



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA RITA DA SILVA GONÇALVES DIAS

**Cicatrização da mucosa na colite ulcerosa: caracterização
endoscópica da regressão da inflamação em gravidade e extensão**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

FRANCISCO ABÍLIO DA SILVA PORTELA

FRANCISCO JOSÉ SANTIAGO FERNANDES AMADO CAMELO

ABRIL/2019

**Cicatrização da mucosa na colite ulcerosa: caracterização
endoscópica da regressão da inflamação em gravidade e extensão**

***Mucosal healing in ulcerative colitis: endoscopic characterization
of the inflammation regression in terms of severity and extension***

Maria Rita da Silva Gonçalves Dias¹

Francisco José Santiago Fernandes Amado Caramelo^{1,2}

Francisco Abílio da Silva Portela^{1,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Laboratório de Bioestatística e Informática Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

³ Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Autor correspondente: Francisco Portela, Serviço de Gastrenterologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal. Email: fasportela@gmail.com

Índice

Abreviaturas	3
Resumo.....	4
Abstract.....	5
Introdução	6
Materiais e métodos	8
1. Desenho do estudo.....	8
2. Seleção da amostra	8
3. Recolha de dados	9
4. <i>Outcomes</i> do estudo.....	10
5. Criação do Score de Uniformidade da Resposta Endoscópica	11
6. Análise de dados	12
Resultados	13
1. Caracterização da amostra	13
2. Resposta Endoscópica, Cicatrização da Mucosa e Cicatrização Completa da Mucosa a nível global e segmentar.....	14
3. Uniformidade da Resposta Endoscópica	20
4. Diminuição do número de segmentos inflamados	22
Discussão.....	23
Referências	28
Anexos	33

Abreviaturas

5ASA	Salicilato(s)
ADM	Adalimumab
AZT	Azatioprina
BIO	Terapêutica biológica
C ₁	Primeira colonoscopia realizada
C ₂	Segunda colonoscopia realizada
CCM	Cicatrização completa da mucosa
CCT	Corticoterapia
CM	Cicatrização da mucosa
CU	Colite ulcerosa
CYA	Ciclosporina
DII	Doença inflamatória intestinal
GLM	Golimumab
IC95%	Intervalo de confiança a 95%
i.e.	Isto é
IFX	Infliximab
MES	<i>Mayo Endoscopic Subscore</i>
MES ₁	<i>Mayo Endoscopic Subscore</i> obtido na primeira colonoscopia realizada
MES ₂	<i>Mayo Endoscopic Subscore</i> obtido na segunda colonoscopia realizada
MH	Medicação habitual
Nº/nº	Número
OR	<i>Odds ratio</i>
RE	Resposta endoscópica
sMES	<i>Mayo Endoscopic Subscore</i> segmentar
sMES _A	<i>Mayo Endoscopic Subscore</i> segmentar no cólon ascendente
sMES _D	<i>Mayo Endoscopic Subscore</i> segmentar no cólon descendente
sMES _R	<i>Mayo Endoscopic Subscore</i> segmentar no reto
sMES _S	<i>Mayo Endoscopic Subscore</i> segmentar no cólon sigmoide
sMES _T	<i>Mayo Endoscopic Subscore</i> segmentar no cólon transversal
SURE	Score de Uniformidade da Resposta Endoscópica
URE	Uniformidade da resposta endoscópica
VDZ	Vedolizumab

Resumo

Introdução: A cicatrização da mucosa (CM) avaliada por endoscopia é um importante objetivo terapêutico na colite ulcerosa (CU) e resulta da regressão da inflamação em gravidade e em extensão/distribuição, dois parâmetros que influenciam o prognóstico da doença e a sua abordagem terapêutica. Uma vez que a maioria dos estudos destaca apenas o primeiro, o nosso objetivo foi caracterizar a regressão conjunta de ambos os parâmetros.

Métodos: Este estudo retrospectivo incluiu doentes com CU que introduziram uma nova medicação entre duas colonoscopias (C_1 and C_2) realizadas dentro de um intervalo de tempo máximo de 2 anos (a conjugação destas condições define um episódio). Aplicou-se o *Mayo Endoscopic Subscore* (MES) a cada segmento do cólon e reto (sMES) e avaliou-se: 1) a resposta endoscópica (RE) (definida como $MES_2 < MES_1$), a CM (definida como RE com $MES_2 \leq 1$) e a CM completa (CCM) (definida como RE com $MES_2 = 0$), a nível global (pela variação do MES) e segmentar (pela variação de cada sMES); 2) a uniformidade da RE (pelo Score de Uniformidade da RE, ou SURE, que mede as diferenças de variação do sMES entre segmentos contíguos, numa escala de 0 a 1); e 3) a diminuição do número de segmentos inflamados (com $sMES > 1$ e com $sMES > 0$). O valor de significância adotado foi 0.05.

