

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE CURSO DE GRADUAÇÃO EM
MEDICINA**

JORGE HENRIQUE BATISTA

**CALPROTECTINA FECAL COMO MARCADOR DE REMISSÃO NA
RETOCOLITE ULCERATIVA IDIOPÁTICA - REVISÃO DA
LITERATURA**

FLORIANÓPOLIS

2022

JORGE HENRIQUE BATISTA

**CALPROTECTINA FECAL COMO MARCADOR DE REMISSÃO NA
RETOCOLITE ULCERATIVA IDIOPÁTICA - REVISÃO DA
LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edevard José de Araújo
Professor Orientador: Dra. Vivian de Souza Menegassi
Coorientadora: Profa. Dra. Esther Buzaglo Dantas Correa**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2022**

Batista, Jorge Henrique

Calprotectina fecal como marcador de remissão na
Retocolite Ulcerativa idiopática - revisão da literatura
/ Jorge Henrique Batista ; orientador, Vivian de
Souza Menegassi, coorientador, Esther Buzaglo Dantas
Correa , 2022.

34 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Calprotectina fecal. 3. Retocolite
ulcerativa . 4. Doença inflamatória intestinal. 5. Remissão
de RCUI. I. Menegassi, Vivian de Souza . II. Correa ,
Esther Buzaglo Dantas. III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus pelo suporte fornecido ao longo de toda essa jornada, colocando pessoas maravilhosas em meu caminho e fornecendo, em sua extrema graça, capacidade para chegar até aqui.

De tal modo, dedico esse trabalho a minha família, por todo carinho e suporte para chegar até esse grande momento.

Também dedico esse trabalho a UFSC e especialmente ao curso de medicina, que ao longo desses 6 anos acolheu-me e deu todos os ensinamentos que hoje levo como bagagem.

Por fim, dedico esse trabalho a cada paciente que tive o privilégio de atender. Graças a particularidade de cada um, consegui construir um “Jorge” cada vez mais humano e sensível às queixas do seu próximo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelo seu infinito cuidado comigo ao longo de toda a minha vida, em especial nesses últimos 6 anos, onde Ele colocou pessoas excepcionais para trilhar caminhos junto comigo e ajudar-me neste percurso. Agradeço a Ele, também, pela saúde que me foi concedida, haja vista que sem essa preciosa dádiva dificilmente conseguimos obter nossos objetivos; e por ter sido o meu farol nos momentos de tempestades.

A minha família, meu muito obrigado, em especial a minha querida mãe, que lutou a cada momento comigo e moveu “céus e terra” para esse dia chegar. Obrigado por terem confiado e cuidado de mim ao longo dessa jornada. Sou eternamente grato pelos preceitos e ensinamentos que vocês me deram na prática sobre como ser uma pessoa honesta, íntegra, sincera e humana. Vocês são incríveis!

Agradeço aos meus amigos pela parceria, seja chamando para sair, conversar, risadas, orarem por mim ou disporem do seu tempo para ouvir meus desabafos. Todos os momentos engraçados foram válvulas de escape ao longo de todo esse processo. Portanto, aos amigos de infância, curso e igreja, deixo a vocês meu muito obrigado. Agradeço-lhes por terem tornado o curso um pouco mais leve para mim. Vou levar a amizade de vocês para sempre comigo.

Quero deixar meu agradecimento a todos os professores que fizeram parte dessa minha trajetória, em especial a minha orientadora, Dra. Vivian de Souza Menegassi, uma pessoa empática, que acolheu meu TCC e ajudou-me a dar esse passo importante em minha vida acadêmica. Agradeço-lhe por estar tão presente no decorrer deste trabalho.

Por fim, mas com a mesma importância, agradeço à minha amada namorada, Lara, por ser meu porto seguro desde 2018 e pela linda história que estamos construindo. Obrigado pelo companheirismo. Eu te amo infinitamente, minha loira!

RESUMO

Introdução: A calprotectina fecal (CF) é um marcador de remissão na Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) e, por não ser invasivo, é utilizado no acompanhamento desses pacientes. Contudo, o valor de cut-off de CF que mais se correlaciona à remissão clínica, endoscópica e histológica bem como o custo comparativo frente a colonoscopia não estão bem definidos na literatura.

Objetivo: Revisar os estudos que abordam os valores de cut-off atribuídos a CF como marcador de remissão clínica, endoscópica e histológica da RCUI, além de contrapor o custo da CF com a colonoscopia.

Metodologia: Trata-se de uma revisão da literatura sobre a relação da CF como indicativo de remissão clínica, endoscópica e histológica da RCUI. Para elaboração desta revisão, foram utilizadas as plataformas PubMed, Cochrane e Scielo. 1157 artigos foram analisados, dos quais 92 selecionados para leitura completa e apenas 14 incluídos.

Resultados: A remissão clínica de RCUI esteve relacionada a uma média de CF < 87,3 ug/g em nossa revisão. A sensibilidade ficou entre 83% e 88% e a especificidade de 48,5% e 89%. Para remissão endoscópica, uma média de CF < 87,65 ug/g, foi obtida. A sensibilidade variou entre 71% e 89,7%, já a especificidade 60,9% e 93%. Por fim, obtivemos sensibilidade entre 71% e 100% e especificidade de 60,9% e 77% sobre a utilização da CF como indicador de remissão completa histológica, com uma média de CF < 92,93 ug/g.

Conclusão: Em nossa revisão, CF < 100 ug/g demonstrou ser preditora de remissão clínica, endoscópica e histológica. Seu custo em relação à colonoscopia mostrou-se menor em nosso meio, logo, a utilização da CF mostrou-se útil no acompanhamento dos pacientes com RCUI.

Palavras chaves: Calprotectina fecal, Retocolite Ulcerativa, Remissão.

ABSTRACT

Introduction: Fecal calprotectin (FC) is a marker of remission in Ulcerative Colitis (UC) and, as it is not invasive, it is used in follow-up of these patients. However, the FC cut-off value that most correlates with clinical, endoscopic and histological remission, as well as the comparative cost compared to colonoscopy, are not well defined in the literature.

Objective: To review studies that address the cut-off values attributed to FC as a marker of clinical, endoscopic and histological remission of UC, in addition to contrasting the cost of FC with colonoscopy.

Methodology: This is a review of the literature on the relationship between FC as an indication of clinical, endoscopic and histological remission of UC. selected for full reading and only 14 included.

Results: Clinical remission of UC was related to a mean FC < 87.3 ug/g in our review. Sensitivity was between 83%-88% and specificity between 48.5%-89%. For endoscopic remission, a mean FC < 87.65 ug/g was obtained. Sensitivity ranged from 71% to 89.7%, and specificity from 60.9% to 93%. Finally, we obtained sensitivity between 71%-100% and specificity of 60.9% - 77% on the use of FC as an indicator of histological complete remission, with an average of FC < 92.93 ug/g.

Conclusion: In our review, FC < 100 ug/g was shown to be a predictor of clinical, endoscopic and histological remission. Its cost in relation to colonoscopy proved to be lower in our country, so the use of FC proved to be useful in the follow-up of patients with UC.

