

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

Sara Rizzatti Marques

Histopatologia da retocolite ulcerativa idiopática: busca por novas correlações
clínico-endoscópicas e bioquímicas

Florianópolis

2022

Sara Rizzatti Marques

**Histopatologia da retocolite ulcerativa idiopática: busca por novas correlações
clínico-endoscópicas e bioquímicas**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina

Orientadora: Alexandra Susana Latini
Coorientadora: Vivian de Souza Menegassi

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Marques, Sara Rizzatti

Histopatologia da retocolite ulcerativa idiopática :
busca por novas correlações clínico-endoscópicas e bioquímicas
/ Sara Rizzatti Marques ; orientador, Alexandra Susana
Latini, coorientador, Vivian de Souza Menegassi, 2022.
41 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. Doença inflamatória intestinal. 3. Escore
histopatológico. 4. PCR. I. Latini, Alexandra Susana . II.
Menegassi, Vivian de Souza . III. Universidade Federal de
Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

Sara Rizzatti Marques

Histopatologia da retocolite ulcerativa idiopática: busca por novas correlações
clínico-endoscópicas e bioquímicas

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de
bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina

Florianópolis, 09 de novembro de 2022.

Prof. Edevard J Araújo, Dr.
Coordenação do Curso

Banca examinadora

Profa. Alexandra Susana Latini, Dra.
Orientadora

Flávia Cristina de Novaes Gerber, Dra.
Departamento de Patologia, HU-UFSC

Profa. Esther Buzaglo Dantas Corrêa, Dra.
Departamento de Clínica Médica, HU-UFSC

Florianópolis, 2022.

AGRADECIMENTOS

Uma caminhada difícil nunca é trilhada sozinha ou sem ajuda, e é por isso que agradeço a todos os que fizeram parte dela.

À minha família: pai, mãe e irmã. Jair, Rosana e Caroline foram amor, carinho, apoio, incentivo, companheirismo e força-motriz durante toda a minha jornada na graduação e também durante a escrita deste trabalho. Agradeço por terem sido impecáveis durante todo esse processo e por nunca terem faltado com nada. Também agradeço ao meu namorado, Gabriel, meu grande parceiro e confidente, que nunca me deixou desanimar e sempre me fez acreditar na minha capacidade. O mérito por ter chegado até aqui também é deles.

Ao Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo (LABOX), que além de ter me proporcionado uma gigantesca experiência científica e acadêmica, também me deu a oportunidade de cruzar caminhos com tantas pessoas incríveis, sobretudo com duas mulheres que admiro. À Profa. Alexandra e à Dra. Vivian, agradeço pelos ensinamentos, paciência, gentileza e incentivo. Ambas se tornaram grandes inspirações pessoais e profissionais para mim. Agradeço às duas e a todos do LABOX por tantas oportunidades, aprendizados e momentos de felicidade nos últimos cinco anos.

Aos meus amigos de longa data (Letícia, Luis Paulo, Giovanna) e também mais “recentes” (Guilherme, Miguel, Gabriela, Margrit, “Diz”, Kamille, Catarina, Victor), que sempre me encorajaram e com os quais pude compartilhar lembranças inesquecíveis durante minha passagem na graduação. Agradeço também a todos os colegas de turma, a eterna 17.1, que trilharam essa jornada ao meu lado.

À Universidade Federal de Santa Catarina, minha casa nos últimos seis anos, pelo ensino público de excelência. A todos os docentes e profissionais exemplos com quem cruzei, sobretudo àqueles que não nos deixam esquecer da humanidade necessária no fazer médico e que há uma pessoa em todo corpo doente ou sadio que você toca. Ao Sistema Único de Saúde, um dos maiores patrimônios dos brasileiros, por resistir e também por contribuir imensamente com a minha formação pessoal e médica.

Por fim, agradeço a todos que fizeram, direta ou indiretamente, parte desta conquista. Muito obrigada!

Suas ambições e conquistas devem nutrir o máximo de vida possível – o máximo de divertimento, o máximo de interesse, o máximo de experiência, o máximo de compreensão. E não ser apenas o que é genericamente chamado de “sucesso”.

Eleanor Roosevelt

RESUMO

Introdução: A retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) representa uma das formas mais comuns de doenças inflamatórias intestinais (DII) e se caracteriza pela inflamação crônica e recidivante da mucosa colônica. A remissão histológica tem ganhado cada vez mais destaque como possível nova meta terapêutica, sabendo que a presença e persistência da inflamação em nível microscópico prediz piores desfechos clínicos. Portanto, este trabalho tem como objetivo a melhor avaliação da histopatologia da RCUI e, a partir dela, a comparação com parâmetros clínico-endoscópicos e bioquímicos, de forma a identificar possíveis novos preditores não-invasivos de piores graus de inflamação histológicos. **Materiais & Métodos:** Foram recrutados 18 participantes diagnosticados com RCUI e em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). Todos os participantes assinaram o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (54297916.7.0000.0121/CAAE). Os dados demográficos e clínicos foram obtidos a partir da consulta de ingresso no estudo. As atividades clínica e endoscópica da doença foram avaliadas mediante uso do escore de Mayo. A avaliação subjetiva da dor foi quantificada através da escala visual analógica (EVA). A avaliação endoscópica foi feita através da análise dos laudos de colonoscopias de rotina realizadas no HU/UFSC. Os laudos das biópsias realizadas nas colonoscopias permitiram a análise histopatológica da distorção arquitetural, alteração da mucossecção, presença de infiltrado inflamatório crônico, criptite e microabscesso críptico. A descrição dessas características foi utilizada para a elaboração de um escore histopatológico definido por este estudo. **Resultados:** Dentre os 18 indivíduos avaliados, 72,3 % eram do sexo feminino e a amostra teve como idade média 46 anos, tendo 13,6 anos como média de anos de doença. Mais da metade dos participantes referiram presença de dor, sendo que 22,2 % se encontravam em atividade clínica, 16,6 % estavam em atividade endoscópica e 66,6 % estavam em atividade histológica. O escore histopatológico proposto por este trabalho não apresentou correlações significativas com os escores de Mayo e da EVA, tampouco com a presença de atividade clínica e/ou endoscópica. No entanto, foi observada uma diferença significativa nos valores de proteína C reativa (PCR) entre os grupos que apresentaram avaliação histopatológica leve e moderada pelo escore histopatológico. Participantes em atividade histológica aguda apresentaram níveis de PCR significativamente maiores quando em comparação com indivíduos sem atividade. **Conclusão:** Este trabalho sugere a existência de uma dissociação da sintomatologia clínica da RCUI com os resultados histopatológicos. Os valores de PCR correlacionaram significativamente e positivamente com os grupos originados do escore histopatológico e com a presença de atividade histológica aguda, mas não se correlacionaram com a avaliação clínica-endoscópica a partir dos escores de Mayo e da EVA. Dessa forma, a PCR pode ganhar novo significado no contexto histopatológico da RCUI segundo os resultados deste trabalho.

Palavras-chaves: Doença inflamatória intestinal; Escore histopatológico; PCR.

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative colitis (UC) represents one of the most common presentations of inflammatory bowel disease (IBD) and is characterised by a chronic and relapsing inflammation of the colonic mucosa. The histological remission has emerged as a possible novel therapeutic goal, because the presence and maintenance of the microscopic inflammation is associated with worse clinical outcomes. Therefore, the objective of this work is to better evaluate the UC histopathology and its correlation with clinical-endoscopic and biochemical parameters, in order to identify new non-invasive markers of worse histological inflammation status. **Materials and Methods:** Eighteen subjects diagnosed with UC and undergoing follow-up at the Gastroenterology Service of the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina (HU/UFSC) were recruited. All participants signed the Free, Prior and Informed Consent (54297916.7.0000.0121/CAAE). Demographic and clinical data were obtained from the study entry appointment. Disease's clinical and endoscopic activities were evaluated using the Mayo score. Subjective assessment of pain was quantified using the visual analogue scale (VAS). The endoscopic evaluation was performed by analyzing the reports of routine colonoscopies performed at the HU/UFSC. The colonoscopic biopsies reports allowed the histopathological analysis of architectural distortion, mucin depletion, presence of chronic inflammatory infiltrate, cryptitis and cryptic abscesses. The description of these characteristics was used to establish a histopathological score. **Results:** Among the 18 individuals evaluated, 72.3% were female and the sample had an average age of 46 years, with an average of 13.6 years of disease. The majority of the participants reported the presence of pain, and 22.2% were in clinical activity, 16.6% were in endoscopic activity and 66.6% were in histological activity. The histopathological score proposed by this study did not present significant correlations with the Mayo and VAS scores, nor with the presence of clinical and/or endoscopic activity. However, a significant difference in C-reactive protein (CRP) values was observed between the groups that presented mild and moderate histological evaluation by the histopathological score. Participants in acute histological activity had significantly higher CRP levels when compared to subjects without activity. **Conclusion:** This work's data suggests the existence of a clinical-histopathological dissociation in UC. CRP values correlated significantly and positively with the groups originated from the histopathological score and with the presence of acute histological activity, but did not correlate with the clinical-endoscopic evaluation from the Mayo and VAS scores. Thus, the CRP levels may acquire a novel meaning in the UC histopathological context according to the results of this work.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Histopathological score; CRP.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fenótipos da retocolite ulcerativa idiopática pela classificação de Montreal.	16
Figura 2 - Escala Visual Analógica (EVA).	21
Figura 3 - Histogramas de frequência dos parâmetros histopatológicos e da soma dos escores histopatológicos individuais.	26
Figura 4 - Relação entre os três grupos criados a partir da soma dos escores histopatológicos individuais e outros parâmetros clínico-endoscópicos e bioquímico.	27
Figura 5 -Atividade histológica aguda e sua relação com outros parâmetros clínico- endoscópicos e bioquímico.	28
Figura 6 - Presença de atividade clínica e endoscópica, bem como de dor segundo a EVA, e sua relação com a soma dos escores histopatológicos individuais.....	29
Figura 7 - <i>Heatmap</i> e tabela correspondente (com valores de P) apresentando as correlações das principais variáveis utilizadas no presente estudo.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de Montreal para a classificação quanto à extensão da RCUI	16
Tabela 2 - Escore de Mayo para RCUI	17
Tabela 3 - Escore histopatológico proposto para o estudo, baseado na quantificação de variáveis importantes e de comum descrição no contexto da avaliação histológica da RCUI.....	22

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	ESTADO DA ARTE	13
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
3.1	SUJEITOS DE ESTUDO.....	19
3.2	COLETA DE DADOS E AMOSTRAS.....	19
3.3	DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS.....	20
3.4	AVALIAÇÃO SUBJETIVA DA DOR	20
3.5	ATIVIDADE CLÍNICA E ENDOSCÓPICA DA DOENÇA	21
3.6	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA.....	21
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
4	RESULTADOS	23
5	DISCUSSÃO.....	31
	REFERÊNCIAS	35
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	39

1 INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) é uma doença inflamatória intestinal (DII) que se caracteriza pela inflamação crônica da mucosa do cólon, com extensão de acometimento colônico variável⁽¹⁾. A RCUI tradicionalmente apresenta períodos de recidiva e exacerbação da doença que se alternam com momentos de remissão e estabilidade clínicas⁽¹⁾. Os sintomas clássicos relacionados à RCUI são evacuações diarreicas sanguinolentas, com ou sem presença de muco, urgência retal, tenesmo e dor abdominal de intensidade também variável^(1,2).