Resultados: O estudo incluiu 160 episódios, correspondentes a 95 doentes. A nível global, as taxas de RE, CM e CCM foram, respetivamente, 58.8% (IC95%[51.2-66.4]%), 41.9% (IC95%[34.3-49.5]%) e 17.5% (IC95%[11.6-23.4]%). Apesar de não haver diferenças estatisticamente significativas entre segmentos, as taxas de RE, CM e CCM foram superiores nos segmentos proximais (descendente, transverso e ascendente). Os valores do SURE aproximaram-se de 1 na amostra total de episódios, nos grupos em que houve RE, CM e CCM em pelo menos um segmento e nos grupos com e sem RE, CM e CCM a nível global. Quando houve RE em pelo menos um segmento e o SURE foi < 0.8 , houve RE superior nos segmentos proximais ou limitada aos mesmos em 5 de 10 episódios. Ocorreu diminuição do número de segmentos com $sMES > 1$ e com $sMES > 0$ em 54.4% (IC95%[46.7; 62.1]%) e 41.9% (IC95%[34.3; 49.5]%) dos episódios, respetivamente.

Conclusões: Poderá haver menor RE, CM e CCM nos segmentos distais (reto e sigmoide). Existe uniformidade nas alterações endoscópicas na CU. A regressão da inflamação em extensão/distribuição é mais frequente que a regressão da inflamação em gravidade.

Palavras-chave: Colite ulcerosa; Cicatrização da mucosa; Remissão endoscópica; Resposta endoscópica; *Mayo Endoscopic Subscore*; Avaliação endoscópica segmentar.

Abstract

Background and aims: Endoscopic mucosal healing (EMH) is an important therapeutic goal in ulcerative colitis (UC) and results from the inflammation regression in terms of severity and extension/distribution, two features which impact prognosis and therapeutic approach to UC. Since most studies highlight the first feature, we aimed to characterize the regression of both features together.

Methods: This retrospective study included UC patients who started a new medication between two colonoscopies (C_1 and C_2) performed within a maximum time interval of 2 years (the conjugation of these conditions defined an episode). We applied the Mayo Endoscopic Subscore (MES) to each segment of the colon and rectum (sMES) and assessed: 1) the endoscopic response (ER) (defined as $MES_2 < MES_1$), EMH (defined as ER with $MES_2 \leq 1$) and complete EMH (CEMH) (defined as ER with $MES_2 = 0$), at a global level (by measuring MES variation) and segmental level (by measuring each sMES variation); 2) the ER uniformity (by using the ER Uniformity Score, or ERUS, which measures sMES variation differences between consecutive segments, in a scale of 0 to 1); and 3) the decrease in the number of inflamed segments (with $sMES > 1$ and $sMES > 0$). A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: The study included 160 episodes from a total of 95 patients. Global ER, EMH and CEMH rates were, respectively, 58.8% (CI95%[51.2-66.4]%), 41.9% (CI95%[34.3-49.5]%) and 17.5% (CI95%[11.6-23.4]%). Although there were no statistically significant differences between segments, ER, EMH and CEMH rates were superior in the proximal segments (descending, transverse and ascending colon). ERUS was near 1 in the group of all episodes, in the groups with ER, EMH and CEMH in one or more segments and in the groups with and without global ER, EMH and CEMH. When there was ER in one or more segments and ERUS was < 0.8 , ER was superior in the proximal segments or limited to them in 5 of 10 episodes. 54.4% (CI95%[46.7; 62.1]%) and 41.9% (CI95%[34.3; 49.5]%) of all episodes had a decrease in the number of segments with $sMES > 1$ and with $sMES > 0$, respectively.

Conclusions: There might be lower ER, EMH and CEMH rates in distal segments (rectum and sigmoid colon). There is uniformity in endoscopic changes in UC. Inflammation regression regarding extension/distribution is more common than inflammation regression regarding severity.

Keywords: Ulcerative colitis; Mucosal healing; Endoscopic remission; Endoscopic response; Mayo Endoscopic Subscore; Segmental endoscopic evaluation.

