para corroborar o grau de inflamação ainda tem sido motivo de muita discussão (Laharie, 2013; Dulai, 2015; Peyrin-Biroulet, 2015).

O uso de biomarcadores para diagnosticar e monitorar o tratamento de doenças em humanos é uma prática bem estabelecida para inúmeras desordens. Há alguns anos, novos marcadores vêm sendo reconhecidos, gerando discussões sobre sua interpretação e seu uso apropriado. Uma das formas de avaliar a inflamação muito discutida é pela análise da infiltração de neutrófilos na mucosa intestinal e sua transmigração para o lúmen. Os neutrófilos são as células efectoras comuns que definem a inflamação aguda em resposta a vários fatores. Depois que o neutrófilo migra para um local de quimio-atração, o contato desencadeia uma cascata de eventos levando a geração de radicais de oxigênio e desintegração dos neutrófilos com a liberação de grânulos do seu citoplasma, como a calprotectina. A quantidade de calprotectina reflete o número de neutrófilos participantes nesta inflamação (Roseth, 1992). Isto já foi amplamente confirmado na DII pela correlação significativa entre os níveis de CF e outras medidas de inflamação da mucosa (D'Haens, 2012; Burri, 2015). Atualmente, a CF vem sendo avaliada quanto a sua capacidade de prever a remissão da inflamação nos pacientes portadores de RCUI (Guardiola, 2014; Yamaguchi, 2016; Carlsen, 2018).

O nosso estudo de corte transversal com entrada prospectiva e consecutiva de pacientes portadores de RCUI em remissão clínica, teve como objetivo principal avaliar a associação da CF com o índice clínico de atividade da doença e com os escores endoscópico e histológico nesse grupo de doentes. Já sabíamos que a CF tem boa associação com esses

índices quando o paciente encontra-se em atividade da doença (Magro, 2018), mas até o momento pouco foi estudada a associação da CF com a remissão da inflamação, principalmente com relação aos escores histológicos (Zittan, 2016; Carlsen, 2018).

Os sintomas dos pacientes podem ser indicadores de inflamação ou atividade da doença, mas são subjetivos e muitas vezes influenciados por outros fatores ou mesmo por doenças concomitantes. A combinação dos sinais e sintomas dos pacientes com RCUI tem sido utilizada em vários índices clínicos que foram criados para estimar o grau de atividade inflamatória (Truelove, 1955; Powell-Tuck, 1978; Schroeder, 1987; Rachmilewitz, 1989; Walmsley, 1998).

No nosso estudo foram incluídos 80 pacientes em remissão clínica baseada no ISACC. O ISACC é um índice de sintomas específico para RCUI que tem sido utilizado em muitos estudos clínicos para avaliar a presença e o grau de atividade inflamatória, a partir da quantificação dos sintomas dos pacientes (Walmsley, 1998; Marín-Jiménez, 2016; Carlsen, 2018). Na nossa casuística, observamos que, semelhante à literatura, aproximadamente um terço dos pacientes em remissão clínica apresentaram escore endoscópico e histológico compatíveis com atividade de doença, mostrando que a correlação entre os índices clínicos e os escores endoscópicos e histológicos é baixa. De fato, os índices clínicos em geral têm sido questionados em muitos estudos por não serem específicos (Schoepfer, 2009; Peyrin-Biroulet, 2015). Na explicação para esta diferença, podemos incluir o fato destes índices apresentarem limitações como variações entre observadores e estarem sujeitos à análise de itens subjetivos, como estado geral e intensidade da dor abdominal, além da inflamação de baixo grau evocar sintomas somente se um certo limiar for atingido. Talvez sua melhor aplicação seja mesmo como uma triagem inicial para avaliar qual o melhor exame para estudar o estado da inflamação do paciente.

Em relação aos dados demográficos, nosso estudo não encontrou diferença significativa dos níveis de CF em relação ao sexo e a idade. Também não observamos diferença estatisticamente significativa quando comparamos os níveis de CF nos pacientes com proctite, colite esquerda ou pancolite ($P = 0.623$), conforme já foi demonstrado em outros estudos (Mooiweer, 2015).

Para termos certeza da associação positiva entre CF e o grau de atividade macroscópica e microscopia, consideramos os valores da CF obtidos em todos os pacientes, independentemente do teor de corte estipulado.

Na nossa casuística, apesar da mediana da concentração da CF ter sido mais elevada naqueles pacientes com escore endoscópico >1 , não observamos diferença estatisticamente

significante nos níveis de CF quando consideramos pacientes em remissão endoscópica versus pacientes em atividade endoscópica ($P = 0.099$).