Entre 1990 e 2017 houve um aumento na prevalência global das DII, e o aumento da prevalência nas nações recentemente industrializadas e em desenvolvimento torna-se um alarme para seus sistemas de saúde⁽³⁾. As DII implicam prejuízos na saúde pública e na economia das mais diversas nações ao redor do mundo, para além de impactarem substancialmente em diversos aspectos da vida dos indivíduos acometidos por essas condições⁽³⁾. Dessa forma, os estudos que investigam tais condições contribuem com a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos e com o trabalho de pesquisadores, profissionais da saúde e profissionais envolvidos com a determinação de medidas de saúde pública.

A análise histopatológica da RCUI, além de ser parte fundamental da investigação diagnóstica, é vista com cada vez mais interesse no universo próprio desta condição, visto que a remissão histológica se relaciona com melhores desfechos clínicos⁽⁴⁾. Nesse sentido, aventa-se a possibilidade de que a remissão histológica possa se tornar uma nova meta terapêutica⁽⁴⁾.

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo correlacionar achados histopatológicos com parâmetros clínico-endoscópicos, a partir da aplicação do escore de Mayo e da escala visual analógica (EVA), e bioquímico, com o intuito de identificar possíveis novos preditores do estado histológico da RCUI.

2 ESTADO DA ARTE

A doença de Crohn (DC) e a RCUI representam as duas formas mais comuns das DII, condições crônicas que cursam com inflamação do trato gastrointestinal e que são caracterizadas por períodos de atividade da doença e por períodos de remissão⁽⁴⁻⁶⁾. A fisiopatologia das DII não se encontra totalmente elucidada; no entanto, sabe-se que a participação de fatores genéticos, do ambiente no qual a pessoa está inserida, da microbiota intestinal e da resposta imunológica individual são de suma importância para o surgimento destas condições⁽⁷⁾.

A literatura mais recente mostra que a prevalência das DII segue em ascensão quando considerada toda a população mundial⁽⁵⁾. Ademais, a incidência destas condições cresce nas regiões em desenvolvimento, como na África, Ásia e América do Sul, e mantém-se estável na Europa e na América do Norte⁽⁸⁾. Quando levando em conta as duas patologias mais comuns, percebe-se que há maior prevalência de RCUI do que de DC nas nações em desenvolvimento⁽⁶⁾. No que diz respeito ao Brasil, apesar dos poucos estudos epidemiológicos disponíveis, é observado um aumento da incidência das DII com o passar das décadas. Ainda, a prevalência das DII difere-se entre as diferentes regiões do país, por exemplo 12,8 a cada 100.000 habitantes no Piauí e 52,6 a cada 100.000 habitantes em São Paulo, diferenças essas que podem ser explicadas a partir das particularidades de desenvolvimento econômico e cultural entre os estados brasileiros⁽⁹⁾. O crescimento persistente da incidência e prevalência das DII preocupa na medida em que se nota a influência destas condições nos gastos públicos em medicações, internações e cirurgias, bem como na história individual dos pacientes acometidos por elas, culminando em baixa produtividade e aposentadoria ou morte precoces⁽⁵⁾.

A RCUI caracteriza-se por uma inflamação crônica que acomete a camada mucosa do cólon, usualmente com início no reto e que pode se estender, de maneira contínua, até regiões mais proximais do intestino grosso^(10,11). O pico da incidência da doença ocorre da segunda à quarta década de vida e novos estudos têm demonstrado um segundo pico de incidência na população idosa⁽¹⁰⁾. Oito a 14 % dos indivíduos com RCUI apresenta história familiar de DII, e indivíduos com familiares de primeiro grau acometidos por RCUI apresentam quatro vezes mais chance de desenvolvimento da doença⁽¹¹⁾. A manifestação clínica mais comum é a presença de evacuações diarreicas e sanguinolentas, sendo que até 15% dos indivíduos podem abrir a doença

com um quadro clínico grave⁽¹¹⁾. Dor abdominal em cólica, urgência evacuatória, tenesmo e presença de outros produtos patológicos nas fezes, como muco e pus, também são sintomas presentes com alta frequência na RCUI⁽¹⁰⁾.

Tem sido descrito que de 50 a 70 % dos indivíduos com RCUI têm a dor como primeiro sintoma associado ao início de uma nova exacerbação e ela pode ser o único sinal ou sintoma relacionado à atividade da doença⁽¹²⁾. A dor abdominal, por vezes de intensidade moderada a intensa, também se mostra prevalente e persistente numa parcela significativa de indivíduos considerados em remissão clínica e/ou endoscópica^(12,13). Estes fatos sugerem que a fisiopatologia da dor abdominal na RCUI pode estar dissociada do componente inflamatório crônico na RCUI. A hipótese mais plausível propõe a sensibilização sustentada de vias aferentes sensoriais mediada pelo ambiente de inflamação crônica^(12,13). A ativação desses processos do sistema nervoso periférico pode, por sua vez, resultar num aumento da percepção da dor pelo sistema nervoso central, o que está associado ao processamento cognitivo e emocional das experiências álgicas⁽¹²⁾. Para a melhor compreensão da dor do indivíduo pelo médico assistente, geralmente se opta pelo uso de instrumentos e métodos que podem quantificar objetivamente a dor, como a escala visual analógica (EVA)⁽¹⁴⁾.

Não há um único sinal clínico ou exame complementar que faça o diagnóstico de RCUI, pois o diagnóstico é baseado num conjunto de análises que combina achados clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histológicos⁽¹⁵⁾. O diagnóstico requer ainda a exclusão de outras etiologias que possam explicar os sinais e sintomas apresentados pelo indivíduo^(4,15). Na suspeita diagnóstica, é importante realizar uma avaliação bioquímica com hemograma completo, eletrólitos, transaminases e marcadores inflamatórios como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR), sendo esta um biomarcador inflamatório de fase aguda inespecífico⁽¹⁵⁾. Também se sugere realizar uma coleta de fezes para analisar os níveis de calprotectina fecal, proteína derivada dos neutrófilos que se demonstra, até o presente momento, como o marcador mais sensível da inflamação intestinal nas DII^(4,16).

Para que o diagnóstico da RCUI seja confirmado, é necessária a realização de uma colonoscopia com posterior análise histológica de pelo menos duas biópsias da região acometida⁽¹⁵⁾. Mais recentemente, também se reforça a importância da coleta de amostras seriadas das demais regiões do cólon, sobretudo do reto e do íleo

terminal, a fim de identificar a presença de doença restrita em nível histológico e de excluir possíveis diagnósticos diferenciais ^(15,17).

O intestino grosso saudável apresenta quatro camadas ou túnicas gerais: mucosa, submucosa, muscular externa e serosa ou adventícia⁽¹⁸⁾. A mucosa de um intestino grosso saudável é lisa e não apresenta pregas circulares ou vilosidades⁽¹⁹⁾. Ela é composta por numerosas glândulas intestinais tubulares retas denominadas criptas de Lieberkühn, que se distribuem de maneira homogênea e contínua ao longo da mucosa colônica⁽¹⁹⁾. Essas glândulas consistem em um epitélio simples colunar formado pelas células absortivas colunares e pelas células caliciformes, sendo estas secretoras de muco que lubrifica a superfície da mucosa e que permite o trânsito de um conteúdo cada vez mais sólido⁽¹⁹⁾. Quando submetida aos processos patológicos crônicos como os que caracterizam a RCUI, a mucosa apresenta distorção da arquitetura e densidade das criptas, infiltrado inflamatório transmucoso crônico, composto por linfomononucleares como linfócitos e plasmócitos, e redução da mucossecreção por parte das células caliciformes^(17,20). O infiltrado imune com a presença de neutrófilos denota atividade aguda da doença em nível histológico, pois os neutrófilos são as células imunes que apresentaram maior correlação com o grau de dano epitelial agudo na DII em estudos prévios^(20,21). Os neutrófilos podem infiltrar o epitélio das criptas, caracterizando a criptite, ou podem estar presentes na luz das criptas, determinando o microabscesso críptico⁽²⁰⁾. A plasmocitose basal, caracterizada por infiltração plasmocitária no espaço entre a base das criptas e a muscular da mucosa, é considerada a característica mais precoce e com maior valor preditivo positivo para o diagnóstico de RCUI⁽¹⁵⁾. Outro achado histológico fortemente sugestivo de RCUI e de cronicidade da doença é a metaplasia das células de Paneth, células imunes encontradas na base das glândulas intestinais do intestino delgado e que não são observadas no segmento distal de um cólon saudável^(17,19). Apesar de ser uma doença tipicamente restrita à mucosa, o dano extenso dessa túnica histológica por úlceras profundas pode significar acometimento da submucosa⁽²²⁾. Ao contrário da DC, não há presença de granulomas na RCUI⁽²²⁾.