Keywords: Fecal calprotectin, Ulcerative Colitis, Remission.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CF	Calprotectina Fecal
DC	Doença de Chron
DII	Doença inflamatória intestinal
HSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
HU	Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago
P- Anca	Anticorpo citoplasmático perinucleares anti-neutrófilos
PCR	Proteína C reativa
RCUI	Retocolite Ulcerativa Idiopática
SUS	Sistema Único de Saúde
TGL	Trato Gastrointestinal
USP	Universidade de São Paulo
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Critérios endoscópicos de Mayo.....	3
Figura 2 - Classificação endoscópica conforme classificação de Montreal.....	4
Figura 3 - Acometimento histológico da RCUI	5
Figura 4 - Fluxograma representativo da análise dos estudos.....	10
Figura 5 - Gastos com colonoscopia, entre janeiro e novembro de 2021, em Santa Catarina	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Índice de gravidade da doença conforme escore clínico de Mayo.....	2
Tabela 2 - Índice endoscópico de Mayo	3
Tabela 3 - Classificação de Montreal	4
Tabela 4 - Resultados obtidos dos 14 artigos dispostos	11
Tabela 5 - Custo no HU-UFSC e rede privada na Grande Florianópolis	15

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Calprotectina fecal (CF).....	5
1.2 Custos indiretos e diretos da RCUI.....	6
1.3 Justificativa	7
2. OBJETIVO	8
2.1 Objetivo primário.....	8
2.2 Objetivo secundário	8
3. METODOLOGIA	9
4. RESULTADOS	10
5. DISCUSSÃO	12
5.1 Valor de corte da CF como indicativo de remissão clínica, endoscópica e histológica .	12
5.2 Benefícios econômicos com a inserção da CF no manejo de pacientes com RCUI.....	13
6. CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS	18
ESTUDOS UTILIZADOS PARA NOSSA ANÁLISE DE DADOS	22
NORMAS ADOTADAS	23

1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças idiopáticas, que acometem principalmente o intestino através de um processo inflamatório crônico¹⁵. Dentro desse grupo, a Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) é uma das apresentações mais comuns, cursando com sintomas como: diarreia, hematoquezia, perda de peso, dor abdominal, assim como outros sintomas¹⁵.

Os estudos realizados até o momento não definiram de forma pontual a etiologia da RCUI¹⁵. Algumas hipóteses atuais sugerem que indivíduos predispostos a desenvolver RCUI, ao serem expostos a determinados antígenos, realizam reações imunológicas de forma errônea para conter partículas ou microrganismos, o que leva a um padrão inflamatório crônico⁹.

A América do Norte e o norte da Europa possuem as maiores taxas de incidência e prevalência de RCUI³. Conforme estudo realizado entre 1990 e 2016, a prevalência nesses locais variou entre 286 e 505 por 100.000 pessoas, enquanto a incidência manteve-se estagnada nesses locais, variando entre 23 e 57 por 100.000 habitantes ao ano³.

No Brasil, os estudos epidemiológicos sobre a incidência e prevalência ainda são escassos e restritos a algumas regiões ou centros hospitalares, o que torna esses dois parâmetros desconhecidos para uma população total⁶. Ao analisar grandes centros, como São Paulo, a incidência de RCUI é baixa, variando entre 3,8 e 6,7 para 100.000 habitantes ao ano^{1, 4}. Contudo, a partir da década de 1990, vem ocorrendo um aumento desse número⁵. Já a prevalência variou entre 4,7 e 28,3 para 100.000 habitantes^{3, 4}.

Por ser uma doença crônica e incurável até o momento, busca-se na prática médica levar o paciente portador de RCUI a uma melhor qualidade de vida, com diminuição dos sintomas da doença em si. Para isso, metas a serem atingidas como remissão clínica, endoscópica e até mesmo histológica podem ajudar a manter o estado desse paciente mais estável.

Para estipular a remissão clínica, um artifício criado foi o Escore de Mayo, com variáveis que consideram o número de evacuações, presença de sangue nas fezes, avaliação global do médico em relação ao paciente e alterações endoscópicas. Com essas informações, pode-se inferir se a doença está em atividade ou em remissão.

Tabela 1 - Índice de gravidade da doença conforme escore clínico de Mayo.

Escore	N. de evacuações	Sangramento retal	Achados endoscópicos	Avaliação global
0	Número habitual	Ausência	Ausência de doença ou doenças inativa (cicatriz)	Normal
1	1 a 2 vezes além do habitual	Laivos de sangue menos da metade das evacuações	Doença leve (eritema, \ do padrão vascular, leve friabilidade)	Doença leve
2	3 a 4 vezes além do habitual	Sangue vivo na maioria das evacuações	Doença moderada (eritema evidente, perda do padrão vascular, erosões)	Doença moderada
3	5 ou mais vezes além do habitual	Evacuação apenas com sangue	Doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações)	Doença grave

Escore (pontos)	Gravidade da doença
0 a 2	Normal ou remissão
3 a 5	Atividade leve
6 a 10	Atividade moderada
11 a 12	Atividade grave

Fonte: Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. N Engl J MED 1987; 317(26):1625-9.

Como auxílio ao exame clínico e anamnese, principalmente em casos indeterminados de atividade, exames laboratoriais podem ser utilizados como forma não invasiva e informativa sobre a atividade ou não da RCUI²¹.

A velocidade de hemossedimentação (VHS), por exemplo, é um exame complementar para investigação e manejo de pacientes com RCUI. Em processos inflamatórios, citocinas e interleucinas estimulam os hepatócitos a produzir proteínas de fase aguda, como o fibrinogênio.

Diferentemente da proteína C reativa (PCR), o VHS possui uma boa sensibilidade, ou seja, não deixará de informar a possibilidade de um processo inflamatório atuante²¹. Contudo, possui uma baixa especificidade, devendo-se afastar outras causas que possam levar ao aumento do mesmo²¹.

O PCR é uma proteína sintetizada pelo fígado, sob estímulo de citocinas produzidas pelos macrófagos circulantes¹⁵. Esse fenômeno acontece quando um estado inflamatório é instaurado em nosso corpo, seja ele advindo de uma infecção, morte celular, lesão ou doenças autoimunes^{9,15}.

Na RCUI, devido ao processo inflamatório crônico, a PCR possui uma ótima especificidade para detectar a doença ativa endoscópica em níveis > 5mg/l²⁰. Todavia, a

sensibilidade é baixa, ou seja, resultados normais não excluem a remissão ou presença da doença, sendo necessário outros exames para avaliação do quadro²⁰.

Apesar dos exames laboratoriais fornecerem uma gama de dados importantes, ainda sim a colonoscopia é o exame padrão ouro no seguimento de pacientes com RCUI^{15,21}. Através dela, pode-se obter imagens de todo o trato colônico até a válvula íleo-cecal, colher fragmentos de tecido para análise e realizar pequenos procedimentos durante esse trajeto¹⁵.