Níveis elevados de CF apesar da endoscopia normal poderiam ser explicados pela presença de baixo grau de inflamação, detectável apenas na avaliação histológica. Vários estudos já mostraram que a inflamação histológica pode ser mais extensa e grave do que aquela apreciada endoscopicamente (Riley, 1991; Gupta, 2007; Rubin, 2013; Bryant, 2016; Colman, 2016; Narang, 2018). Além disso, a presença de inflamação em segmentos mais proximais do cólon não alcançados pela RSC pode ser uma justificativa para o achado de níveis elevados de CF na presença de endoscopia digestiva normal no nosso estudo, uma vez que nem todos os pacientes foram submetidos a colonoscopia. O componente subjetivo na avaliação da mucosa utilizando o subescore endoscópico de Mayo poderia ser uma explicação para presença de níveis de CF baixos naqueles pacientes com escores endoscópicos maiores que 1. Nós escolhemos o subescore endoscópico de Mayo por ser um dos escores mais utilizados na RCUI por endoscopistas e, também por ser o escore sugerido nas recomendações do STRIDE (Peyrin-Biroulet, 2015). Contudo devemos ressaltar que ele depende da avaliação subjetiva do examinador. Estudos anteriores descreveram um baixo nível de concordância entre observadores para este escore (de Lange, 2004; Levesque, 2015). Neste estudo, o escore foi aplicado por pelo menos 2 endoscopistas da Disciplina de Endoscopia Digestiva do HUPE/UERJ e não por um único avaliador central. Mesmo considerando a experiência dos endoscopistas, não podemos desprezar a hipótese da variação entre os examinadores na aplicação do escore, o que pode ter influenciado nossos resultados. Apesar disso, no nosso estudo observamos que, em paralelo com a literatura, a concordância do escore endoscópico com a histologia foi de 70,8% (95% IC = 50,8-85) (Kim, 2016; Narang, 2018).

Muitos autores têm afirmado que a CF se relaciona muito bem com a avaliação histológica (Bunn et al, 2001; Zittan, 2016;) e isso também foi demonstrado no presente trabalho. Para este estudo, aplicamos o escore histológico de Geboes (Geboes, 2000), seguindo o mesmo critério de remissão e atividade de estudos anteriores (Zittan, 2016). Observamos que os níveis de CF mais elevados associaram-se à doença microscopicamente ativa (mediana da CF = 531 $\mu\text{g/g}$), enquanto níveis mais baixos (mediana da CF = 78 $\mu\text{g/g}$) associaram-se à doença microscopicamente em remissão. Demonstrando correlação estatisticamente significativa entre níveis de CF e a avaliação histológica da mucosa ($p < 0.001$). Nosso resultado é muito interessante neste aspecto porque a literatura até o momento não definiu se a remissão histológica deve ser o alvo final do tratamento para pacientes com RCUI. Estudos se reportam à cicatrização da mucosa como remissão

endoscópica (Bressler, 2015; Peyrin-Biroulet, 2015; Reinink, 2016). No entanto, nos últimos anos, alguns trabalhos vêm apontando a importância da remissão histológica para evitar recidivas precoces (Narang, 2018). Nosso estudo mostrou que a CF teve boa associação com a atividade histológica, mais do que com a avaliação endoscópica, que é examinador dependente. Isso pode apontar para a necessidade de biópsias de rotina nos pacientes com RCUI que realizam exames endoscópicos para avaliação da atividade da doença.

Há quase 2 décadas, Bunn e seus colaboradores já afirmavam que a CF se correlacionava com a gravidade da inflamação. Além disso, também afirmaram que as concentrações de CF tinham melhor correlação com os achados histológicos do que com os achados endoscópicos e já consideravam este dado muito importante, sugerindo que a CF poderia detectar inflamação não visualizada na macroscopia (Bunn, 2001). Acreditamos que tenhamos encontrado o mesmo resultado no nosso estudo, corroborando a necessidade da biópsia endoscópica de rotina para a mensuração da inflamação microscópica mesmo quando o paciente está assintomático e com cicatrização endoscópica da mucosa. Ressalto que essa rotina não está estabelecida na literatura e nem na prática médica do dia a dia do acompanhamento dos pacientes com RCUI e que o nosso estudo contribui sugerindo a necessidade da confirmação da remissão histológica no acompanhamento desses pacientes.