Após ter sido definido o diagnóstico, aplica-se a classificação de Montreal que permite uma melhor definição clínica de cada caso. A classificação de Montreal divide os indivíduos portadores de RCUI em três diferentes grupos a partir da extensão de acometimento colônico, levando em conta a máxima extensão de comprometimento endoscópico já apresentada pelo paciente durante todo o seu acompanhamento

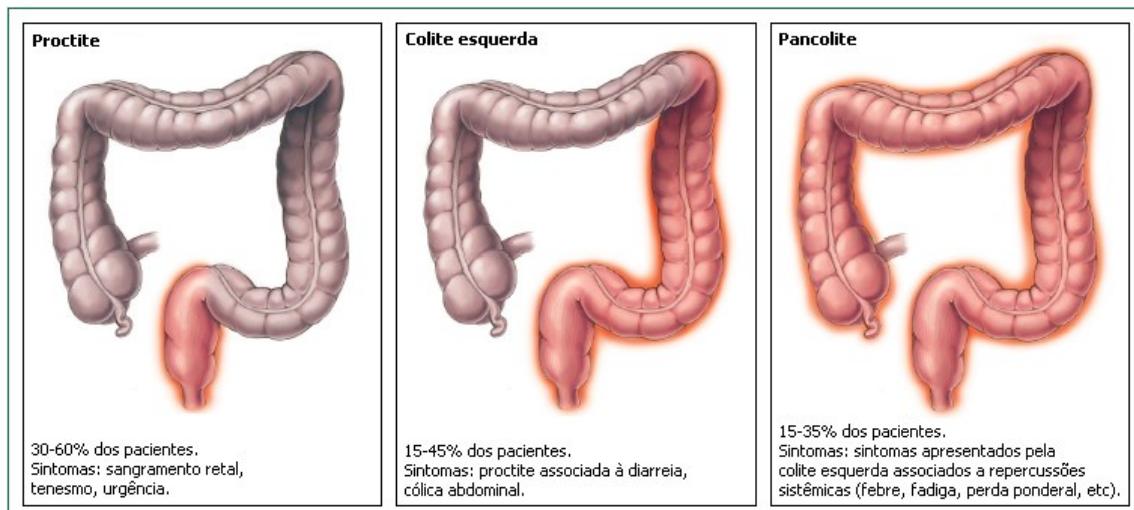
clínico (Tabela 1) ⁽²³⁾. A classificação de Montreal configura a classificação mais amplamente aceita para estratificar as diferentes apresentações clínicas da doença (Figura 1) ^(11,23). Ademais, viu-se que os diferentes grupos de Montreal possuem implicações prognósticas e correlacionam-se com a necessidade de colectomia dentro de cinco anos, com o surgimento de câncer colorretal dentro de 30 anos e com a morbimortalidade dos indivíduos ⁽²³⁾.

Tabela 1 - Classificação de Montreal para a classificação quanto à extensão da RCUI

Classificação de Montreal	Definição endoscópica
E1: Proctite ulcerativa	Doença restrita ao reto (a extensão mais proximal da inflamação é distal à junção retossigmoidea).
E2: Colite esquerda	Doença restrita até a flexura esplênica do cólon.
E3: Colite extensa ou pancolite	Doença ultrapassa a flexura esplênica do cólon.

Fonte: Modificado e traduzido de Silverberg *et al.* (2005).

Figura 1 - Fenótipos da retocolite ulcerativa idiopática pela classificação de Montreal.



Fonte: Jill Gregory, traduzido de Ungaro R. *et al.* (2017).

Dentre os escores clínicos concebidos para avaliar a gravidade da doença e a resposta terapêutica, destaca-se o escore de Mayo que é amplamente utilizado na prática clínica (Tabela 2) ⁽²⁴⁾. O escore de Mayo ou escore de Mayo Total é composto por três aspectos clínicos: frequência de evacuações diarreicas, sangramento retal e avaliação global do médico assistente, e por um aspecto endoscópico: a friabilidade

da mucosa colônica ⁽²⁴⁾. O critério da avaliação global do médico assistente compreende a percepção de desconforto abdominal diário referido pelo indivíduo, do seu estado geral e da sua performance global ⁽²⁵⁾. O escore pode variar de 0 a 12, sendo que maior valor de escore denota atividade clínica mais grave ^(16,25). A melhora clínica é definida quando há redução em 3 ou mais pontos do escore de Mayo comparativamente com o escore prévio ou basal, e a remissão clínica é vista quando o escore é igual ou menor a 2 pontos no contexto em que não haja nenhum subescore individual que compõem o método com pontuação acima de 1 ^(24,25). Quando há a supressão do aspecto endoscópico para a soma total do escore, tem-se o escore de Mayo Parcial que conta apenas com a análise e somatório das três variáveis clínicas⁽¹⁶⁾. Por sua vez, o escore de Mayo Endoscópico considera apenas o valor isolado referente à variável endoscópica⁽¹⁶⁾. Considera-se que há remissão endoscópica quando o escore de Mayo Endoscópico é igual a 0 ou 1^(24,26).

Tabela 2 - Escore de Mayo para RCUI

Escore de Mayo	0	1	2	3
Evacuações diarreicas	Normal	1-2x/dia a mais do que o normal	3-4x/dia a mais do que o normal	≥5x/dia a mais do que o normal
Sangramento retal	Ausente	Raias de sangue	Sangue vivo evidente	Evacuação sangüinolenta
Aspecto endoscópico	Normal	Friabilidade leve	Friabilidade moderada	Friabilidade espontânea
Avaliação global do médico	Normal	Doença leve	Doença Moderada	Doença Grave

Fonte: Tradução de Sturm *et al.* (2018).

As metas terapêuticas do tratamento da RCUI têm como objetivo a remissão clínica, cura endoscópica, melhora da qualidade de vida e ausência de incapacidades físicas⁽²⁷⁾. Os fármacos mais comumente utilizados no manejo da doença são os aminossalicilatos orais, corticosteroides orais, imunossupressores e imunobiológicos⁽²⁷⁾. A remissão histológica, por sua vez, tem ganhado cada vez mais notoriedade e surge como um meta terapêutica que melhor caracterizaria uma “cura completa” a ser considerada, embora ainda não formalizada ou padronizada⁽²⁷⁻²⁹⁾. A definição de remissão histológica melhor aceita é a de resolução da distorção arquitetural e redução do infiltrado inflamatório crônico, o que acontece após um longo período de remissão clínica e que traz a histologia colônica para muito próxima da

normalidade^(22,28). Há evidências crescentes de que a inflamação ativa em nível histológico é preditora de agudizações da doença, da necessidade de escalonamento do tratamento e até mesmo de colectomia, prejudicando, portanto, a manutenção dos períodos de remissão clínica^(4,30). Por sua vez, a remissão histológica se associa a um maior tempo de remissão da doença e de uma menor chance do desenvolvimento de câncer⁽²⁷⁾. No entanto, a avaliação da remissão histológica na RCUI torna-se um grande desafio, pois não há um escore histológico validado e amplamente utilizado na prática que permita melhor caracterizar o grau de inflamação histológica e seus possíveis reflexos nas decisões clínicas^(28,31).

Existe uma necessidade crescente de encontrar alternativas para avaliar a remissão endoscópica e também a remissão histológica de forma não-invasiva, o que facilita o processo do ajuste medicamentoso para que as metas terapêuticas sejam alcançadas ⁽¹⁵⁾. O desconforto relacionado à colonoscopia, o risco de perfuração intestinal e a rotineira baixa aceitação dos pacientes em realizar um exame colonoscópico também falam a favor da busca por substitutos não-invasivos⁽³²⁾. Sendo assim, os biomarcadores inflamatórios mensurados nos fluidos orgânicos de fácil coleta se mostram convenientes.

Apesar de amplamente utilizado na prática, o biomarcador PCR possui baixa especificidade no contexto clínico das DII, e o resultado negativo não exclui a possibilidade de uma exacerbação clínica-endoscópica da doença^(15,32). Por sua vez, a calprotectina fecal apresenta falta de padronização de valores quando grupos com diferentes graus de atividade da doença são comparados, e tem grande variabilidade diária para um mesmo indivíduo ⁽³³⁾. Isso torna difícil a interpretação do resultado avulso deste biomarcador. Além disso, a calprotectina fecal tem sua mensuração dificultada em razão da resistência em realizar coleta de fezes pela população no geral e, embora apresente um alto valor preditivo negativo para DII, possui um baixo valor preditivo positivo ^(4,15).

Sendo a histopatologia da RCUI o objeto central de estudo deste trabalho, tem-se como objetivo interpretá-la à luz da comparação com parâmetros clínico-endoscópicos e bioquímico, buscando identificar possíveis novos preditores de piores graus de inflamação a nível histológico.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 SUJEITOS DE ESTUDO

Indivíduos que se encontravam em tratamento ambulatorial no Serviço de Gastroenterologia (ambulatório de DII) do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) foram recrutados para participar do presente estudo, de maio de 2018 a junho de 2019. Estes indivíduos também realizaram exame colonoscópico no referido serviço dentro deste mesmo período e ingressaram no estudo mediante assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Apêndice 1. Todos os participantes estavam em uso adequado e contínuo de seus medicamentos para o controle da doença.

Foram incluídos no estudo sujeitos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de RCUI, que estavam em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do HU/UFSC e que concordaram em participar do estudo (ou seu representante legal).

Foram excluídos do estudo os indivíduos que não concordaram em participar do estudo ou se negaram a assinar o TCLE, indivíduos menores de 18 anos, indivíduos portadores de outras condições possivelmente perturbadoras dos desfechos de interesse, gestantes e indivíduos que não realizavam acompanhamento no Serviço de Gastroenterologia do HU/UFSC.