Introdução

A colite ulcerosa (CU) é uma doença inflamatória intestinal (DII) que atinge a mucosa do reto e, numa extensão variável, do cólon. Caracteriza-se por períodos de remissão e de agudização, com sintomas como retorragias, diarreia e dor abdominal, podendo resultar em hospitalização, colectomia e risco aumentado de carcinoma colorretal (CCR) a longo prazo.¹

A cicatrização da mucosa (CM) a nível endoscópico, ou remissão endoscópica,^{2,3} tem ganhado uma importância crescente na abordagem da CU.⁴ A CM correlaciona-se com melhoria clínica e menor risco de agudização e complicações,^{2,5,6} sendo atualmente tão valorizada quanto a remissão clínica enquanto objetivo terapêutico.⁷ Embora ainda não exista uma definição validada de CM, a Organização Internacional para o Estudo da DII (IOIBD) propôs, em 2007, a seguinte: ausência de friabilidade, sangue, erosões e úlceras em todos os segmentos visualizados da mucosa intestinal.⁸ Na CU, a maioria das terapêuticas atualmente aprovadas induz e mantém a CM, nomeadamente os salicilatos (5ASA), a azatioprina (AZT), o vedolizumab (VDZ) e, sobretudo, os agentes anti-TNF α – infliximab (IFX), adalimumab (ADM) e golimumab (GLM).^{4,9} A corticoterapia (CCT) e a ciclosporina (CYA), com regimes terapêuticos de curta duração, induzem mas não mantêm a CM.^{4,9}

Há diversas escalas que quantificam a atividade inflamatória endoscópica da CU, funcionando como indicadores de evolução da doença e guiando a otimização terapêutica tendo em vista a CM.^{10,11} O *Mayo Endoscopic Subscore* (MES), que varia entre 0 e 3,¹² é a escala mais utilizada atualmente,^{4,13} daí que uma das definições de CM mais usadas seja a diminuição do MES para um valor de 1 (mucosa com eritema, padrão vascular diminuído e/ou friabilidade ligeira) ou 0 (mucosa normal ou totalmente cicatrizada).^{14,15} Este último caso equivale à cicatrização completa da mucosa (CCM)⁹, associando-se a melhor prognóstico que o primeiro.¹⁶ Muitos dos ensaios clínicos recentes^{17,18} utilizam um MES modificado, que atribui qualquer grau de friabilidade ao score 2, excluindo esta característica do score 1 e, por isso, da definição de CM, como sugerido pela IOIBD.⁴ Outro conceito importante é o de resposta endoscópica, definida como a simples diminuição do MES de 1 ou mais valores.¹³

A maioria das escalas endoscópicas, inclusive o MES, caracteriza apenas a gravidade (no local de inflamação mais ativa) e não avalia a extensão/distribuição da inflamação,¹⁹⁻²¹ que é também importante pois ambos os parâmetros (gravidade e extensão) influenciam o prognóstico e a abordagem terapêutica.⁹ Ainda, estão descritas lesões descontínuas na CU,¹⁹ como as *skip lesions* e a ausência de atingimento retal, que são exceções ao típico padrão de inflamação contínua a partir do reto.¹ Daqui se conclui a importância da utilização de escalas

que avaliem gravidade e extensão/distribuição da inflamação pelos segmentos do cólon e reto,¹⁹⁻²¹ como são exemplo o *Modified Mayo Endoscopic Score* (MMES)¹⁵ e o *Pancolonic Modified Mayo Score* (*panMayo Score*),²¹ ambos recentemente criados a partir do MES.

Estas novas escalas foram ainda pouco aplicadas e pouco se sabe sobre a evolução do processo de CM, pois há poucos estudos que caracterizem estes padrões de cicatrização conjugando parâmetros como gravidade, extensão, distribuição e tempo.

Neste contexto, foram estudadas colonoscopias de doentes com CU de forma a caracterizar o processo de CM quanto à regressão da gravidade e extensão/distribuição da inflamação, aplicando-se o MES a cada segmento do cólon e reto (MES segmentar ou sMES) – infelizmente a informação dos relatórios das colonoscopias foi insuficiente para a aplicação do MMES ou do *panMayo Score*. Estudou-se ainda a relação da RE, CM e CCM com variáveis como a medicação introduzida, a evolução clínica e o tempo decorrido entre colonoscopias. O objetivo deste trabalho foi, portanto, melhor entender esta doença e melhor fundamentar o seu processo de otimização terapêutica.

Materiais e métodos

1. Desenho do estudo

Este estudo retrospectivo observacional respeitou as normas da Declaração de Helsínquia e as orientações da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Obteve-se o consentimento informado dos doentes para a consulta dos seus processos clínicos e sua inclusão no estudo, garantindo-se a confidencialidade dos dados recolhidos, de acordo com o Regulamento Geral de Proteção de Dados.