De forma complementar, analisamos a associação da CF com a combinação do subescore endoscópico de Mayo e do escore histológico de Geboes, utilizando os mesmos critérios que foram utilizados para esses escores isoladamente, o que denominamos remissão profunda. Essa combinação dos escores endoscópicos e histológico foi utilizada em um estudo publicado anteriormente por Carlsen e colaboradores, que encontraram diferença significativa entre os níveis de CF em relação à remissão profunda e doença endoscópica e histologicamente ativa ($P < 0.001$) (Carlsen, 2018). No nosso estudo, a mediana da CF naqueles pacientes que preencheram os critérios para remissão profunda foi de 65,6 $\mu\text{g/g}$, enquanto naqueles em atividade, foi de 389,6 $\mu\text{g/g}$. Essa diferença foi estatisticamente significativa entre remissão e atividade ($P = 0,025$). Provavelmente pela excelente correlação da CF com o componente histológico do critério remissão profunda.

As evidências disponíveis indicam que mesmo níveis baixos de inflamação persistente da mucosa são prejudiciais ao curso futuro da doença. Por este motivo identificar estes pacientes deve ser o novo alvo de tratamento. Apesar da presença da inflamação em nível microscópico apenas (ou seja, com avaliação endoscópica normal) não justificar a mudança de tratamento, a identificação desta representaria um alerta de que este paciente talvez devesse ser reavaliado com intervalos menores, uma vez que estaria mais sujeito à

recidiva ou a um curso pior da doença. Neste aspecto a CF pode ser o biomarcador ideal, não invasivo, de fácil realização e com excelente associação a doença microscópica.

Nosso estudo teve como objetivo secundário identificar o valor de *cut off* da CF que melhor se associa a remissão e a atividade inflamatória da doença. Ainda não há consenso na literatura sobre o valor de corte da CF que seja capaz de prever atividade ou remissão da inflamação. O valor recomendado pelos fabricantes dos kits de teste da CF é de 50 µg/g, acima do qual todos os resultados são positivos para inflamação. No entanto, a literatura tem mostrado diferentes níveis de corte para a interpretação ideal dos resultados dos testes (Van Rheenen, 2010; Menees, 2015). Um dos motivos para a variabilidade no valor de corte é o uso de diferentes kits de teste.

A escolha de um valor de corte depende de diferentes níveis de sensibilidade e especificidade. Nos estudos de Patel, Zittan e Theede foram sugeridos *cut off* para CF que variaram de 60 a 171 µg/g para remissão endoscópica e histológica (Patel, 2017; Zittan, 2016; Theede, 2015). Guardiola e colaboradores (Guardiola, 2014) propuseram um corte de 155 µg/g para detectar inflamação histológica aguda. Nestes estudos, a sensibilidade destes valores de corte variou de 75 a 100% e a especificidade, de 71 a 90%. No estudo de Carlsen e colaboradores, níveis de CF abaixo de <150 µg/g apresentaram sensibilidade de 92% para identificar pacientes em remissão profunda, porém com baixa especificidade (Carlsen, 2018).

Em nosso estudo, com o *cut off* da CF menor do que 100µg/g identificamos ótima sensibilidade (91,7%) para remissão histológica, assim como para remissão profunda (82,4%), porém assim como observado por Carlsen, com baixa especificidade. Esse nível de *cut off* da CF também apresentou excelente VPN (94,1%) para remissão histológica. Dessa forma, pudemos inferir com os nossos resultados que valores de CF menores do que 100µg/g em pacientes em remissão clínica podem ser suficientes no seu seguimento, sem a necessidade de outros exames complementares.

Para níveis de CF acima de 100µg/g a associação da CF no que diz respeito à atividade da doença não foram tão boas. Foram testados diferentes níveis de CF, como 400, 250 e 200µg/g, na tentativa de determinar o valor de *cut off* que melhor se associasse à atividade de doença, contudo a sensibilidade para esses diferentes níveis variou de 50 a 70,6% e a especificidade, de 80% a 60,9% quando consideramos os critério endoscópico e histológico combinados. Dessa forma, não foi possível adotar qualquer um desses valores como *cut off* seguro para determinar atividade de doença, sendo necessário neste caso a realização de outros exames, como a endoscopia com biópsias da mucosa e a histologia, por exemplo, para avaliar a presença e a gravidade da inflamação.

Uma das principais limitações do presente estudo foi a amostra reduzida de pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Apesar do ambulatório de DII da Disciplina de Gastroenterologia da PPC/UERJ atender aproximadamente mais de 700 pacientes com DII, não conseguimos que todos os pacientes selecionados e que assinaram o TCLE retornassem nas datas agendadas para realização dos exames endoscópicos e entrega da amostra de fezes, reduzindo o número da amostra do estudo.