Os pesquisadores se comprometeram a manter o sigilo e confidencialidade dos dados dos participantes e utilizá-los unicamente para as finalidades previstas na pesquisa, ou seja, publicação em congresso, periódico científico ou trabalho acadêmico. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética com Seres Humanos (54297916.7.0000.0121/CAAE).

3.2 COLETA DE DADOS E AMOSTRAS

A coleta de dados clínicos foi realizada através da análise de prontuário, a partir da evolução médica da respectiva consulta ambulatorial em que os participantes ingressaram no estudo, e também do questionamento direto aos participantes acerca da dor na mesma consulta. Os dados endoscópicos foram obtidos do laudo das colonoscopias de rotina realizadas pelos participantes. Dados histopatológicos dos participantes advieram da análise do laudo emitido pelo Serviço de Patologia do

HU/UFSC referente às biópsias de cólon adquiridas durante o procedimento das colonoscopias. Os médicos que realizaram as consultas ambulatoriais e colonoscopias tinham conhecimento sobre o estudo, enquanto os médicos patologistas não o tinham.

As amostras de sangue dos participantes foram coletadas oportunamente no mesmo dia da consulta. O material biológico foi empregado para mensurar os níveis da PCR.

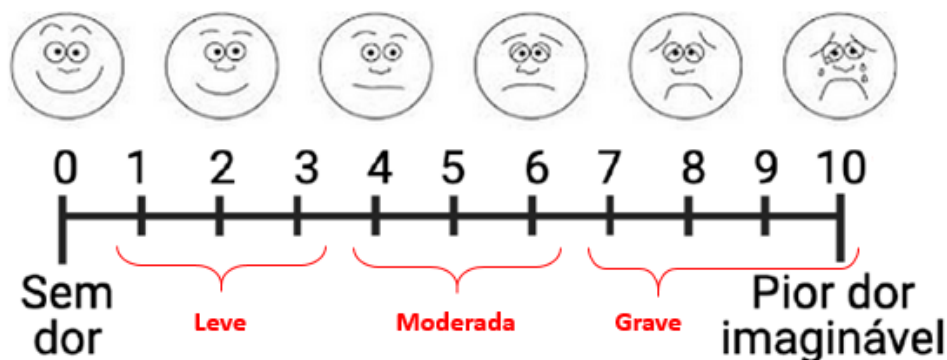
3.3 DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS

A quantificação da PCR foi realizada pelo Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC a partir do uso de um kit comercial, sendo seguidas as indicações do fabricante.

3.4 AVALIAÇÃO SUBJETIVA DA DOR

A avaliação subjetiva de dor abdominal foi analisada durante o acompanhamento ambulatorial de rotina de cada indivíduo empregando a EVA⁽¹⁴⁾. A EVA é uma ferramenta de mensuração unidimensional da intensidade da dor na qual apresenta-se uma linha horizontal ao participante, numerada de 0 a 10. Junto à linha, costuma-se apresentar faces com expressões correspondentes à intensidade da dor referente a um determinado score. No momento da consulta foi questionado qual foi a intensidade máxima de dor abdominal durante os últimos três meses. Considerou-se ausência de dor o score 0, dor leve para scores de 1 a 3, dor moderada para scores de 4 a 6 e dor grave para scores de 7 a 10. A aplicação e questionamento da EVA a todos os participantes foi realizada pelo mesmo médico assistente.

Figura 2 - Escala Visual Analógica (EVA)



Fonte: Adaptada de Hawker *et al.* (2011).

3.5 ATIVIDADE CLÍNICA E ENDOSCÓPICA DA DOENÇA

O escore de Mayo foi concebido em 1973 como parte dos resultados de um estudo clínico e permanece até hoje como um escore de grande e fácil aplicabilidade (24,34). O escore de Mayo é resultante da avaliação de quatro variáveis, conforme trazido pela Tabela 2. Define-se remissão clínica, a partir deste método, quando o escore tem resultado igual ou menor a 2 pontos no contexto em que não haja nenhum subescore individual com pontuação acima de 1 (16,25). A remissão endoscópica é caracterizada pelo Escore de Mayo Endoscópico, que considera a pontuação isolada da variável endoscópica, igual a 0 ou 1 (24,26).

3.6 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Em razão da ausência de um escore histopatológico validado para a RCUI, este trabalho definiu o escore histopatológico de cada um dos participantes utilizando a descrição da variável de interesse no laudo emitido pelo Serviço de Patologia do HU/UFSC. Foram avaliados os laudos da histologia realizadas em biópsias obtidas da região retossigmoidea. As seguintes variáveis: distorção arquitetural, infiltrado inflamatório crônico, redução da mucossecção, criptite e microabscesso críptico foram graduadas de 0 a 3 segundo sua respectiva descrição de frequência e/ou intensidade. Foi também avaliada a presença ou ausência de metaplasia de células de Paneth. Ao realizar a soma das pontuações individuais de cada variável para cada participante, obteve-se um escore “total” intitulado de soma dos escores

histopatológicos individuais (cujos limites se dão em 0, escore mínimo e correspondente a uma análise histopatológica dentro da normalidade, e em 15, escore máximo considerando pontuação de 3 em cada uma das variáveis).

Tabela 3 - Escore histopatológico proposto para o estudo, baseado na quantificação de variáveis importantes e de comum descrição no contexto da avaliação histológica da RCUI.

Descrição da variável no laudo	Valor
Ausente ou sem descrição	0
Leve, discreta ou mínima	1
Moderada	2
Grave, acentuada, severa	3

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram descritas como medidas de tendência central e dispersão, no caso de variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram descritas em números absolutos e proporções. As variáveis não paramétricas foram comparadas através do teste U de Mann-Whitney para amostras não pareadas quando apenas dois grupos foram avaliados, e teste H de Kruskal-Wallis na comparação de três ou mais grupos. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a presença de correlação entre variáveis. Em todos os testes, $P < 0,05$ foi considerado como significativo. O software GraphPad Prism® (San Diego, CA, EUA, 2009) foi utilizado para a criação de gráficos e avaliação estatística.

4 RESULTADOS

Um total de 18 indivíduos diagnosticados com RCUI foram recrutados para participar do presente estudo. A Tabela 4 apresenta as características demográficas e clínicas dos participantes.

Na tabela, nota-se um predomínio de participantes do sexo feminino (72,3 %) e que a idade média foi de 46 anos, com um intervalo que variou de 18 a 79 anos. Com relação à faixa etária que os participantes possuíam quando o diagnóstico da RCUI foi realizado, percebe-se que a idade média de diagnóstico se deu aos 33 anos, sendo 12 e 54 anos o extremo desse intervalo. Quanto ao tempo decorrido desde o diagnóstico até o presente momento, 13,6 anos é o tempo médio de doença do grupo em questão, variando de apenas 1 ano a 25 anos de doença.

A Tabela 4 também mostra que todos os indivíduos faziam uso de aminossalicilatos orais, em associação ou não a outra classe medicamentosa de importância para a terapêutica da RCUI. Seis participantes (33,3 %) associavam aos aminossalicilatos orais o uso de azatioprina, e cinco (27,7 %) o uso de aminossalicilatos tópicos. Apenas dois participantes (11,1 %) se encontravam em uso de imunobiológicos. Nenhum participante estava em corticoterapia no momento do ingresso no estudo.

Quando avaliadas as classificações e escores clínicos da amostra, observou-se que nove participantes (50 %) apresentaram classificação de Montreal de colite extensa ou pancolite (E3; Tabela 4). Ademais, quatro indivíduos (22,2 %) apresentaram histórico pregresso ou atual de manifestações extraintestinais relacionadas à RCUI, dentre as quais observou-se poliartrite das grandes articulações, colangite esclerosante primária e pioderma gangrenoso. Dois sujeitos (11,1 %) referiram perfuração de alça em exame colonoscópico prévio, em 2014, e manifestação de herpes zoster, em 2016. Estes acontecimentos foram considerados como complicações ou intercorrências também relacionadas ao diagnóstico ou tratamento de RCUI.

Apesar de três participantes possuírem histórico de cirurgias prévias, nenhum participante do grupo foi submetido a cirurgias relacionadas às DII como colectomia.

Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos participantes do grupo estudado.

Variáveis demográficas e clínicas	Participantes com RCUI (n=18)
Sexo (feminino)	13 (72,3 %)
Idade em anos (média – intervalo)	46 (18 – 79)
Idade ao diagnóstico em anos (média – intervalo)	33 (12 – 54)
Tempo de doença em anos (média – intervalo)	13,6 (1 – 25)
Farmacoterapia:	
Aminossalicilatos orais	18 (100,0 %)
Aminossalicilatos tópicos	5 (27,7 %)
Corticosteróides	0 (0 %)
Azatioprina	6 (33,3 %)
Imunobiológicos	2 (11,1 %)
Classificação de Montreal:	
E1	2 (11,1 %)
E2	7 (38,8 %)
E3	9 (50 %)
Presença de manifestações extraintestinais:	
Sim	4 (22,2 %)
Não	14 (77,8 %)
Complicações ou intercorrências da RCUI:	
Sim	2 (11,1 %)
Não	16 (88,9 %)
Escore de dor (EVA):	
Sem dor (EVA = 0)	8 (44,4 %)
Dor leve (EVA = 1-3)	2 (11,1 %)
Dor moderada (EVA = 4-6)	7 (38,8 %)
Dor grave (EVA = 7-10)	1 (5,7 %)
Escore de dor (EVA) (média – intervalo)	2,7 (0 – 10)
Atividade clínica:	
Em atividade	4 (22,2 %)
Em remissão	14 (77,8 %)
Atividade endoscópica:	
Em atividade	3 (16,6 %)
Em remissão	15 (83,4 %)

PCR (mg/L; média – intervalo)	6,3 (0,6 – 44,4)
Escore de Mayo Total (média – intervalo)	1,4 (0 – 5)

Abreviações: RCUI, retocolite ulcerativa idiopática; DII, doença inflamatória intestinal; EVA, Escala Visual Analógica; PCR, proteína C reativa. Sexo, classes de medicamentos em uso, distribuição da amostra por classificação de Montreal, presença de manifestações extraintestinais, complicações ou intercorrências relacionadas à RCUI, distribuição da amostra por classificação de EVA, presença de atividade clínica e/ou atividade endoscópica estão expressas em porcentagem (%); Idade, idade ao diagnóstico, tempo de doença, escore de dor por EVA, valor de PCR e escore de Mayo Total da amostra estão expressas como média e intervalo compreendido (valor mínimo – valor máximo).