2. Seleção da amostra

A primeira seleção de doentes fez-se a 02-11-2018. A partir da base de dados do Grupo de Estudo da DII (GEDII), obteve-se uma lista anonimizada de 639 doentes com o diagnóstico de CU seguidos no CHUC e das datas das colonoscopias respetivas. Após exclusão dos doentes com registos clínicos antigos e incompletos, de entre os restantes 337 doentes selecionou-se o conjunto dos 157 doentes com 2 ou mais colonoscopias realizadas entre 01-01-2012 e 02-11-2018 com um intervalo máximo de 2 anos entre as mesmas. Por colonoscopia entenda-se qualquer exame colonoscópico total ou não total, excluindo-se deste conceito exames realizados após cirurgia de colectomia.

A partir do grupo de 157 doentes já referido, extraiu-se uma amostra inicial de episódios após consulta dos processos clínicos respetivos. Por episódio entenda-se a verificação das três condições seguintes em simultâneo:

- a) Realização de uma primeira colonoscopia (C_1);
- b) Introdução, até 6 meses após C_1 e durante um período mínimo de 2 meses, de uma medicação (na dose recomendada) para a CU, diferente da medicação habitual (MH) do doente e passível de ser incluída num grupo da Tabela 1; excepcionalmente, considerou-se o aumento de dose de uma MH do doente como equivalente à introdução “de novo” da mesma, apenas no caso de ter sido a única alteração terapêutica ocorrida e desta ter resultado melhoria endoscópica em C_2 ; quanto à medicação tópica, não se considerou necessária uma duração mínima da sua toma para o cumprimento desta condição;
- c) Realização de uma segunda colonoscopia (C_2) no período de 2 a 24 meses após b); excepcionalmente, esta condição também se considerou cumprida se, no caso de C_2 ter sido realizada antes de cumpridos os 2 meses de toma da medicação introduzida (à exceção da medicação tópica), houve clara melhoria endoscópica relativamente a C_1 .

Tabela 1. Grupos de medicação introduzida para a CU

Grupo	Medicação introduzida para a CU	MH para a CU
5ASA	Apenas 5ASA oral	∅
TOP	Apenas tópicos +/- 5ASA oral	Sem BIO
CCT	Apenas CCT oral +/- tópicos +/- 5ASA oral	(qualquer MH)
AZT	Apenas AZT +/- CCT oral +/- tópicos +/- 5ASA oral	Sem BIO
BIO	IFX ou ADM ou GLM ou VDZ	(qualquer MH)

Esta tabela foi criada com base nos “degraus” terapêuticos recomendados para a CU (que derivam da comparação da eficácia das diversas medicações na indução de remissão clínica e endoscópica).⁹ Deve ler-se da seguinte maneira: o grupo da medicação introduzida é [Grupo] somente se tiver sido introduzida [Medicação introduzida para a CU] em doente cuja MH é [MH para a CU]. 5ASA oral: messalazina ou sulfassalazina. Tópicos: messalazina ou budesonido. CCT oral: ciclos de prednisolona, metilprednisolona ou budesonido. BIO: terapêutica biológica. +/-: com ou sem; ∅: nenhuma.

Na amostra de episódios incluiu-se um ou mais episódios relativos ao mesmo doente, quando as três condições referidas se verificaram, respetivamente, uma ou mais vezes, sendo neste caso possível (e frequente) a C₂ de um episódio corresponder à C₁ do episódio seguinte.

Além dos casos em que pelo menos uma das três condições referidas não se verificou, excluiu-se também da amostra de episódios as seguintes situações:

- C₁ com MES=0 ou com sMES=0 em todos os segmentos também avaliados por C₂ (pois confundiria a análise estatística);
- C₁ e/ou C₂ sem relatório, com preparação insuficiente para a correta avaliação da mucosa ou associada(s) a toxina de *C. difficile* nas fezes (pois confundiria a análise, uma vez que esta infeção altera o curso da CU podendo contribuir para a sua agudização).²²⁻²⁴

3. Recolha de dados

Para cada episódio, foram registados os seguintes dados:

a) Dados relativos ao doente:

- Sexo, idade aquando do diagnóstico, idade em C₁ e tempo de evolução da CU em C₁;
- Classificação de Montreal da extensão máxima da CU documentada por colonoscopia durante o *follow-up*: E1 (proctite ulcerosa, i.e. inflamação distal à transição retossigmoideia), E2 (CU esquerda ou distal, i.e. distal ao ângulo esplénico) ou E3 (CU extensa ou pancolite, i.e. que ultrapassa o ângulo esplénico em sentido proximal).²⁵

b) Dados relativos às colonoscopias (retirados dos respetivos relatórios e processos clínicos):