Não podemos também desprezar a variação diária da CF uma vez que não realizamos coleta de mais de uma amostra de fezes para a dosagem da CF. Achamos além disso, que teria sido interessante o acompanhamento destes pacientes com dosagens de CF a cada 3 meses por pelo menos 1 ano para que pudéssemos avaliar se elevações nos níveis de CF estariam relacionadas a recidiva da inflamação levando à recidiva clínica e complicações da doença, como internações, por exemplo. Nosso estudo foi pensado dessa maneira inicialmente, mas como foi muito baixo o índice de entrega de amostra de fezes para a dosagem da CF no retorno trimestral, decidimos interromper o seguimento e fazer apenas a análise do corte transversal.

Os exames endoscópicos, apesar de terem sido realizados por profissionais experientes, não foram realizados por apenas um único endoscopista, o que pode ter sido um fator limitador, levando à possível variação entre observadores na definição do escore endoscópico, diminuindo a associação da CF com o escore endoscópico e a *performance* do escore endoscópico em relação ao escore histológico observadas neste trabalho.

Apesar das limitações citadas, destacamos de positivo o fato de haver poucos estudos na literatura mundial sobre a CF voltados apenas para pacientes portadores de RCUI em remissão clínica. Além disso, acreditamos que nosso estudo contribui de forma positiva para auxiliar no acompanhamento desse grupo de pacientes, visando à redução de exames invasivos para avaliação da cicatrização da mucosa particularmente naqueles que permanecem assintomáticos e com dosagens de CF abaixo de 100µg/g, uma vez que nossos achados apontam uma forte associação desses níveis com a remissão microscópica da inflamação.

CONCLUSÃO

A CF se mostrou um bom método não invasivo para a avaliação da cicatrização histológica da mucosa em pacientes com RCUI em remissão clínica quando o *cut off* é menor do que 100µg/g e pode ser usada como método isolado no acompanhamento desses pacientes.

Valores de CF acima de 100µg/g, por apresentarem fracas associações entre os níveis da CF e o IACCS e o subescore endoscópico de Mayo, não permitam utilizar a apenas a CF como exame isolado no acompanhamento de pacientes com RCUI em remissão clínica.

REFERÊNCIAS

- Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41:483-95.
- Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1684–92.
- Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. *Gastroenterology.* 2015;148:1035–58.
- Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut.* 2016;65:408–14.
- Bunn SK, Bisset M, Main MJC, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal Calprotectin: Validation as a Noninvasive Measure of Bowel Inflammation in Childhood Inflammatory Bowel Disease. *JPGN.* 2001;33:14–22.
- Burri E, Beglinger C, Von Felten S, Lehmann FS. Fecal Calprotectin and the Clinical Activity Index Are Both Useful to Monitor Medical Treatment in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60:485-91.
- Carlsen K, Riis LB, Elsberg H, et al. The sensitivity of fecal calprotectin in predicting deep remission in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53:825-30.
- Colman RJ, Rubin DT. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: A systematic review. *Intestinal Res.* 2016;14:202–10.
- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141:1194–201.
- Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Digestive and Liver Disease.* 2003;35:642–7.
- Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54:364–8.
- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2011; 365:1713-25.
- De Vos M, Dewit O, D'Haens G, et al. Fast and sharp decline in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2012;6:557–62.
- De Lange T, Larsen S, Aabakken L. Inter-observer agreement in the assessment of endoscopic findings in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 9.

Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25:247-55.

De Souza, HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2016;13:13–27.

Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2012;6:965–90.

D'Haens G, Sandborn WL, Feagan BG, Geboes K, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2007;132:763–86.

D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2218–24.

Dulai PS, Levesque BG, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ. Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;82:246–55.

Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal Inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2005;40:450-5.

Fagerhol M, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1980;16(Suppl):273–82.

Fagerhol MK, Anderson KB, Naess-Andresen CF, Brandtzaeg P, Dale I. Calprotectin (the LI leukocyte protein). In: Vana L, Smith JR, Dedman, editors. *Stimulus response coupling: the role of intracellular calcium-binding proteins.* Boca Raton, Fla.: CRC Press Inc, 1990:187-210.

Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative Colitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Review. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(11):1553-63.

Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut.* 2009;58:859–68.

Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, and the IBSEN Group. Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Norwegian Population-Based Cohort. *Gastroenterology.* 2007;133:412–22.

Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:343–56.

Geboes K, Ridell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47(3):404-9.

Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41(1): 56–66.

Guardiola J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, et al. Fecal Level of Calprotectin Identifies Histologic Inflammation in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical and Endoscopic Remission. *Clin Gastroenter and Hepatol*. 2014;12:1865–70.

Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1099–05.

Ho G, Lee H, Brydon G, Ting T, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:673–8.

Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, et al. Anti-infective protective properties of S100 calgranulins. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2009;8:290–305.

Khanna R, Narula N, Feagan BG. The Role of Biomarkers in Clinical Trials of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1619-23.

Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:742-56.

Laharie D, Filippi J, Roblin X et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013; 37: 998–1004.

Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, et al. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology*. 2015;148:37–51.

Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140:1817-26.

Magro F, et al. Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels. *Gut*. 2018;0:1–10.

Marín-Jiménez I, Nos P, Domènech E, et al. Diagnostic Performance of the Simple Clinical Colitis Activity Index Self-Administered Online at Home by Patients with Ulcerative Colitis: CRONICA-UC Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:261–8.

Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: Practical consideration for clinicians. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*. 2009;33:S158–S173.

- Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:444–54.
- Mooiweer E, Severs M, Schipper MEI, Fidder HH, Siersema PD, Laheij RJF, Oldenburg B. Low Fecal Calprotectin Predicts Sustained Clinical Remission in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Plea for Deep Remission. *J Crohns Colitis*. 2015;9:50–5.
- Molander P, Farkkila M, et al. Does Fecal Calprotectin Predict Short-Term Relapse after Stopping TNfa-Blocking Agents in Inflammatory Bowel Disease Patients in Deep Remission? *J Crohns Colitis*. 2015;9:33–40.
- Molander P, Af Björkestein C, Mustonen H, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF α blocking agents. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2011–7.
- Molodecky NA, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54.
- Moreira AL, Lobato LFC, De Souza HS. IBD epidemiology: What is going on in the developing world? Results from 163,000 patients. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-73.
- Mosli MH, Feagan BG, Sandborn WJ, D’Haens G, Behling C, Kaplan K, Driman DK, Shackelton LM, Baker KA, MacDonald JK, Vandervoort MK, Geboes K, MD, Levesque BG. Histologic Evaluation of Ulcerative Colitis: A Systematic Review of Disease Activity Indices. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:564–75.
- Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:802–19.
- Narang V, Kaur R, Garg B, Mahajan R, Midha V, Sood N, Sood A. Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res*. 2018;16:55-61.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390:2769–78.
- Osada T, Ohkusa T, Okayasu I et al. Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2008;23(Suppl 2):S262–7.
- Patel A, Panchal H, Dubinsky MC. Fecal calprotectin levels predict histological healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1600.
- Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol and Hepatol*. 2014;12:929-34.e2.

Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–38.

Powell-Tuck J, Brown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as a single or multiple daily dose for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:833–7.

Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298:82–6.

Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic mucosal healing predicts favorable clinical outcomes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1859–69.

Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*. 1991;32:174-8.

Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Hschojnsby H. Assessment of neutrophil dominating protein calprotectin in feces. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:793-8.

Røseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:50–4.

Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of Faecal Calprotectin: a Predictor of Mucosal Healing in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:1017–20.

Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: A case control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1601–8.

Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG. Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384–413.

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.

Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of Inflammation Is a Risk Factor for Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451-9.

Samaan MA, Mosli MH, Sandborn WJ, Feagan BG, D’Haens GR, et al. A Systematic Review of the Measurement of Endoscopic Healing in Ulcerative Colitis clinical Trials: Recommendations and Implications for Future Research. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1465-71.

Sandborn WJ, Panés J, Zhang H, et al. Correlation Between Concentrations of Fecal Calprotectin and Outcomes of Patients with Ulcerative Colitis in a Phase 2 Trial. *Gastroenterology*. 2016;150:96–102.

Sands BE. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149:1275–85.

Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.

Schroeder KW, Tremaine WJ, Iltrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderate active ulcerative colitis. A randomised study. *N Engl J Med*. 1987;317:1625-9.

Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:1101–21.

Siebert U, Wurm J, Gothe RM, et al. Predictors of temporary and permanent work disability in patients with inflammatory bowel disease: results of the swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:847–55.

Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working PartX of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(Suppl A):5A-36A.

Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:40–6.

Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:74–80.

Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK. Antimicrobial action of calcium binding leukocyte L-1 protein, calprotectin. *Lancet*. 1990;336:763-5.

Theede K, Holck S, Ibsen P, et al. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1929–36.e1.

Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506–513.

Tibble JA, Bjarnason I. Fecal Calprotectin as an index of intestinal inflammation. *Drugs of Today*. 2001;37:85-96.

Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–8.