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Ao avaliar a percepção subjetiva da dor mediante aplicação da EVA, notou-se que o escore médio do grupo estudado foi de 2,7, número compreendido dentro da classificação de dor leve, com variação entre os extremos da escala, 0 e 10. Oito (44,4 %) participantes apresentaram escore 0, compatível com ausência de dor, enquanto sete (38,8 %) apresentaram escores compatíveis com dor moderada, sendo que a maior parte dos participantes se distribuiu entre esses dois grupos.

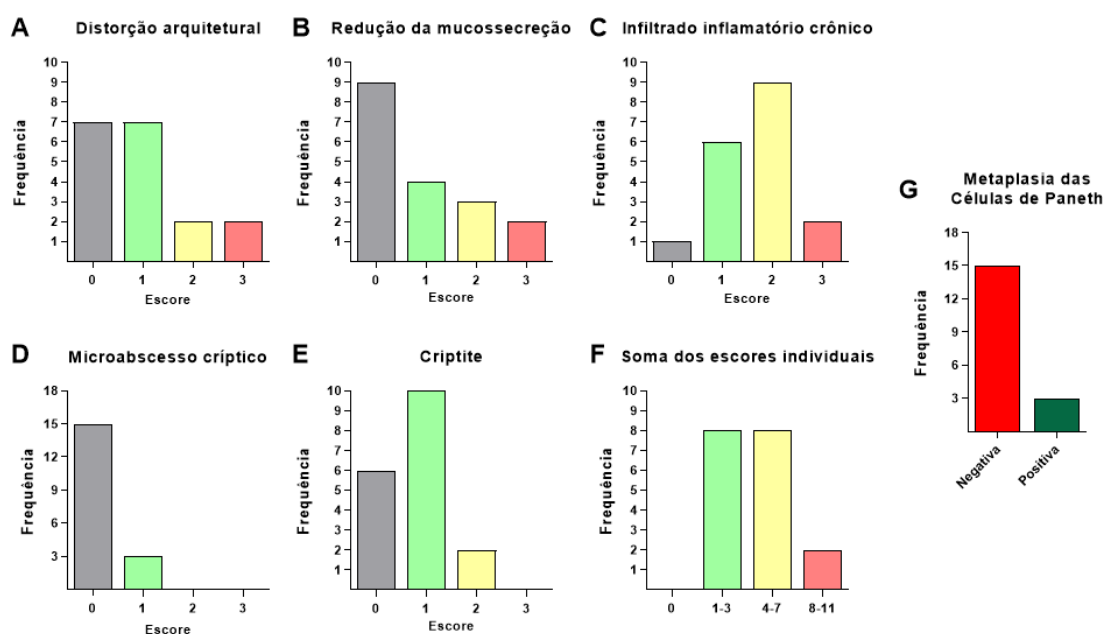
Quando analisada a presença de atividade clínica (escore de Mayo Total acima de 2 na consulta de ingresso no estudo ou que apresentavam algum dos subescores individuais com pontuação excedente a 1) ou atividade endoscópica (escore de Mayo Endoscópico diferente de 0 ou 1), viu-se que apenas quatro participantes (22,2 %) estavam em atividade clínica e três indivíduos (16,6 %) possuíam colonoscopias de acompanhamento da doença apresentando atividade endoscópica.

O valor médio da PCR do grupo foi de 6,3 mg/L, variando de 0,6 mg/L a 44,4 mg/L entre os participantes. Por fim, a média do escore de Mayo Total foi de 1,4, sendo que o escore mínimo apresentado pelos participantes foi de 0 e o escore máximo de 5.

A Figura 3 apresenta histogramas de frequência das variáveis histopatológicas de interesse a partir do laudo das biópsias de cada participante. As Figuras 3A-E demonstram a frequência de cada variável a partir da intensidade (ausente, leve, moderada ou severa) com a qual foram descritas nos 18 laudos. Percebe-se que a maior parte da amostra estudada pontuou na avaliação dos achados que denotam cronicidade da doença, apresentando distorção arquitetural (Figura 3A) e infiltrado inflamatório crônico (Figura 3C). Doze sujeitos também pontuaram na avaliação de um dos parâmetros relacionados à presença de atividade

histológica aguda da doença, criptite (Figura 3E). O intervalo compreendido pela soma dos escores individuais foi de 1 a 11, ou seja, nenhum participante estava em remissão histológica neste estudo, que demandaria somatório total igual a 0. De forma a permitir um melhor estudo histopatológico para os resultados subsequentes, os indivíduos foram divididos entre 3 grupos de avaliação histológica que abrangiam somatório de 1 a 3, 4 a 7 e de 8 a 11 (Figura 3F). A maioria dos participantes não apresentou metaplasia das células de Paneth (Figura 3G) nos cortes histológicos avaliados.

Figura 3 - Histogramas de frequência dos parâmetros histopatológicos e da soma dos escores histopatológicos individuais.



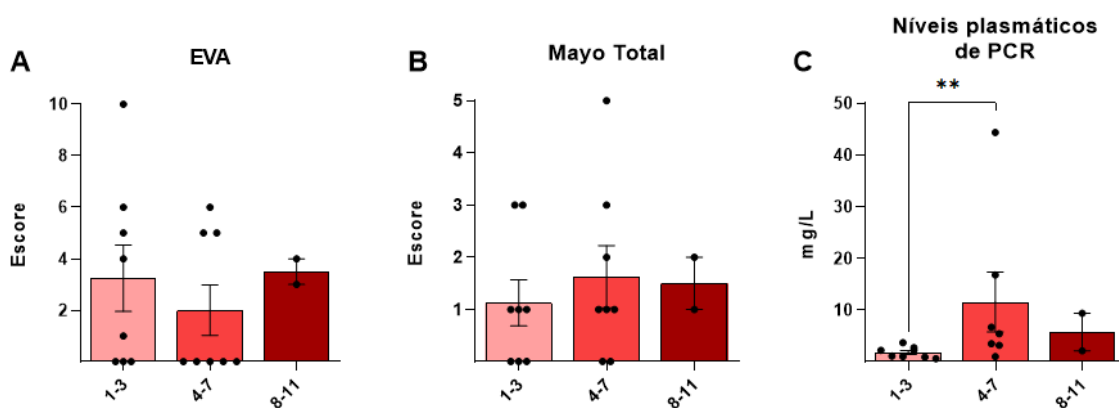
A Figura 3G, que não segue a premissa dos demais gráficos e variáveis, demonstra a ausência ou presença (não quantificada em intensidade ou frequência) da descrição de metaplasia das células de Paneth nas lâminas analisadas.

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A partir da divisão instituída, a Figura 4 mostra a relação da soma dos escores histopatológicos com os escores de Mayo Total e da EVA, e com os níveis plasmáticos da PCR. Não houve diferença significativa entre os diferentes grupos das somas do escore histopatológico quando classificados de acordo com o escore da EVA (Figura 4A) [$H = 0,71$; $P > 0,05$] ou de acordo com o escore de Mayo Total (Figura 4B) [$H = 0,63$; $P > 0,05$], demonstrando ausência de associação do escore histopatológico proposto por este trabalho com os escores clínico-endoscópicos. No entanto, foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores médios da PCR entre os grupos determinados pelas somas do escore histopatológico (Figura 4C) [$H = 5,72$;

$P < 0,05$]. Considerando a grande diferença entre o n amostral de cada grupo, só os dois primeiros grupos (1-3 e 4-7, que representam, respectivamente, avaliação histopatológica leve e moderada) foram analisados estatisticamente. Entre os dois primeiros grupos, manteve-se a diferença significativa entre os valores da PCR [$U = 7,50$; $P < 0,01$].

Figura 4 - Relação entre os três grupos criados a partir da soma dos escores histopatológicos individuais e outros parâmetros clínico-endoscópicos e bioquímico.

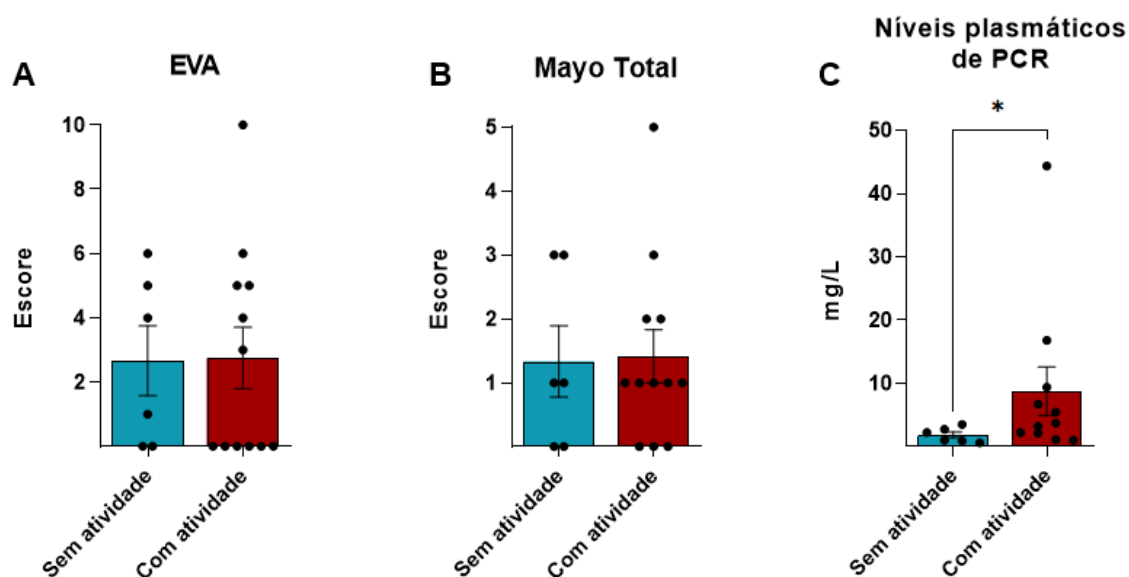


(A) Quantificação da dor a partir da EVA apresentada aos indivíduos do estudo. (B) Escore de Mayo Total segundo características clínico-endoscópicas. (C) Níveis de PCR mensurados no plasma dos participantes. Média \pm Erro Padrão da Média, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$. A PCR foi quantificada empregando kit comercial, sendo que um dos pacientes não teve PCR mensurada. Teste de Kruskal-Wallis seguido de teste de Dunn para amostras não pareadas. Na Figura 4C, também foi realizado o Teste U de Mann-Whitney entre os grupos 1-3 e 4-7. EVA, Escala Visual Analógica; PCR, Proteína C Reativa.