Os achados endoscópicos ajudam a constituir duas classificações importantes: o Índice de Mayo e a classificação de Montreal. Através desses dois sistemas de avaliação podemos categorizar o paciente quanto à extensão e gravidade da RCUI³⁵. Através da colonoscopia podemos obter as seguintes conclusões conforme o índice de Mayo:

Tabela 2 - Índice endoscópico de Mayo

Escore	Índice endoscópico de Mayo
0	Ausência de doença ou doença inativa
1	Doença leve (enanema, diminuição do padrão vascular, leve friabilidade)
2	Doença moderada (enanema evidente, perda do padrão vascular, friabilidade, erosões)
3	Doença grave (Sangramento espontâneo, ulcerações)

Figura 1 - Critérios endoscópicos de Mayo

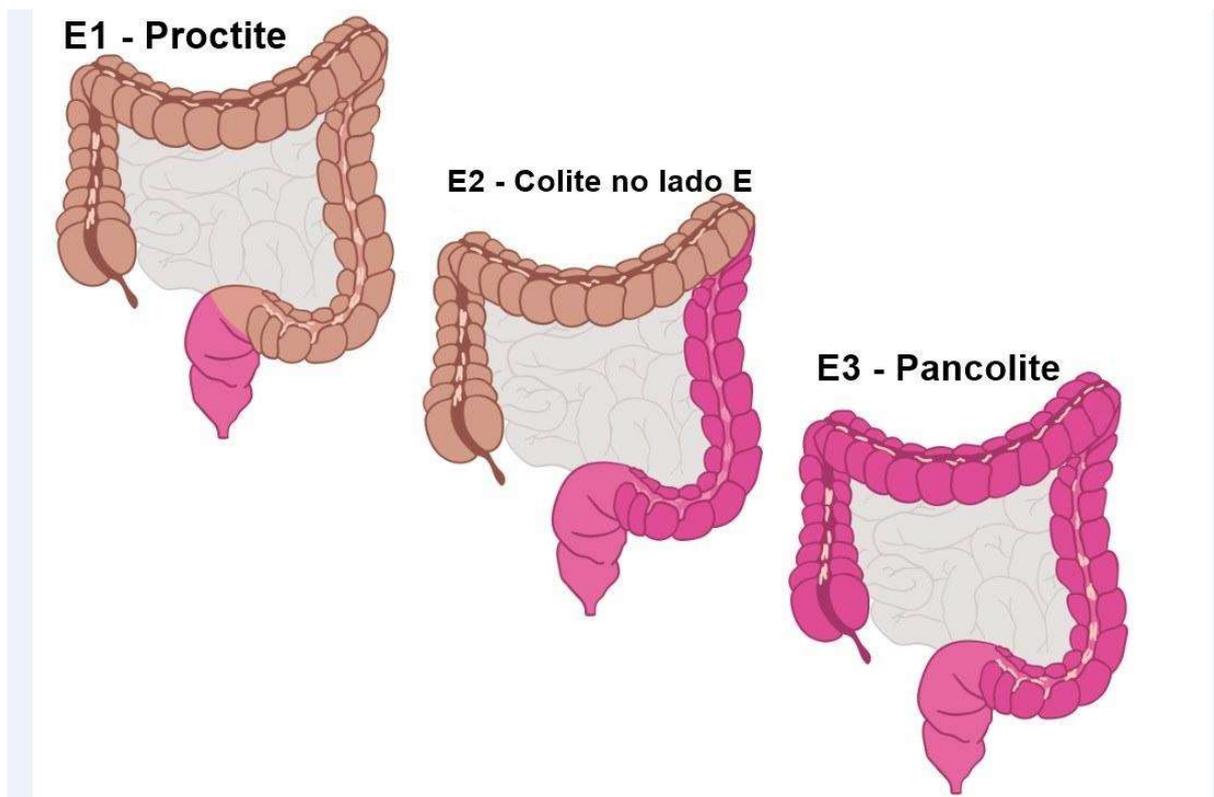


Fonte: STIDHAM, R. W. et al. Performance of a deep learning model vs human reviewers in grading endoscopic disease severity of patients with ulcerative colitis. JAMA network open, v. 2, n. 5, p. e193963, 2019.

Já pela Classificação de Montreal, conforme a avaliação endoscópica, obtemos as conclusões a seguir:

Tabela 3 - Classificação de Montreal

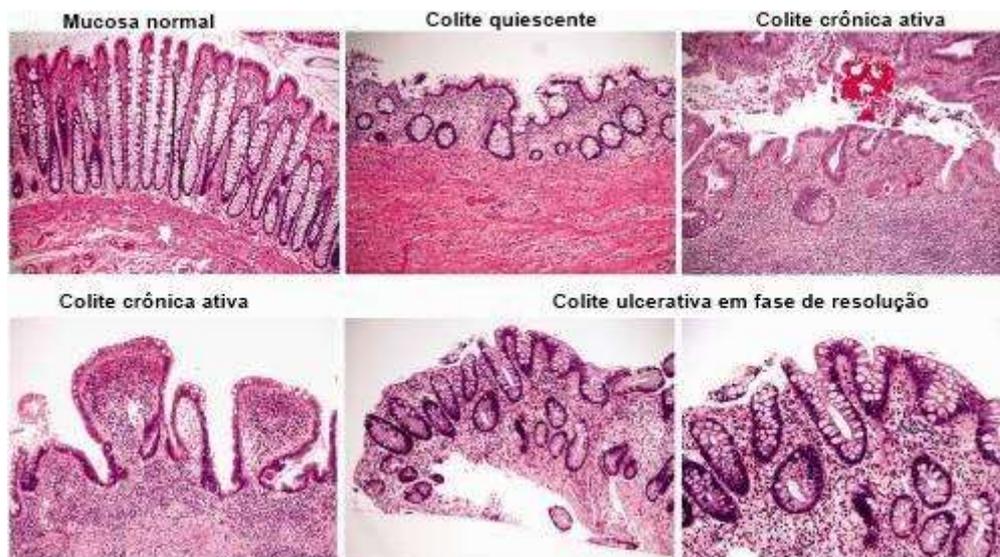
Extensão da doença	Anatomia do cólon
E1- Proctite Ulcerativa	Envolvimento limitado ao reto
E2- Colite Ulcerativa E (colite distal)	Envolvimento limitado até a flexura esplênica
E3- Colite Ulcerativa extensa (pancolite)	Envolvimento proximal a flexura esplênica

Figura 2 - Classificação endoscópica conforme classificação de Montreal

Fonte: Adaptado de Greer, J.B, MD, MPH. Regueiro, M.D, MD. Pathophysiology and Diagnosis of Ulcerative Colitis and Crohn Disease, SAM.

A associação do exame endoscópico com histológico é fundamental, mesmo em pacientes sem doença ativa endoscópica, já que há pacientes com mucosa íntegra e sem alterações visíveis que possuem a RCUI em atividade²². Nesse caso, biópsias seriadas colônicas até a válvula íleo-cecal devem ser empregadas para obter uma melhor sensibilidade e especificidade do diagnóstico e avaliação de remissão de RCUI^{21,22}.

Figura 3 - Acometimento histológico da RCUI



Fonte: DEROCHE, T. C.; XIAO, S.-Y.; LIU, X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology Report*, v. 2, n. 3, p. 178–192, 2014.

Os riscos de complicações pós-colonosopia como sangramento, perfuração intestinal ou morte são baixos²⁵. Não obstante, ainda são maiores ao comparar-se com exames laboratoriais devido ao seu caráter invasivo²⁵.

1.1 Calprotectina fecal (CF)

A CF é uma proteína presente prioritariamente no citoplasma do neutrófilo, ligada ao Cálcio e zinco, com funções antibacterianas, antifúngicas e indutora de apoptose^{9, 20, 21}. Em quadros infecciosos ou inflamatórios, que rompem a barreira da mucosa intestinal, as citocinas são liberadas e estimulam a produção e recrutamento de neutrófilos para a região acometida^{9, 20, 21}. O aumento dessas células corrobora, conseqüentemente, para um aumento da CF. Logo, a CF é um biomarcador inflamatório estritamente do TGI, com uma maior sensibilidade e especificidade que outros marcadores inflamatórios, como o PCR e VHS^{20,21}.