- Van Rheenen P, Van de Vijvier A, Fidler V. Faecal calprotectin for screening for patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *Brit Med J*. 2010;341:c3369.
- Von Roon A, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:803–13.
- Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43:29–32.
- Wilks S. Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes. *Med Times Gazette*. 1859;2:264-5.
- Yamaguchi S, Takeuchi Y, Arai K, Fukuda K, et al. Fecal calprotectin is a clinically relevant biomarker of mucosal healing in patients with quiescent ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):93–8.
- Yoon JY, Park SJ, Hong SP, et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59:829–37.
- Zittan E, Kelly O. B, et al. Low Fecal Calprotectin Correlates with Histological Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis and Colonic Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:623-9.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
DISCIPLINA DE GASTROENTEROLOGIA E
ENDOSCOPIA DIGESTIVA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo de Dissertação de Mestrado intitulado **“Estudo da calprotectina fecal como método não invasivo para a avaliação de pacientes com retocolite ulcerativa idiopática em remissão clínica”**.

Os pacientes com doença inflamatória intestinal precisam de tratamento por toda a vida já que possuem uma doença crônica. O tratamento procura obter o controle dos sintomas através do controle do processo inflamatório. Após a melhora inicial é necessária a manutenção do tratamento para manter os pacientes livre dos sintomas (remissão clínica) e dessa forma com melhor qualidade de vida. Esse objetivo é alcançado com a manutenção do controle sobre o processo inflamatório. Contudo durante a consulta médica somente não é possível determinar se há inflamação residual e assim são necessários exames complementares invasivos e de alto custo.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é avaliar se determinadas substâncias liberadas nas fezes podem ser usadas como marcadores de atividade inflamatória, ou seja, testar substâncias nas fezes que poderiam demonstrar se sua doença está ativa ou não. Para isso iremos coletar amostras das fezes para pesquisar estes marcadores. Os resultados serão comparados com os seus sintomas, os resultados dos testes sanguíneos e o resultado do(s) exame(s) endoscópico(s). Assim o(a) senhor(a) deverá realizar exames de sangue tais como hemograma, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação e exames endoscópicos como ileocolonoscopia ou retossigmoidoscopia flexível. Exames que já fazem parte da investigação diagnóstica e do controle do tratamento da sua doença independente deste estudo.

Os riscos dos exames de sangue são mínimos como formação de pequeno hematoma no sítio de coleta do sangue (igual a coleta de sangue comum para exames).

Durante o exame de ileocolonoscopia ou de retossigmoidoscopia flexível será colocado um tubo no ânus que será movido para dentro do intestino grosso e, no caso da da ileocolonoscopia, para parte do intestino delgado. O preparo para a realização destes exames contém medicações que podem causar desconforto abdominal do tipo cólica. Serão colhidas pequenas amostras de tecidos (biópsias) da superfície do seu intestino grosso. Estas amostras serão enviadas ao laboratório de anatomopatologia para maiores estudos e exames. O procedimento dura entre 20 a 40 minutos e pode ocorrer um pouco de dor, sendo necessário uma sedação suave para eliminar a ansiedade e o incomodo. Após o exame pode ocorrer um leve desconforto abdominal que melhora rapidamente com a eliminação dos gases. Existe, apesar de baixo, risco de perfuração intestinal com estes exames, bem como sangramento (na

maioria das vezes discreto) nas fezes. Entretanto, independente da pesquisa, estes exames são indispensáveis em pacientes com retocolite ulcerativa idiopática.

Em relação à coleta de fezes não há nenhum risco.

Não será necessário interromper o seu tratamento para participar deste protocolo.

Este estudo poderá contribuir para a padronização de testes não invasivos para a detecção da atividade inflamatória.

Em caso de dúvidas, estaremos a disposição (Dr^a Ludimilla Malvão) na disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Av. 28 de setembro, 77- Vila Isabel e nos telefones 2334-2421 / 2868-8654 / 2868-8258 ou, ainda, todas as quintas-feira de 8h às 12h , no Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais, do Setor de Gastroenterologia, da Policlínica Piquet Carneiro, situada à Av. Marechal Rondon, 381 – São Francisco Xavier, Rio de Janeiro.

O(A) Sr(a) também pode ter informações sobre a pesquisa e tirar dúvidas junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto que está localizado no andar térreo do Hospital Universitário Pedro Ernesto, pelo telefone (21) 2868-8253 ou pelo email cep-hupe@uerj.br.

A não participação neste trabalho não implicará em qualquer prejuízo do seu acompanhamento e tratamento. As informações obtidas serão analisadas confidencialmente e os dados e materiais coletado serão utilizados somente para pesquisa. Essas informações poderão contribuir para melhor entendimento de sua doença. Os resultados deste estudo serão publicados em revista nacional ou internacional sem qualquer identificação pessoal dos pacientes.

Fui suficientemente informado a respeito das informações que li. Estão claros para mim os propósitos do estudo, os procedimentos, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Rio de Janeiro, ____/____/____

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____

Eu confirmo que expliquei pessoalmente para o paciente acima identificado a natureza, o propósito, a duração e os riscos do procedimento empregados para este estudo.