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A Figura 5, por sua vez, buscou estabelecer correlações entre os mesmos escores apresentados na Figura 4 e os níveis plasmáticos da PCR com a presença de atividade histológica aguda. Seis indivíduos não apresentaram achados histopatológicos compatíveis com doença em atividade histológica enquanto doze apresentaram. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quando avaliado o escore da EVA (Figura 5A) [$U = 33$; $P > 0,05$] ou o escore de Mayo Total (Figura 5B) [$U = 35$; $P > 0,05$] dos grupos sem atividade e com atividade histológica aguda. Os níveis plasmáticos de PCR diferiram significativamente entre os grupos (Figura 5C) [$U = 13$; $P < 0,05$].

Figura 5 - Atividade histológica aguda e sua relação com outros parâmetros clínico-endoscópicos e bioquímico.



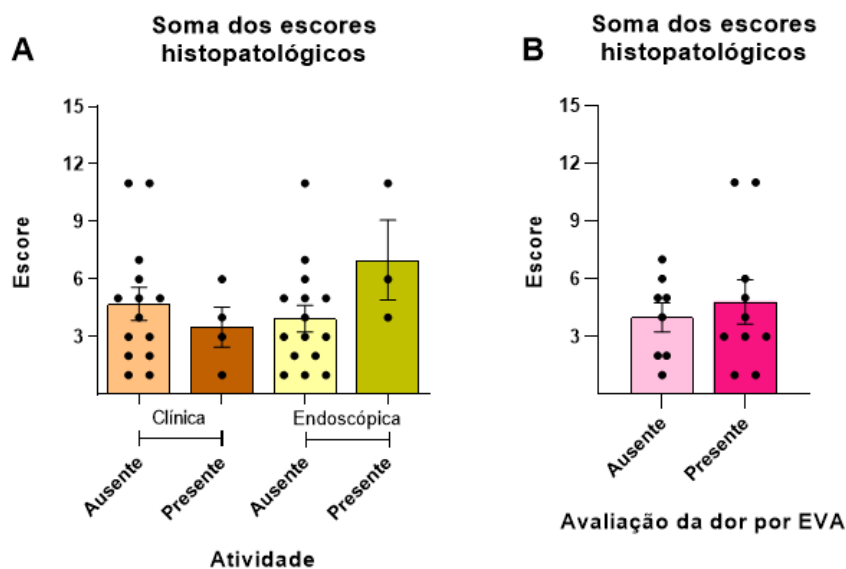
(A) Quantificação da dor a partir da EVA apresentada aos indivíduos do estudo. (B) Escore de Mayo Total segundo características clínico-endoscópicas. (C) Níveis de PCR mensurados no plasma dos participantes. Média \pm Erro Padrão da Média, * P < 0,05. A PCR foi quantificada empregando kit comercial, sendo que um dos pacientes não teve PCR mensurada. Teste U de Mann-Whitney unicaudal para amostras não pareadas. EVA, Escala Visual Analógica; PCR, Proteína C Reativa.

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Buscando compreender a relação do escore histopatológico proposto por este estudo com a presença de atividade clínica e/ou de atividade endoscópica, obtiveram-se os resultados apresentados na Figura 6A. Quatro dos 18 indivíduos preencheram os critérios necessários para serem considerados como em atividade clínica enquanto três possuíam colonoscopias com achados compatíveis com atividade endoscópica (Tabela 4). A análise estatística não mostrou diferenças significativas entre a histopatologia dos grupos classificados de acordo com os diferentes estados de atividade da doença (Figura 6A) [U = 23; P > 0,05, U = 9,50; P > 0,05].

A Figura 6B apresenta as classificações de dor (ausente, leve, moderada e grave) conforme a divisão proposta pela EVA e sua relação com o escore histopatológico dos participantes. De forma a obter uma melhor homogeneidade e distribuição dos participantes entre os grupos, o primeiro grupo contou com participantes que referiram ausência de dor (n = 8) enquanto o segundo grupo foi composto por participantes que apresentavam dor (n = 10). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Figura 6B) [U = 39; P > 0,05].

Figura 6 - Presença de atividade clínica e endoscópica, bem como de dor segundo a EVA, e sua relação com a soma dos escores histopatológicos individuais.

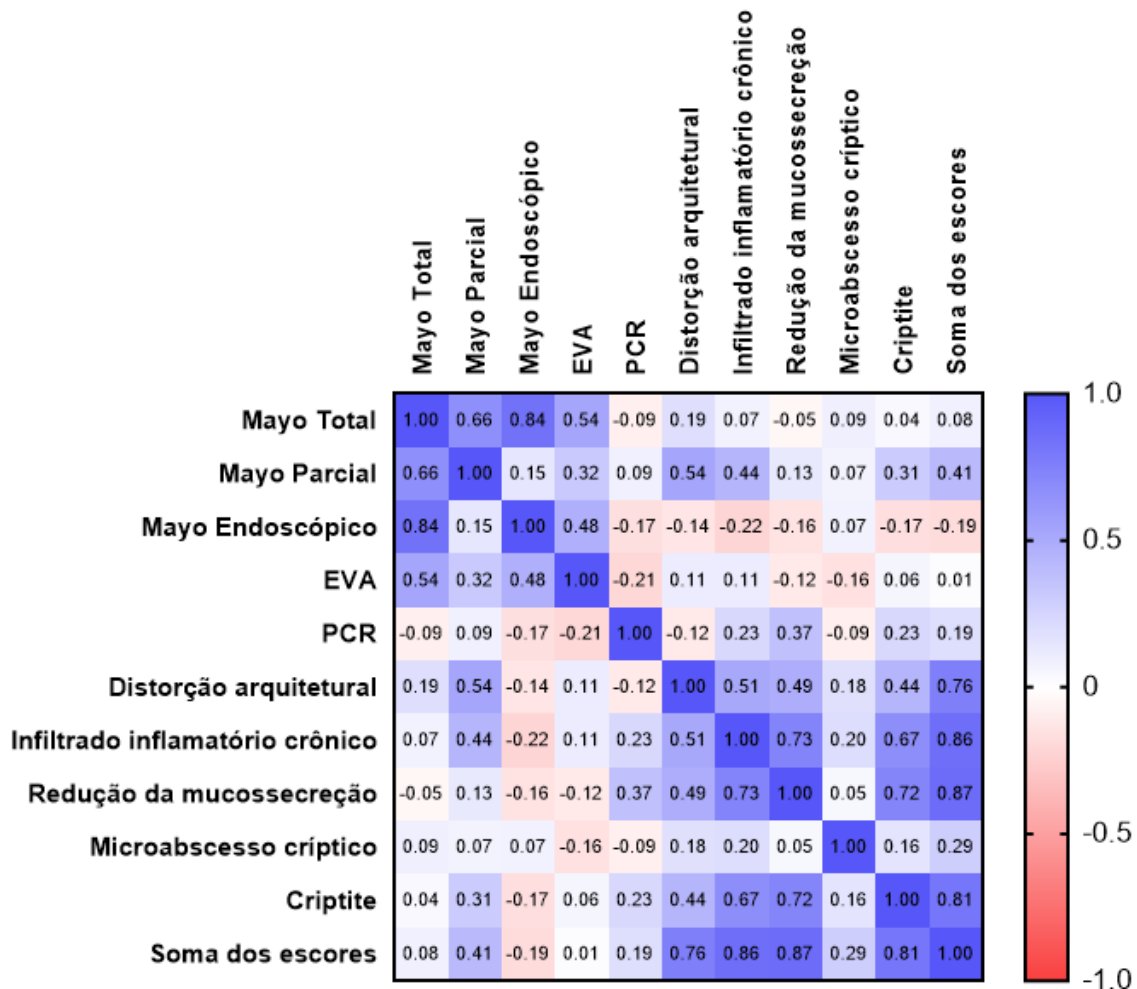


(A) Presença de atividade clínica e de atividade endoscópica segundo Escore de Mayo. (B) Presença de dor, quantificada a partir da EVA apresentada aos indivíduos do estudo. Média \pm Erro Padrão da Média, * $P < 0,05$. Teste U de Mann-Whitney unicaudal para amostras não pareadas. EVA, Escala Visual Analógica; PCR, Proteína C Reativa.

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A Figura 7 apresenta a correlação de Pearson entre as mais importantes variáveis (clínicas, endoscópica, bioquímica e histológicas) utilizadas no presente estudo. Percebe-se que não há forte correlação entre as variáveis estudadas, porém pontua-se os principais achados na tabela contida dentro da Figura 7. Nesta tabela, pode-se observar que o escore de Mayo Parcial correlacionou significativamente com a distorção arquitetural, enquanto o escore segundo a EVA correlacionou significativamente com o escore de Mayo Total e com o escore de Mayo Endoscópico. Nota-se, a partir do gráfico, que vários dos parâmetros histopatológicos também se correlacionaram entre si e com a soma dos escores histopatológicos, para a qual contribuíram. Essa lógica também pode ser utilizada para entender as correlações do escore de Mayo Total e de seus escores contribuintes, Mayo Parcial e Endoscópico.

Figura 7 - *Heatmap* e tabela correspondente (com valores de P) apresentando as correlações das principais variáveis utilizadas no presente estudo.