A CF é determinada pela técnica do ELISA, através de uma análise mono e policlonais⁴⁸. Testes rápidos também foram desenvolvidos ao longo dos anos, facilitando a prática médica e com desempenho praticamente semelhante ao teste Elisa tradicional⁵⁰.

Na RCUI, devido ao estímulo inflamatório crônico sob a mucosa colônica, neutrófilos são recrutados em conjunto com outras células de defesa, o que promove maior aumento da CF^{9, 20, 21}. Por não ser um exame invasivo e com um custo menor que a colonoscopia, a CF vem sendo utilizada como um biomarcador importante no acompanhamento e predição de remissão clínica, endoscópica e possivelmente histológica em pacientes com RCUI^{20,21}.

Contudo, ainda há dificuldade em dimensionar os valores exatos de CF relacionados a atividade inflamatória e remissão da doença em si, diferentemente dos distúrbios funcionais do TGI, onde a CF normalmente estará dentro dos limites normais, abaixo de 50 mg/dl^{20,21}. Atualmente, os valores propostos pelos kits de CF na grande maioria são: CF > 50 ug/g e <150 ug/g demonstram-se indeterminados para atividade inflamatória⁵¹ e, alguns estudos, trazem que CF > 250 ug/g, observa-se atividade inflamatória presente⁴⁹.

No Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), os valores de referência dispostos são: CF < 50 ug/g (normal), CF > 50 ug/g e < 200 indeterminado e CF > 200 positivo para atividade inflamatória.

Devido esse valor indeterminado possuir uma faixa abrangente e o cut-off valores variáveis, estudos recentes vêm tentando trazer um valor de CF associado a remissão clínica, endoscópica e histológica mais precisos, com o intuito de facilitar o manejo desses pacientes na prática clínica, evitar exposição e gastos desnecessários com exames invasivos²¹.

1.2 Custos indiretos e diretos da RCUI

Por ser uma doença crônica, com riscos de complicações e incapacitante para atividades laborais, a RCUI provoca uma série de custos à economia de um país, sejam eles diretos ou não.

Os custos indiretos correspondem-se às consequências provocadas pela doença, como dor crônica, fadiga e assim por diante, que atrapalham a rotina de trabalho dos afetados^{30,32}. Muitos desses pacientes acabam se afastando do trabalho, seja por um curto espaço de tempo até mesmo aposentadorias^{30,32}. Alguns estudos, realizados entre 2015 e 2016, estimaram que a perda de produtividade provoca gastos que variam entre 926,49 e 9622,15 dólares ao ano por paciente inativo economicamente devido à doença^{28,29}.

A RCUI devido a sua cronicidade requer injeções financeiras maiores sobre o sistema de saúde, o que torna os gastos diretos serem maiores que os indiretos³¹. Dá-se isso ao seguimento do paciente ao longo da vida, desde o exame diagnóstico, acompanhamento, controle de recidivas e manutenção do estado de remissão²¹. Exames de imagem, como colonoscopia, laboratoriais, medicamentos, internações, cirurgias, entre outros, compõem essa parcela de custo³¹. Segundo um estudo, estimam-se que os custos diretos em 2008, nos EUA e Europa, variaram entre 3,4 e 8,6 bilhões de dólares e 5,4 e 12,6 bilhões de Euros, respectivamente³¹.

Já as internações hospitalares devido a DII também causam um dispêndio financeiro pontual para a economia. Um estudo observacional realizado entre 2009 e 2019, através da

coleta de dados, evidenciou 46.546 internações por DII no Brasil¹⁹. Desse número, 37.244 foram de caráter de urgência, com a faixa etária predominante entre 30 e 39 anos¹⁹.

Os custos com complicações pós-operatório também é outro importante fator contribuinte para o aumento dos custos relacionados indiretamente com a doença. Conforme uma análise de dados, de 1995 e 2014, evidenciou-se que cada paciente acometido por complicações pós-operatórias por RCUI gerava um custo entre 18.650 e 34.714 dólares³³.

1.3 Justificativa

A RCUI é uma doença crônica que requer acompanhamento. Contudo, os gastos com a colonoscopia de seguimento, para avaliação de atividade inflamatória, assim como o seu caráter invasivo, levaram a pesquisa de outros métodos com um dispêndio econômico menor, de caráter não invasivo e que permitisse a triagem de pacientes que deveriam ou não serem expostos a este exame de forma pontual.

Na literatura, a CF é um potencial biomarcador específico de atividade inflamatória, principalmente a nível colônico, o que poderia ser de grande ajuda no acompanhamento de pacientes com RCUI a custo muito menor que o exame colonoscópico. Porém seus valores de corte indicativos de remissão clínico, endoscópico e histológico para RCUI ainda é discutível na literatura.

Devido a esses dois impasses, nosso estudo trouxe um levantamento dos artigos mais recentes da literatura quanto aos valores de cortes de CF indicativos de remissão clínica, endoscópica e histológica assim como levar à tona os custos calprotectina versus colonoscopias de seguimento.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo primário

Revisar a literatura no período de 2015 a 2021 quanto ao papel da CF na avaliação da remissão clínica, endoscópica e histológica na RCUI e seus respectivos valores de cut-off.

2.2 Objetivo secundário

Revisar a literatura quanto aos gastos com a RCUI, principalmente a nível de seguimento e fazer uma análise local dos custos relacionados à dosagem de CF e do exame colonoscópico.

3. METODOLOGIA

A metodologia empregada para a realização deste trabalho foi uma revisão narrativa e bibliográfica da literatura, de caráter descritivo. O estudo descritivo tem como base a análise e escrita sobre um determinado tema, com base em outros trabalhos elaborados na literatura de cunho semelhante.

A plataforma de buscas utilizada para esse trabalho esteve restrita ao PubMed, Scielo e Cochrane. Alguns dados foram coletados através de outros domínios importantes, como o do Ministério da Saúde e o Datasus.

Para pesquisa, termos como: “fecal calprotectin and ulcerative” e “fecal calprotectin and remission” foram empregados. Através dessa pesquisa, buscou-se artigos, revisões, estudos descritivos, do tipo coorte, análise de prontuários, entre 2015 e 2021, cujo tema estivesse relacionado a associação da dosagem de CF em pacientes com RCUI e o estado de remissão da doença nestes.

Os critérios de exclusão foram: pacientes menores de 18 anos com doença ativa ou em remissão de DII, pacientes com doença de Crohn ou outras afecções gastrointestinais que não sejam a RCUI, relatos de casos e artigos com conflitos de interesses presentes na pesquisa. Revistas e autores importantes sobre o tema foram incluídos e a pesquisa, nas plataformas, foi entre agosto e outubro de 2021.