Rio de Janeiro, ____/____/____

Pesquisador principal: Ludimilla dos Reis Malvão

Assinatura: _____

APÊNDICE B – Dados demográficos e resultados de exames

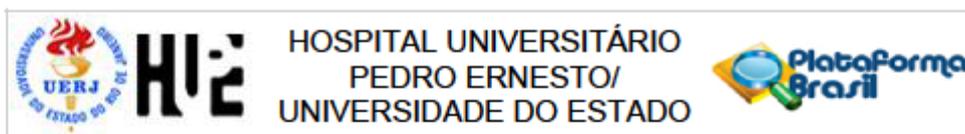
Pacientes	Idade(a)	Duração Doença(a)	Sexo	Etnia	Fumo	Extensão	Salicilato	Azatioprina	Anti-TNF	Índice Clínico	Colonoscopia	Histologia	Remissão Profunda	CF (µg/g)
1	51	15	0	0	0	2	1	1	0	1	1	5,1	1	424
2	72	19	1	1	0	3	1	1	0	0	0	2,1	0	98
3	28	6	1	1	0	3	1	1	0	2	3	5,3	1	47
5	34	16	0	0	0	3	1	0	1	1	1	5,2	1	139
6	56	9	1	1	1	3	1	0	0	0	2	5,1	1	1801
7	64	17	0	1	1	2	0	1	0	2	2	5,1	1	221
8	41	9	0	0	0	1	1	1	0	0	0	5,2	1	645
9	56	8	1	1	1	2	1	0	0	0	1	3,1	1	548
10	55	30	0	1	1	3	1	0	0	0	0	2,1	0	71
11	53	15	0	0	1	2	1	1	0	2	0	2,1	0	61
12	38	6	1	1	0	1	1	0	0	1	2	5,1	1	153
13	53	7	0	1	1	2	1	0	0	0	2	5,2	1	599
14	56	17	1	1	1	3	1	1	0	2	2	5,1	1	378
15	49	11	0	1	1	1	1	0	0	0	1	2,1	0	38
16	52	17	1	0	0	2	1	0	0	2	1	2,1	0	92
17	63	3	1	1	1	2	1	0	0	0	0	1,1	0	1298
18	44	15	0	0	0	3	1	0	0	0	0	2,1	0	29
19	56	15	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1,1	0	391
20	21	5	0	1	0	2	1	0	0	0	0	1,1	0	1181
21	57	11	0	0	1	2	1	0	0	0	2	3,1	1	128
22	66	24	0	1	1	3	1	0	0	0	2	1,1	1	36
23	52	12	0	1	0	2	1	1	0	0	0	2,1	0	1801
24	47	3	0	1	0	3	1	0	0	2	2	2,1	1	306
25	53	15	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2,1	0	85
26	39	12	1	1	0	2	1	1	0	0	0	1,1	0	182
27	57	12	0	0	1	2	1	1	0	0	0	2,2	0	1801
28	18	5	0	1	0	3	1	0	0	1	2	5,2	1	1801
29	20	7	0	1	0	1	1	1	0	1	2	2,1	1	1801
30	51	15	0	0	0	2	1	1	0	1	0	2,1	0	30
31	61	20	0	1	0	3	1	1	0	0	1	2,1	0	270
32	53	6	1	0	0	2	1	1	0	0	2	5,1	1	1331
33	59	3	1	1	0	2	1	1	0	1	2	2,1	1	276
34	44	5	1	1	0	3	1	0	0	0	0	2,1	0	416
35	62	27	0	1	1	2	1	0	0	0	0	2,1	0	1801
36	67	1	1	0	0	2	1	0	0	0	0	2,1	0	134
37	26	4	0	1	0	2	1	0	0	0	0	2,1	0	38
38	64	16	0	0	0	3	1	0	0	0	2	5,1	1	601
39	61	12	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1,1	0	29
40	51	12	0	1	0	3	2	0	0	0	2	3,1	1	601
41	52	14	0	0	0	3	1	0	0	0	2	3,1	1	301
42	34	4	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0,1	0	31
43	52	14	0	1	0	1	1	0	0	1	2	3,1	1	1427
44	28	4	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1,1	0	4
45	39	3	0	1	0	2	1	0	0	0	0	2,1	0	446
46	25	7	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1,1	0	370
47	62	20	0	1	1	3	1	1	0	1	0	2,1	0	20
48	53	35	0	0	1	3	1	0	0	2	3	5,2	1	514
49	55	18	1	1	1	3	1	0	0	0	0	2,1	0	22
50	53	30	0	0	0	3	1	0	0	0	1	2,1	0	20
51	22	3	0	1	0	1	2	0	0	0	0	1,1	0	20