Parâmetro 1	Parâmetro 2	Valor de P
Mayo Total	Escore EVA	< 0,05 *
Mayo Parcial	Distorção arquitetural	< 0,05 *
Mayo Endoscópico	Escore EVA	< 0,05 *

Correlação de Pearson. * P < 0,05. EVA, Escala Visual Analógica; PCR, Proteína C Reativa.
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho analisou o estado histopatológico de indivíduos portadores de RCUI e o correlacionou com escores clássicos que avaliam os estados clínico, endoscópico e bioquímico. Identificou-se uma correlação positiva entre a PCR e a presença de atividade histológica aguda, bem como viu-se diferença significativa nos valores da PCR entre grupos com diferentes estados histopatológicos conforme divisão proposta pelos resultados deste estudo.

No que tange à análise dos diferentes tipos de atividade da doença apresentados pela amostra, viu-se que quatro indivíduos possuíam atividade clínica e três indivíduos apresentaram atividade endoscópica. Apenas um único indivíduo apresentou atividade clínica e endoscópica concomitantemente. No entanto, 12 indivíduos demonstraram atividade histológica. Essa dissociação clínica, endoscópica e histológica é de conhecimento na literatura atual^(30,33) e também corrobora com a importância de entender o estado histológico de um indivíduo, que pode prever uma exacerbação com mais acurácia quando em comparação com a avaliação endoscópica isolada ^(15,28,31).

Apesar da distorção arquitetural ter apresentado correlação significativa com o escore de Mayo Parcial (Figura 7), não houve correlação significativa entre o escore histopatológico e escores clínico-endoscópicos (escore de Mayo Total e da EVA) nos resultados trazidos por este trabalho. Estudos anteriores são conflituosos nas conclusões quanto à correlação entre os escores clínicos e escores histológicos na RCUI, porém pontua-se que a independência entre escores resulta na complementação dos dados e na ausência de redundância dos métodos ⁽³¹⁾.

Dentre os parâmetros histopatológicos que remetem à cronicidade, o infiltrado inflamatório, composto por células linfomononucleares, foi o achado que apareceu mais frequentemente nesta amostra estudada, presente em 17 dos 18 participantes. A maior prevalência desse parâmetro sobre os demais também é concordante com o já conhecido pela literatura, pois sabe-se que migração e infiltração de células T na mucosa colônica iniciam e perpetuam o processo de inflamação crônica, favorecendo a destruição tecidual⁽³⁵⁾. Nenhum participante do estudo apresentou-se em remissão histológica, ou seja, com resolução da distorção arquitetural e redução do infiltrado inflamatório crônico.

Embora não esteja formalmente estabelecida como um alvo da terapêutica da RCUI, a remissão histológica tem sido aventada como uma possível nova meta a ser atingida no manejo da doença por estar relacionada a melhores desfechos clínicos⁽²⁸⁾. Nesse contexto, seria de muita utilidade no diagnóstico e no seguimento clínico da doença um sistema de escore validado que seja de ampla e fácil aplicabilidade, que sirva para mensurar a melhora histológica de um indivíduo a partir de um tratamento instituído, ou que possa se correlacionar com outros desfechos clínicos⁽²⁹⁾. Apesar do esforço em padronizar o uso de um escore histológico para a RCUI, nenhum é amplamente utilizado. A revisão de Neri et al., em 2021⁽²⁸⁾, teve como objetivo identificar todos os sistemas de escores já concebidos para a avaliação histológica das DII e identificar seus pontos fortes e fracos. Citam-se, a seguir, as características levantadas dos quatro principais escores da RCUI, segundo a mesma revisão. O escore Riley, não validado, apesar de ser julgado como completo e de fácil aplicação, carece de detalhes quanto à gradação de alguns dos parâmetros considerados pelo escore⁽²⁸⁾. Por sua vez, o escore Geboes apresenta-se como um bom escore para avaliar tanto anormalidades agudas quanto crônicas e para estratificar doença em atividade ou em remissão, porém também não é validado e não possui fácil reprodutibilidade na prática clínica⁽²⁸⁾. O Índice Histológico de Nancy é o único escore validado cujas variáveis passaram por um rigoroso processo metodológico, mas também não detalha os graus de inflamação histológica trazidos pelo método e não é utilizado na rotina clínica⁽²⁸⁾. Por fim, o Índice de Histopatologia de Robarts, não validado, compreende apenas a avaliação de parâmetros relacionados à atividade aguda, excluindo-se a avaliação dos achados de doença crônica, o que configura a vantagem e também desvantagem desse método⁽²⁸⁾. Portanto, há a necessidade do estabelecimento de um sistema de escore histológico que seja aplicável, reprodutível, padronizado e validado, para que a avaliação histopatológica possa complementar escores endoscópicos e também servir como um norteador de condutas médicas⁽²⁴⁾.

A PCR é um elemento que compõe a bateria de exames complementares utilizados no diagnóstico e seguimento da RCUI, porém seus valores apresentam interpretação reservada no ponto de vista clínico e endoscópico^(15,32). Os valores de PCR diferiram de maneira significativa entre os grupos determinados a partir do escore histopatológico (Figura 4C) e entre os grupos com ausência ou presença de atividade histológica aguda (Figura 5C). Na literatura, está descrita uma correlação positiva da PCR com o escore Riley⁽³⁶⁾, porém que não discrimina atividade

histológica aguda. Em contrapartida, a PCR não apresentou correlação positiva com os escores de Mayo e da EVA utilizados neste trabalho (Figura 7), o que corrobora com as ressalvas já descritas na literatura a respeito da utilidade clínica desse marcador biológico^(15,32). Dessa forma, o resultado trazido por este trabalho pode inaugurar outra perspectiva da PCR durante a avaliação da RCUI como possível preditor do estado e atividade histológicos, ao correlacionar a PCR com a histopatologia na ausência de correlações clínico-endoscópicas positivas. Embora não tenha sido mensurada, a calprotectina fecal não se mostrou como um importante preditor e/ou biomarcador de atividade histológica em estudos prévios, por mais que sua correlação com atividade endoscópica já seja melhor estabelecida na literatura^(37,38).

A avaliação da percepção subjetiva de dor abdominal mediante o uso do escore da EVA não representa um subescore próprio do escore de Mayo. No entanto, o escore da EVA apresentou correlação significativa com os escore de Mayo Total e de Mayo Endoscópico (Figura 7), reforçando a relevância desse sintoma para a interpretação clínica e, possivelmente, também para a inferência da análise endoscópica.

A dor abdominal pode ser considerada um preditor de novas agudizações da doença e é de grande importância quando a qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela RCUI é avaliada^(12,39). Ademais, nos resultados em que a histopatologia é relacionada com a dor, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, ou seja, participantes que não apresentaram atividade histológica referiram dor de maneira semelhante a participantes em atividade histológica. Essa incongruência está em conformidade com o descrito na literatura quando percebe-se que a inflamação da doença não explica totalmente o surgimento e persistência das queixas álgicas, já que muitos indivíduos referem dor abdominal na ausência de atividade clínica, endoscópica ou bioquímica^(12,13,33). Nosso grupo possui grande interesse em identificar um biomarcador de dor no contexto da RCUI e demonstrou, a partir de resultados recentes, a correlação da dor envolvida nas doenças de caráter inflamatório crônico com as vias metabólicas da 5,6,7,8-tetraidrobiopterina (BH4). A BH4 é uma pteridina e desempenha um papel de cofator obrigatório para a produção de aminas biogênicas (tirosina, dopamina e serotonina), para o metabolismo lipídico e para a produção de óxido nítrico⁽⁴⁰⁾. São crescentes as correlações estabelecidas pela literatura entre o

metabolismo da BH4 e a fisiopatologia da dor em doenças experimentais inflamatórias crônicas ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾. Mais recentemente, viu-se que a produção de BH4 por células imunes é essencial para a ativação, proliferação e infiltração de células T nos tecidos ⁽⁴⁵⁾, mecanismo imprescindível na fisiopatologia da RCUI e de notoriedade neste estudo como mencionado anteriormente. Portanto, a participação da BH4, tanto na dor quanto em outros processos fisiopatológicos relacionados à RCUI, merece ser investigada e avaliada em trabalhos futuros.

Como limitações deste estudo, pode-se identificar o pequeno tamanho da amostra de estudo, com sua consequente distribuição assimétrica entre os diversos grupos avaliados por este trabalho. Também pontua-se a análise de biópsias apenas da região retossigmoidea, ao contrário do que preconiza a literatura com a avaliação de amostras de biópsias seriadas de outras regiões do cólon ⁽⁴⁶⁾. No entanto, o estudo é inovador no sentido de se preocupar em promover uma avaliação histopatológica abrangente e ao propor um escore histopatológico de fácil aplicação e de fácil implementação na rotina clínica, sobretudo por ter se fundamentado na dinâmica da própria rotina em si.

Este trabalho traz como conclusão a independência da avaliação clínica e também endoscópica da RCUI com o estado histopatológico da doença, a partir da avaliação dos escores utilizados neste trabalho. A dor, sintoma de interesse ao estudo por sua capacidade em predizer exacerbações em muitos indivíduos, correlacionou-se com escores clínico-endoscópicos porém não com a análise histopatológica. Os resultados envolvendo a PCR, que se correlacionou positivamente com os escores histopatológicos e com a atividade histológica aguda, inauguram uma nova perspectiva à molécula quanto à sua relação com o estado e atividade histológicos na RCUI. Será necessário dar continuidade aos trabalhos que busquem por esses paralelos, de forma que novos estudos possam abranger uma amostra de maior tamanho e procurar por respostas em novas vias metabólicas ou em processos fisiopatológicos recentemente descobertos.