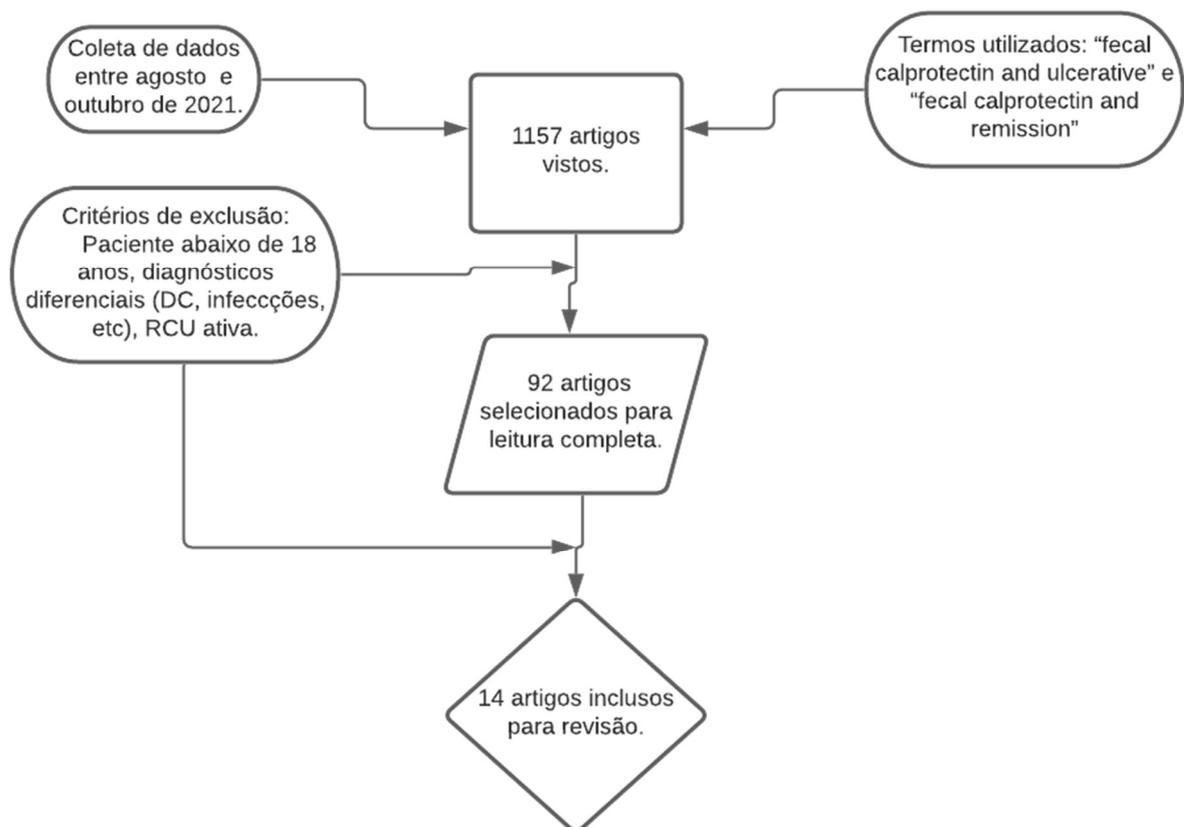
A coleta de dados baseia-se na confiabilidade dos estudos já existentes, onde acredita-se que tal estudo passou por avaliações criteriosas antes de sua publicação, o que dá liberdade ao novo pesquisador de apenas coletar e analisar as informações já dispostas.

Todos os trabalhos foram analisados e incluídos caso respeitasse os critérios de inclusão e exclusão proposto, independentemente do idioma de apresentação.

4. RESULTADOS

Neste presente estudo, 1.157 artigos foram vistos, dos quais 92 foram selecionados para leitura completa e apenas 14 foram incluídos. O método laboratorial ELISA foi empregado majoritariamente para dosagem de CF nos estudos selecionados. Dentro desses artigos dispostos em nossa revisão, um total de 1392 pacientes foram contabilizados. Contudo, a amostra é ainda maior, porém não conseguimos ter acesso ao número bruto de pacientes devido a dificuldades de acesso.

Figura 4 - Fluxograma representativo da análise dos estudos



Em nosso estudo, seis artigos trouxeram dados de CF relacionados à remissão clínica, num total de 622 pacientes. Segundo eles, esse desfecho esteve relacionado a uma CF < 50-100, com uma média geral de CF < 87,3 ug/g.

A sensibilidade ficou entre 83% e 88% e a especificidade de 48,5% e 89%. Dentro desse conjunto de artigos, a maior sensibilidade adquirida foi a de 88%, em um estudo que trouxe a

CF < 100 ug/g⁴⁴, enquanto a maior especificidade foi a de 89%, onde a CF estava abaixo de 100 ug/g⁴⁵.

Todos os trabalhos selecionados para essa revisão trouxeram dados comparativos entre CF e remissão endoscópica da RCU, onde 852 pacientes encontravam-se nesse desfecho. Segundo nosso estudo, CF < 50-187 ug/g, com uma média de CF < 87,65 ug/g, esteve ligada a esse desfecho.

A sensibilidade variou entre 71% e 89,7%, já a especificidade 60,9% a 93%. Dentro desse conjunto de artigos, a maior sensibilidade e especificidade adquirida concentrou-se em um único estudo. Segundo ele, uma CF < 58 ug/g apresentou uma sensibilidade de 89,7%, e especificidade de 93% como preditora de remissão endoscópica⁴⁵.

Com relação a remissão histológica, oito artigos dentre os quatorze selecionados trouxeram esse tema ao relacioná-lo com valores de CF de corte, num total de 571 pacientes. Através da coleta desses dados, uma CF < 60-107 ug/g, com uma média geral de CF < 92,93 ug/g, esteve relacionada à remissão histológica completa.

A sensibilidade variou entre 71% e 100%. Já a especificidade ficou entre 60,9% e 77%. Dentro desse conjunto de artigos, a maior sensibilidade e especificidade adquirida concentrou-se em um único estudo. Segundo ele, uma CF < 100 ug/g apresentou uma sensibilidade de 100%, e especificidade de 77% como preditora de remissão histológica⁴⁴.

Tabela 4 - Resultados obtidos dos 14 artigos dispostos

	Remissão Clínica	Remissão endoscópica completa	Remissão histológica completa
Nº total de pacientes	622 pacientes	852 pacientes	571 pacientes
CF min/máx. obtida	CF < 50 - 100 ug/g	CF < 50 - 187 ug/g	CF < 60 - 107 ug/g
CF média	CF < 87,3 ug/g	CF < 87,65 ug/g	CF < 92,93 ug/g
Sensibilidade Δ	83% - 88%	71% - 89,7%	71% - 100%
Especificidade Δ	48,5% - 89%	60,9% - 93%	60,9% - 77%

5. DISCUSSÃO

5.1 Valor de corte da CF como indicativo de remissão clínica, endoscópica e histológica

Em nosso estudo obtivemos valores médios diversos de CF preditivos de remissão clínica, endoscópica e histológica da RCUI (CF < 87,3, CF < 87,65 e CF < 92,93, respectivamente).

ZITTAN et al, através do estudo tipo coorte realizado com uma amostra de 35 pacientes em acompanhamento para RCUI, obteve uma sensibilidade de 88% para CF < 100 ug/g como indicativo de remissão clínica da doença⁴⁴.

Além de obter a melhor sensibilidade indicativa de remissão clínica em nossa revisão, a coorte de ZITTAN et al apresentou a melhor sensibilidade e especificidade como indicativo de remissão histológica, 100% e 77%, respectivamente. Apenas 5 pacientes apresentavam-se em remissão histológica sendo que estes apresentavam CF média abaixo de 100 ug/g⁴⁴.