APÊNDICE B – Tabela com dados demográficos e resultados de exames (continuação)

Pacientes	Idade(a)	Duração Doença(a)	Sexo	Etnia	Fumo	Extensão	Salicilato	Azatioprina	Anti-TNF	Índice Clínico	Colonoscopia	Histologia	Remissão Profunda	CF (µg/g)
52	72	29	0	1	1	2	1	1	0	0	0	2,1	0	20
53	50	9	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1,1	0	48
54	49	9	0	0	0	3	1	0	0	1	2	2,1	1	18
55	66	10	1	0	0	3	1	0	0	2	3	5,3	1	423
56	53	2	0	1	1	3	1	0	0	0	2	2,2	1	66
57	56	4	0	0	0	1	1	0	0	1	0	2,1	0	116
58	65	49	0	1	0	2	1	1	0	0	0	2,1	0	20
59	38	1	0	1	0	3	1	0	0	1	0	2,1	0	23
60	59	8	0	1	0	2	1	1	1	0	0	2,1	0	42
61	68	9	0	0	0	2	1	0	0	0	1	2,1	0	203
62	18	2	1	0	0	3	1	0	0	0	0	0,1	0	20
63	71	6	1	1	0	2	1	0	0	1	0	2,1	0	20
63	71	6	1	1	0	2	1	0	0	1	0	2,1	0	20
64	55	24	0	1	0	2	1	1	0	0	1	2,1	0	585
65	64	4	0	0	0	2	1	0	0	0	2	2,1	1	133
66	35	13	1	1	0	3	0	0	1	1	0	2,1	0	102
67	30	7	0	1	0	3	1	0	0	0	0	2,1	0	520
68	39	23	0	0	0	2	1	0	0	0	1	2,1	0	20
69	45	6	1	1	0	1	0	0	0	0	0	2,1	0	20
70	20	1	1	1	0	3	1	0	0	0	2	4,1	1	800
71	63	8	0	0	0	2	1	0	0	0	2	2,1	1	121
72	49	14	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2,1	0	30
73	47	20	0	1	0	1	1	0	0	1	0	5,1	1	34
74	34	16	1	1	0	2	1	2	0	1	0	1,1	0	20
76	18	8	0	0	0	3	0	1	0	0	1	1,1	0	124
77	38	7	0	1	0	2	1	1	0	1	2	2,1	1	23
78	66	12	0	0	1	3	0	1	0	0	0	2,1	0	132
79	33	15	0	1	0	3	0	1	0	1	2	1,1	1	360
80	34	13	0	1	0	3	1	0	0	0	0	4,1	1	707
81	53	8	0	0	0	2	1	0	0	0	0	5,1	1	1800
82	54	10	1	0	0	2	1	0	0	1	3	4,1	1	401

Sexo: 0=feminino e 1=masculino; Etnia: 0=não-branco e 1=branco; Fumo: 0=NÃO e 1=SIM; Extensão (da doença): 1=proctite, 2=colite esquerda e 3=pancolite; Medicação: 0=NÃO e 1=SIM; Índice clínico: Simple Clinical Colitis Activity Index; Colonoscopia: escore de Mayo (0-3); Histologia: escore de Geboes; Remissão profunda: 0=SIM e 1=NÃO; CF=calprotectina fecal

ANEXO – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Calprotectina fecal como método não invasivo para seguimento de pacientes com retocolite ulcerativa idiopática em remissão clínica

Pesquisador: Ludimilla dos Reis Malvão

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49968215.7.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.317.643

Apresentação do Projeto:

A retocolite ulcerativa idiopática é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza pela inflamação contínua da mucosa do cólon, se estendendo no sentido proximal a partir do reto e sua história natural é marcada por períodos de remissão e recorrência clínica. Seu diagnóstico é baseado nos sintomas clínicos típicos, nos achados do exame físico e nos exames endoscópicos associados aos resultados da anatomopatologia. O tratamento procura obter e manter o controle clínico da doença através do controle da inflamação, a chamada remissão clínica. Contudo mesmo com a manutenção do tratamento a recidiva da inflamação e dos sintomas é frequente. Dessa forma determinar o grau de atividade inflamatória é de grande importância para acompanhar a evolução clínica e ajustar a terapêutica empregada. Com este objetivo foram criados uma série de índices clínicos, entretanto estes índices se baseiam na avaliação subjetiva dos sintomas dos pacientes, tendo baixa sensibilidade e especificidade quando usados isoladamente, além do que alguns tem aplicação clínica limitada pela sua complexidade. Da mesma forma, exames laboratoriais como

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br