REFERÊNCIAS

1. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon.* 2019;65(12).
2. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. *Immune Netw.* 2017;17(1):25-40.
3. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(1):17–30.
4. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68:s1–106.
5. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(8).
6. Bernstein C, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh K, et al. Doença inflamatória intestinal. *World Gastroenterol Organ Pract Guidel;* 2015.
7. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91–9.
8. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2021[cited 2022 June 20];18(1):56–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00360-x>
9. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(4):259–64.
10. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde; 2020. 6–9 p.
11. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756–70.
12. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(5):778–88.
13. Coates MD, Lahoti M, Binio DG, Szigethy EM, Regueiro MD, Bielefeldt K. Abdominal Pain in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis [Internet].* 2013[cited 2022 May 02];19(10):2207–2214. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>

14. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36). *Arthritis Care Res.* 2011;63(Suppl. 11):240–52.
15. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(2):144–64.
16. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, 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(2):763–86.
17. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2013;7(10):827–51.
18. Gartner LP, Hiatt JL. *Tratado de Histologia em Cores* [Internet]. 2. ed. Rio Janeiro: Guanabara Koogan; 2003[cited 2022 May 02]. Available from: <https://books.google.com/books?id=KewQVHKol-0C&pgis=1>
19. Ross, Michael H.; Pawlina W. *Histologia: texto e atlas.* 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
20. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: A practice guide. *Virchows Arch.* 2014;464(5):511–27.
21. Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;47(3):404–9.
22. Kumar, V.; Abbas, Abul K.; Aster JC V. *Robbins & Cotran: Patologia - Bases Patológicas.* 9. ed. Rio Janeiro: Elsevier; 2016. 1504p.
23. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005 Sept;19(Suppl A).
24. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. Eccoesgar guideline for diagnostic assessment in ibd part 2: Ibd scores and general principles and technical aspects. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(3):273-284E.
25. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al.

- Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462–76.
26. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011[cited 2022 May 20];141(4):1194–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.054>
 27. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D’Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, 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*. 2021;160(5):1570–83.
 28. Neri B, Mossa M, Scucchi L, Sena G, Palmieri G, Biancone L. Histological scores in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2021;22(1):9–22.
 29. Bryant R V., Winer S, SPL T, Riddell RH. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is “complete” remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohn’s Colitis* [Internet]. 2014[cited 2022 May 20];8(12):1582–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.011>
 30. Salem MS, Melmed GY. The Role of Histology in Determining Disease Activity, Treatment, and Prognosis: Are We There yet? *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2019[cited 2022 Aug 25];29(3):437–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.02.010>
 31. Arkteg CB, Sørbye SW, Riis LB, Dalen SM, Florholmen J, Goll R. Real-life evaluation of histologic scores for Ulcerative Colitis in remission. *PLoS One*. 2021;16(3 March):1–12.
 32. Langhorst J, Boone J, Lauche R, Rueffer A, Dobos G. Fecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP and White Blood Cell count as an indicator for mucosal healing and clinical course of disease in patients with mild to moderate Ulcerative Colitis: Post HOC analysis of a Prospective Clinical Trial. *J Crohn’s Colitis*. 2016;1–25.
 33. Lassen A, Stotzer PO, öhmanb L, Isakssonc S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohn’s Colitis* [Internet]. 2015;9(1):26–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.002>
 34. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Asa for Mildely To Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9.
 35. Marsal J, Agace WW. Targeting T-cell migration in inflammatory bowel disease. *J Intern Med*. 2012;272(5):411–29.

36. Mosli M, Bhandari A, Nelson SA, D'Haens G, Feagan BG, Baker KA, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(8).
37. Magro F, Lopes J, Borralho P, Lopes S, Coelho R, Cotter J, et al. Comparing the Continuous Geboes Score with the Robarts Histopathology Index: Definitions of Histological Remission and Response and their Relation to Faecal Calprotectin Levels. *J Crohn's Colitis.* 2020;14(2):169–75.
38. Dulai PS, Levesque BG, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ. Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease: Review. *Gastrointest Endosc [Internet].* 2015[cited 2022 Oct 20];82(2):246–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1974>
39. Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(11):1575–84.
40. Werner ER, Blau N, Thöny B. Tetrahydrobiopterin: Biochemistry and pathophysiology. *Biochem J.* 2011;438(3):397–414.
41. Latremoliere A, Costigan M. GCH1, BH4 and Pain. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(10):1728–41.
42. Latremoliere A, Latini A, Andrews N, Cronin SJ, Fujita M, Gorska K, et al. Reduction of Neuropathic and Inflammatory Pain through Inhibition of the Tetrahydrobiopterin Pathway. *Neuron.* 2015;86(6):1393–406.
43. Turnes BL. Papel do metabolismo da tetraidrobiopterina na fisiopatologia da dor inflamatória [Tese]. Florianópolis:Programa Pós-Graduação em Bioquímica. Universidade Federal de Santa Catarina; 2019
44. Fujita M, Scheffer DL, Turnes BL, Cronin SJF, Latrémolière A, Costigan M, et al. Sepiapterin Reductase Inhibition Leading to Selective Reduction of Inflammatory Joint Pain in Mice and Increased Urinary Sepiapterin Levels in Humans and Mice. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):57–66.
45. Cronin SJF, Seehus C, Weidinger A, Talbot S, Reissig S, Seifert M, et al. The metabolite BH4 controls T cell proliferation in autoimmunity and cancer. *Nature [Internet].* 2018[cited 2022 Set 20];563(7732):564–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0701-2>
46. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, Püspök A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosing Colitis: a Prospective Study on Essential Parameters for Reaching a Diagnosis. *Endoscopy.* 2003;35(12):1004–8.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) Sr(a). está sendo convidado(a) a fazer parte de um estudo de pesquisa, com o título **“PAPEL DO METABOLISMO DA TETRAHIDROBIOPTERINA NA FISIOPATOLOGIA DA COLITE E NO SEU TRATAMENTO”**. Este termo de consentimento tem o objetivo de fornecer informações sobre o estudo que está sendo proposto.

Leia este termo de consentimento atentamente e, se tiver alguma dúvida, peça explicações ao médico ou a alguém da equipe do estudo. Se concordar em participar do estudo e autorizar o uso e divulgação das informações obtidas durante o estudo, assine a última página deste termo de consentimento e faça uma rubrica na primeira página.

A colite ulcerativa é uma doença inflamatória do cólon, intestino grosso, que se caracteriza por inflamação e ulceração da camada mais superficial do cólon (mucosa intestinal). A doença de Crohn também é uma doença inflamatória do trato gastrointestinal, mas além da mucosa intestinal pode afetar qualquer área, incluindo o intestino delgado. A fisiopatologia destas condições não está completamente elucidada o que repercute num tratamento farmacológico insatisfatório. O melhor entendimento da fisiopatologia e o reconhecimento de marcadores prognósticos nestes pacientes poderá permitir uma escolha mais racional das modalidades terapêuticas.

Objetivo do estudo e justificativa

O objetivo deste estudo é avaliar uma série de alterações do exame clínico e exames de laboratório que podem ocorrer em indivíduos com diferentes tipos de colite. Sua participação nos ajudará no entendimento dessas doenças e das demais complicações associadas.

Procedimentos do estudo

Os procedimentos serão os mesmos realizados nas suas consultas de rotina no ambulatório. Serão feitas algumas perguntas sobre a sua saúde, e será realizado um exame físico habitual do seguimento médico.

Será realizada uma coleta única de sangue e de urina, no momento da consulta, que servirá para a realização de todos os exames sanguíneos do estudo. Não será realizado nenhuma outra coleta adicional.

Os dados de exame clínico e exames laboratoriais poderão ser obtidos diretamente durante a consulta ou dos registros no seu prontuário médico.

Pela sua participação, você não receberá qualquer valor em dinheiro, da mesma forma que não terá qualquer despesa com o que for necessário para o estudo.

Nos casos em que sejam coletadas amostras de biopsias intestinais de exames colonoscópicos de rotina e acompanhamento, com o intuito de controle da evolução da doença e do tratamento, uma pequena porção será conservada de forma apropriada para a realização de ensaios bioquímicos.

Possíveis efeitos indesejáveis

Pode haver desconforto causado pela coleta de amostras de sangue. Os riscos possíveis relacionados à coleta de sangue são inflamação da veia, dor, manchas roxas na pele ou sangramento no local. Você pode ficar constrangido em responder alguma questão. Nos pacientes submetidos a biopsias intestinais, terá o desconforto gerado por esse tipo de intervenções.

Benefício esperado

O benefício do estudo é o maior conhecimento sobre as doenças relacionadas à colite. Isso repercutirá em tratamentos mais eficazes.

Confidencialidade e privacidade dos seus dados e identificação

A equipe do estudo obterá informações suas como nome, endereço, telefone de contato, data de nascimento, dados sobre sua saúde e história médica, além das informações verificadas durante o estudo. Ao apresentar os resultados da pesquisa em congressos ou publicações, a equipe nunca citará seu nome ou dados pessoais.

Posso me recusar a participar do estudo?

Sim. A sua participação neste estudo é voluntária. A qualquer momento você tem o direito de se retirar da pesquisa. Se decidir por não mais participar, não haverá, sob hipótese alguma, nenhum prejuízo do seu atendimento e tratamento médico aos quais tem direito.

Como poderei tirar dúvidas a respeito do estudo?

Em caso de dúvida entre em contato com os profissionais que estão conduzindo o estudo, Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, Dr. Humberto Fenner Lyra Junior, Dra. Alexandra Latini, no ambulatório do Serviço de Gastroenterologia e de Coloproctologia do HU-UFSC, fones (48) 3721-9100, ou no Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo, CCB Novo, UFSC, (48) 3721-4743. Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Biblioteca Universitária Central – Setor de Periódicos (térreo), fone: (48) 3721-9206, ou com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), pelo e- mail conep@saude.gov.br ou fone (61) 3315-5878.

Você receberá uma cópia assinada deste termo de consentimento livre e esclarecido.

Eu li e compreendi este termo de consentimento. Fui devidamente informado sobre os objetivos, as finalidades do estudo e os termos de minha participação. Sou voluntário para participar deste estudo.

Nome do voluntário (ou responsável legal): _____

Assinatura: _____ Data ___/___/___

Nome do pesquisador responsável (ou delegado): _____

Assinatura: _____ Data ___/___/___