Já HASSAN et al, acompanhou por 90 dias um grupo de 44 pessoas com diagnóstico de RCUI em tratamento. Segundo ele, 24 pacientes estavam em remissão clínica completa, com uma CF < 100 ug/g, obtendo uma especificidade de 89%⁴⁵.

Nesse mesmo estudo, após o período de 90 dias, a CF foi coletada e alguns dias depois a colonoscopia foi realizada⁴⁵. Pelos achados endoscópicos, 29 dos 44 pacientes apresentaram remissão endoscópica completa às custas de uma CF < 58 ug/g, obtendo a maior sensibilidade e especificidade de nosso estudo, 89,7% e 93%, respectivamente⁴⁵. Importante destacar que a remissão endoscópica está associada a uma remissão clínica sustentada, com menores taxas de recidivas e consequências relacionadas à RCUI⁴⁵.

O acompanhamento ambulatorial por meio do uso da CF pode nos fornecer dados indicativos sobre recidivas da RCUI a nível endoscópico em pacientes em remissão clínica da doença. Por meio dos níveis alterados da CF, pode-se solicitar a colonoscopia de maneira precisa e oportuna, evitando complicações futuras advindas de uma doença endoscópica ativa frente à uma clínica silenciosa.

HART et al, através de uma grande coorte contendo 185 pacientes em remissão clínica de RCUI, sugeriu que uma CF > 170 ug/g estaria associada a doença endoscópica ativa e que, CF > 135 ug/g, correlacionou-se com doença histológica ativa⁴⁷. Valores abaixo desses dois parâmetros eram preditivos de remissão endoscópica e histológica⁴⁷.

Em outro grande estudo contido em nossa revisão, com uma amostra de 373 pacientes, observou-se que uma CF < 75-100 ug/g estava relacionada à remissão histológica⁵². Contudo, a inatividade de doença histológica na RCUI é um tema divergente na literatura²¹. Enquanto alguns estudos associam a remissão histológica a um menor índice de recidivas e complicações, como a colectomia, além da redução do risco de câncer de cólon²⁷; outros destacam que, apesar desses pontos positivos, poucos são os pacientes beneficiados²¹. Além disso, alguns estudos indicam que os riscos e custos para atingir essa meta tornam-se maiores que os pontos favoráveis²¹.

Em nossa revisão, ao reunir todos os artigos, a média obtida de CF indicativa de remissão clínica, endoscópica e histológica condiz com os valores de corte de CF dos estudos com melhor sensibilidade e especificidade incluídos em nossa revisão relacionados a esses três desfechos, o que indiretamente reforça esses parâmetros obtidos quanto ao nosso estudo.

Além desse ponto forte, trouxemos o máximo de dados recentes relacionando o uso da CF indicativo para os três tipos de remissão da RCUI. Apesar de tais dados na literatura ainda serem escassos, vêm crescendo na última década e acreditamos que nosso estudo abrangeu uma série importante de estudos relacionado ao uso da CF como indicativo para RCUI.

Destaca-se também, em nosso estudo, seu caráter pioneiro na literatura brasileira, haja vista que não encontramos artigos ou estudos relacionando o uso da CF como indicativo de remissão clínica, endoscópica e histológica na RCUI em bibliotecas ou plataformas de busca do nosso país. Esse fator é fundamental, haja vista que o uso da CF, no Brasil, ainda é restrito ao setor privado em detrimento ao público e a presença da nossa revisão poderia fomentar novos estudos relacionados ao tema em hospitais ou serviços de saúde em nosso país relacionados a esse tema.

A CF obteve valores diversos como indicativo de remissão clínica, endoscópica e histológica em nosso estudo. Isso corrobora com análises de outros artigos, que obtiveram o mesmo ponto limitante.

Outra dificuldade encontrada ao longo deste trabalho foi o tamanho amostral reduzido, o que dificulta determinar com maior solidez um ponto de corte correlacionando a CF com a remissão clínica, endoscópica e histológica da RCUI. Logo, necessita-se de maiores amostras e estudos sobre o tema para definir um valor de corte com maior precisão.

5.2 Benefícios econômicos com a inserção da CF no manejo de pacientes com RCUI

A utilização da CF, em outros países, demonstrou ser um bom exame de triagem antes do pedido de colonoscopias, tanto para diagnóstico como indicativo de remissão de RCUI.

Mindemark e Larsson, por exemplo, compararam o efeito econômico da utilização da CF antes do pedido de colonoscopia em comparação com encaminhamento imediato para ela sem a realização desse biomarcador para o diagnóstico de DII³⁵. Dois pontos de cortes para CF foram usados, 50 e 100 ug/g, em uma amostra de 3369 pessoas. Cada teste de CF custava 24,57 libras, já a colonoscopia 576,20 libras.

A conclusão deste estudo indicou que, o limite de CF em 50 e 100 ug/g, como valores de exclusão de doença orgânica, correspondiam a 50% e 68% de colonoscopias que poderiam ser evitadas, respectivamente, já que não apresentavam alterações³⁵. Isso promoveu uma diminuição de custos para o serviço de saúde local, além de evitar a submissão do paciente a exames invasivos desnecessários.

Para seguimento de pacientes com diagnóstico firmado, Motaganahalli e Beswick realizaram uma coorte comparando os gastos antes e depois da inserção da CF e como ela poderia diminuir os pedidos de colonoscopias para o acompanhamento de DII³⁴.

A conclusão deste estudo indicou que, antes da CF, cada colonoscopia custava 1.887,34 dólares por paciente ao ano³⁴. Já com a inserção da CF, devido a sua triagem inicial com indicativos de normalidade ou não, os custos com a colonoscopia caíram para 968,60 dólares por paciente ao ano³⁴.

Ainda nesse estudo, verificou-se que 73,6% pacientes não foram encaminhados para colonoscopia dentro de 6 meses após checagem dos níveis de CF normais³⁴. Ao final do estudo, 60,6% pacientes não precisavam de colonoscopias após parâmetros normais de CF dentro de uma mediana de 1,8 anos³⁴.

A utilização da CF, no Brasil, ainda é mais acessível ao setor privado de saúde devido a pouca disponibilidade desse exame entre os fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No HU-UFSC, a realização de cada CF leva a um gasto de 94,50 reais por paciente, atualmente (2022). Entretanto, em laboratórios privados da grande Florianópolis, após pesquisa externa no mesmo período, o custo atual variou acima de 200 reais.

Já o exame colonoscópio apresentou gastos que variaram entre 800 e 1.365 reais em setores privados presentes na Grande Florianópolis. No HU-UFSC, cada colonoscopia correspondeu a um valor de 112,66 reais. Entretanto, nesse cálculo apresenta-se apenas o valor da licitação, sem estar presente na incorporação desse custo a mão de obra médica e da enfermagem, procedimentos e biópsias realizados, anestésicos e custo de sala/hora.

Tabela 5 - Custo no HU-UFSC e rede privada na Grande Florianópolis

Valor	Unitário	100 pedidos
CF HU-UFSC	94,50 reais	9.450 reais
Colonoscopias HU-UFSC	112,66 reais**	11,266 reais**
CF privado*	200,00 reais	20.000,00 reais
Colonoscopias privado*	800,00-1365,00 reais	80.000,00-136.500,00 reais

* Valores obtidos após pesquisa externa em laboratórios e clínicas da Grande Florianópolis.

** Esse valor não abrange o custo com profissional médico, enfermagem, anestesista, sala/h, biópsias efetuadas ou procedimentos realizados.

Logo, os custos acima, por analogia indireta, vão ao encontro da perspectiva abordada por Motaganahalli e Beswick, de que a implementação da CF poderia ser de grande ajuda como método de triagem e manejo de pacientes com RCUI, haja vista que seu dispêndio é menor em relação a colonoscopia³⁴.

Em Santa Catarina como um todo, segundo dados fornecidos pelo Datasus, entre janeiro e novembro de 2021, 20.332 colonoscopias foram aprovadas para realização a um gasto total de 2.315.532,76 reais.

Figura 5 - Gastos com colonoscopia, entre janeiro e novembro de 2021, em Santa Catarina

Procedimento	Qtd. aprovada	Valor aprovado
TOTAL	20.322	2.315.532,76
0209010029 COLONOSCOPIA (COLOSCOPIA)	20.322	2.315.532,76

Fonte: Ministério da Saúde- Sistema de informações ambulatoriais do SUS (SIA/SUS)

Não foi disposto nestes dados a indicação clínica e o diagnóstico estabelecido após o exame. Contudo, dois estudos dispostos, um pela Universidade de São Paulo (USP) e outro pelo Serviço de Proctologia do HSE Ministério da Saúde RJ, com uma amostra de 2567 e 730 colonoscopias, respectivamente, encontraram porcentagens similares de normalidade de colonoscopia em suas amostras (42,42% e 41,7%, respectivamente)^{23, 24}. Cada exame era aprovado para realização com base em dados clínicos de alarme, como hematoquezia, anemia, perda de peso, alteração de hábito intestinal, suspeita de DII^{23, 24}. Dos resultados alterados, dessas duas análises da USP e pelo HSE, apenas 11,88% e 9,22%, respectivamente, estavam ligados a DII^{23, 24}. Desses 9,22%, 6,92% foram diagnosticados com RCUI²³.

Portanto, nota-se uma expressiva porcentagem de colonoscopias realizadas com parâmetros dentro da normalidade, o que reforça a importância dos biomarcadores frente a qualquer solicitação endoscópica prematura.

Associando este estudo proposto acima com as ideias de Mindemark e Larsson a implementação da CF poderia ser de grande ajuda como método de triagem, haja vista que seu dispêndio é menor em relação a colonoscopia³⁴. Por meio da CF, os custos do sistema diminuiriam através da seleção de pacientes que realmente precisem da investigação endoscópica, por exemplo.

Por analogia indireta dos estudos abordados e pesquisas externas realizadas acima, a inserção da CF na rede pública seria de grande auxílio para o acompanhamento de pacientes com RCUI em remissão, haja vista a melhor efetividade da mesma em relação a outros biomarcadores de inflamação a um custo menor que a colonoscopia.

Somado a isso, a utilização da CF evitaria a solicitação de colonoscopias desnecessárias para DII e complicações advindas dessa abordagem, assim como auxiliaria indiretamente em menores taxas de internação hospitalar devido a um acompanhamento mais fácil e dinâmico, com intervenções mais precoces e pontuais, diminuindo com isso os gastos do SUS.

6. CONCLUSÃO

A CF apresentou-se durante essa revisão como um potencial biomarcador de remissão clínica, endoscópica e histológica em pacientes com RCUI.

Em nossa revisão, estima-se que uma CF < 100 ug/g seja um bom indicativo de remissão clínica e endoscópica da doença, o que compactua com a maioria dos trabalhos até então redigidos sobre o assunto.

Além disso, alguns estudos demonstraram que o uso da CF, em pacientes em acompanhamento por RCUI, trouxe menor custo ao sistema. Destaca-se isso a uma menor solicitação de colonoscopias de seguimento frente a dosagem de CF considerada normal.

Por analogia indireta e pelo custo da CF no setor privado em comparação com a colonoscopia, acreditamos que os gastos no Brasil com a implementação da CF, para acompanhamento desses pacientes, diminuiriam.

REFERÊNCIAS

1. Qayed E, Srinivasan S, Shahnava N. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 2017.
2. LOFTUS, E. V., Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. **Gastroenterology**, v. 126, n. 6, p. 1504–1517, 2004.
3. NG, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **Lancet**, v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, 2017.
4. VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. DE C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 46, n. 1, p. 20–25, 2009.
5. DA SILVA, B. C. et al. The demographic and clinical characteristics of ulcerative colitis in a northeast Brazilian population. **BioMed research international**, v. 2015, p. 359130, 2015.
6. PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 4, p. 1197–1206, 2015.
7. BETTERIDGE, J. D. et al. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U.s. military health care population. **Inflammatory bowel diseases**, v. 19, n. 7, p. 1421–1427, 2013.
8. da Silva BC, AC L, R R, GO S. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014;20(28):9458–67.
9. ORDÁS, I. et al. Ulcerative colitis. **Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1606–1619, 2012.
10. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:993–1002.
11. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM **Fatores de risco ambientais em doenças inflamatórias intestinais. Investigando a hipótese da higiene: um estudo caso-controle espanhol.** *Scand J Gastroenterol.* 2010; **45** : 1464-1471
12. PONDER, A.; LONG, M. D. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. **Clinical epidemiology**, v. 5, p. 237–247, 2013
13. SOON, I. S. et al. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. **BMC gastroenterology**, v. 12, n. 1, p. 51, 2012.
14. BURISCH, J. et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. **Gut**, v. 63, n. 4, p. 588–597, 2014
15. GOLDMAN, L. & AUSIELLO, D. — Cecil: tratado de Medicina Interna. 23. ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.
16. FILHO, G.B. — Bogliolo patologia. 8. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011. p. 750-3.
17. LAMB, C. A. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 68, n. Suppl 3, p. s1–s106, 2019.

18. DIGNASS, A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. **Journal of Crohn's & colitis**, v. 6, n. 10, p. 965–990, 2012.
19. BRITO, R. C. V. D. E. et al. Doenças inflamatórias intestinais no Brasil: perfil das internações, entre os anos de 2009 a 2019. **Revista Educação em Saúde**, v. 8, n. 1, p. 127–135, 2020.
20. MAASER, C. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. **Journal of Crohn's & colitis**, v. 13, n. 2, p. 144–164, 2019.
21. TURNER, D. et al. STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. **Gastroenterology**, v. 160, n. 5, p. 1570–1583, 2021.
22. KAGUEYAMA, F. M. N. et al. Importance of biopsies and histological evaluation in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopies. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva [Brazilian archives of digestive surgery]**, v. 27, n. 3, p. 184–187, 2014.
23. COLONOSCOPIA : ANÁLISE CRÍTICA DE SUA INDICAÇÃO. Disponível em: <https://www.sbcop.org.br/revista/nbr232/P77_81.htm>. Acesso em: 18 nov. 2021.
24. NAHAS, S. C. et al. Colonoscopia como método diagnóstico e terapêutico das moléstias do intestino grosso: análise de 2.567 exames. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 42, n. 2, p. 77–82, 2005
25. REUMKENS, A. et al. Post-colonoscopy complications: A systematic review, time trends, and meta-analysis of population-based studies. **The American journal of gastroenterology**, v. 111, n. 8, p. 1092–1101, 2016.
26. WANG, Y. R. et al. Use of surveillance colonoscopy in medicare patients with inflammatory bowel disease prior to colorectal cancer diagnosis. **Digestion**, v. 90, n. 1, p. 58–62, 2014.
27. MAK, W. Y. et al. Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis. **Digestive diseases and sciences**, v. 63, n. 5, p. 1294–1301, 2018.
28. KAWALEC, P. Indirect costs of inflammatory bowel diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis. A systematic review. **Archives of medical science: AMS**, v. 12, n. 2, p. 295–302, 2016
29. KAWALEC, P.; MALINOWSKI, K. P. Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research**, v. 15, n. 2, p. 253–266, 2015.
30. BÜSCH, K. et al. Sick leave and disability pension in inflammatory bowel disease: a systematic review. **Journal of Crohn's & colitis**, v. 8, n. 11, p. 1362–1377, 2014.
31. COHEN, R. D. et al. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries: SYSTEMATIC REVIEW: COSTS OF ULCERATIVE COLITIS. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 31, n. 7, p. 693–707, 2010.
32. CONSTANTIN, J. et al. Indirect costs associated with ulcerative colitis: a systematic literature review of real-world data. **BMC gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 179, 2019.
33. LINDSAY, J. O. et al. Systematic review: the financial burden of surgical complications in patients with ulcerative colitis. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 41, n. 11, p. 1066–1078, 2015.
34. MOTAGANAHALLI, S. et al. Faecal calprotectin delivers on convenience, cost reduction and clinical decision-making in inflammatory bowel disease: a real-world cohort study: Faecal calprotectin in IBD. **Internal medicine journal**, v. 49, n. 1, p. 94–100, 2019.

35. MINDEMARK, M.; LARSSON, A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. **Clinical biochemistry**, v. 45, n. 7–8, p. 552–555, 2012.
36. WAUGH, N. et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. **Health technology assessment (Winchester, England)**, v. 17, n. 55, p. xv–xix, 1–211, 2013.
37. LOBATÓN, T. et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A new index for the assessment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 9, n. 10, p. 846–852, 2015.
38. NISHIKAWA, A. et al. Active and passive smoking and risk of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2021.
39. PEDERSEN, K. M. et al. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease in smokers lacks causal evidence. *European journal of epidemiology*, 2021.
40. ORHOLM, M. et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*, v. 324, n. 2, p. 84–88, 1991.
41. BERNSTEIN, C. N. et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *The American journal of gastroenterology*, v. 101, n. 5, p. 993–1002, 2006.
42. PIOVANI, D. et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*, v. 157, n. 3, p. 647- 659.e4, 2019.
43. DEROCHE, T. C.; XIAO, S.-Y.; LIU, X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterology report*, v. 2, n. 3, p. 178–192, 2014.
44. ZITTAN, E. et al. Low fecal calprotectin correlates with histological remission and mucosal healing in ulcerative colitis and colonic Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, v. 22, n. 3, p. 623–630, 2016.
45. HASSAN, E. A. et al. Noninvasive biomarkers as surrogate predictors of clinical and endoscopic remission after infliximab induction in patients with refractory ulcerative colitis. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, v. 23, n. 4, p. 238–245, 2017.
46. COSER, R. B. et al. Complicações em colonoscopia: experiência uni-institucional com 8968 pacientes.. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões [online]*. 2018, v. 45, n. 4 [Acessado 30 Março 2022] , e1858. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181858>>. Epub 17 Set 2018. ISSN 1809-4546. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181858>.
47. HART, L. et al. Faecal calprotectin predicts endoscopic and histological activity in clinically quiescent ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 14, n. 1, p. 46–52, 2020.
48. Henderson, P. et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 941–9 (2012).
49. LEE, J.-M. et al. A comparison of diagnostic performance between two quantitative rapid fecal calprotectin assays in detecting active inflammatory bowel disease. *PloS one*, v. 16, n. 8, p. e0255974, 2021.
50. Wassell, J., Wallage, M. & Brewer, E. Evaluation of the Quantum Blue(R) rapid test for faecal calprotectin. *Ann. Clin. Biochem.* 49, 55–58 (2012).
51. Walsham, N. E. & Sherwood, R. A. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 9, 21–29 (2016).
52. STEVENS, T. W. et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin concentration in evaluating therapeutic outcomes of patients with ulcerative colitis. *Clinical*

gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, v. 19, n. 11, p. 2333–2342, 2021.

ESTUDOS UTILIZADOS PARA NOSSA ANÁLISE DE DADOS

1. MAK, W. Y. et al. Fecal calprotectin in assessing endoscopic and histological remission in patients with ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*, v. 63, n. 5, p. 1294–1301, 2018.
2. PATEL, A.; PANCHAL, H.; DUBINSKY, M. C. Fecal calprotectin levels predict histological healing in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, v. 23, n. 9, p. 1600–1604, 2017.
3. MALVÃO, L. D. R. et al. Fecal calprotectin as a noninvasive test to predict deep remission in patients with ulcerative colitis. *Medicine*, v. 100, n. 3, p. e24058, 2021.
4. ZITTAN, E. et al. Low fecal calprotectin correlates with histological remission and mucosal healing in ulcerative colitis and colonic Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, v. 22, n. 3, p. 623–630, 2016.
5. KIM, E. S. et al. Fecal calprotectin is more accurate than fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in quiescent ulcerative colitis: a prospective multicenter study. *Scandinavian journal of gastroenterology*, v. 55, n. 2, p. 163–168, 2020.
6. STEVENS, T. W. et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin concentration in evaluating therapeutic outcomes of patients with ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, v. 19, n. 11, p. 2333–2342, 2021.
7. YAMAMOTO, T. et al. Endoscopic score vs. fecal biomarkers for predicting relapse in patients with ulcerative colitis after clinical remission and mucosal healing. *Clinical and translational gastroenterology*, v. 9, n. 3, p. e136, 2018.
8. THEEDE, K. et al. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*, v. 22, n. 5, p. 1042–1048, 2016.
9. HART, L. et al. Faecal calprotectin predicts endoscopic and histological activity in clinically quiescent ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 14, n. 1, p. 46–52, 2020.
10. WALSH, A. et al. Defining faecal calprotectin thresholds as a surrogate for endoscopic and histological disease activity in ulcerative colitis—a prospective analysis. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 13, n. 4, p. 424–430, 2019.
11. SHIMOYAMA, T. et al. Faecal calprotectin level for assessing endoscopic activity and predicting future clinical course in patients with moderately active ulcerative colitis undergoing granulomocytapheresis: a prospective cohort study. *BMC gastroenterology*, v. 18, n. 1, p. 120, 2018.
12. HASSAN, E. A. et al. Noninvasive biomarkers as surrogate predictors of clinical and endoscopic remission after infliximab induction in patients with refractory ulcerative colitis. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*, v. 23, n. 4, p. 238–245, 2017.
13. LEE, S.-H. et al. Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC gastroenterology*, v. 17, n. 1, p. 110, 2017.
14. NAKAMURA, S. et al. Usefulness of fecal calprotectin by monoclonal antibody testing in adult Japanese with inflammatory bowel diseases: a prospective multicenter study. *Intestinal research*, v. 16, n. 4, p. 554–562, 2018.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 16 de junho de 2011.