- Data de C₁, data de C₂ e intervalo de tempo entre C₁ e C₂;

- Atividade clínica da CU à data da colonoscopia, traduzida pelo *patient-reported outcome* (PRO) derivado do score de Mayo^{26,27}, o qual distingue CU ativa (≥ 3 dejeções diárias e/ou presença de sangue nas fezes, mesmo que raramente e/ou em quantidade vestigial) de CU em remissão (≤ 2 dejeções diárias e ausência de sangue nas fezes); associou-se a CU ativa queixas de “dejeções diarreicas” sem frequência registada e a CU em remissão registos como “doente assintomático” ou “sem queixas intestinais”;
- Número de segmentos avaliados;
- MES, relativo ao conjunto dos segmentos avaliados (MES₁ em C₁ e MES₂ em C₂);
- MES de cada segmento avaliado (sMES): reto (sMES_R), cólon sigmoide (sMES_S), descendente (sMES_D), transverso (sMES_T) e ascendente (sMES_A);
- Número de segmentos com sMES >1 e número de segmentos com sMES >0 .

Utilizou-se a modificação do MES original que atribui qualquer grau de friabilidade a um score de 2.⁴ Considerou-se qualquer alteração relatada distinta de friabilidade, sangue, erosões e úlceras e não prevista pelo MES como correspondente a um score de 1 (por exemplo, congestão, edema, muco, micropápulas, padrão nodular, granularidade, *patch* cecal, lesões petequiais, sufusões subepiteliais, etc.).

c) Dados relativos à medicação tomada para a CU entre C₁ e C₂:

- Grupo da medicação introduzida (Tabela 1);
- Data da introdução da medicação e intervalo de tempo entre esta e C₂;
- Terapêutica tópica: registou-se sempre que feita entre C₁ e C₂.

4. Outcomes do estudo

Os *outcomes* primários do estudo foram os seguintes:

- RE, CM e CCM a nível global (medidas pela variação do MES entre C₁ e C₂);
- RE, CM e CCM a nível segmentar (medidas pela variação do sMES entre C₁ e C₂);
- Uniformidade da RE (avaliada por um score que permite a medição das diferenças de variação do sMES entre segmentos contíguos, entre C₁ e C₂);
- Diminuição do número de segmentos com sMES >1 e do número de segmentos com sMES >0 , entre C₁ e C₂.

Para os três últimos pontos, apenas se teve em conta os segmentos observados em ambas as colonoscopias, pois é frequente o número de segmentos avaliados variar entre C₁ e C₂.

O objetivo secundário do estudo foi explorar a eventual correlação dos *outcomes* primários com cada uma das seguintes variáveis: grupo da medicação introduzida; toma de medicação tópica; intervalo de tempo entre C₁ e C₂; idade em C₁; tempo de evolução da CU em C₁; idade aquando do diagnóstico; sexo; resposta clínica entre C₁ e C₂.

5. Criação do Score de Uniformidade da Resposta Endoscópica

Considerou-se que a uniformidade da resposta endoscópica (URE) é tanto maior quanto mais semelhantes são as REs de segmentos distintos e quanto mais próxima da contiguidade é a relação espacial entre os mesmos. Assim, a URE é máxima se a RE entre C₁ e C₂ é igual em todos os segmentos com sMES₁>0. Por outro lado, a URE é mínima no caso improvável de existir RE máxima (sMES₁=3 e sMES₂=0) e agravamento máximo (sMES₁=0 e sMES₂=3) consecutivamente em todos os segmentos.

Para a criação de um instrumento de medida da URE, começou-se por calcular, para cada segmento observado, a diferença entre o sMES₁ e o sMES₂. Por exemplo, se sMES_{R1}=3, sMES_{S1}=3, sMES_{D1}=2, sMES_{T1}=2 e sMES_{A1}=1, o que equivale a dizer que C₁=[3,3,2,2,1], e se C₂=[1,1,1,0,0], então a diferença é dada por C₁-C₂=[2,2,1,2,1]. Assim, apesar de haver diminuição do sMES na mesma proporção em 3 segmentos, apenas 2 são consecutivos, pelo que se pode dizer que existe URE entre reto e sigmoide, mas não entre os restantes segmentos. Para avaliar esta relação espacial, subtraiu-se os valores de sMES₁-sMES₂ de segmentos consecutivos, obtendo-se um gradiente. Para o exemplo dado, o gradiente é d(C₁-C₂)=[2-2,2-1,1-2,2-1]=[0,1,-1,1]. Aqui, o valor 0 indica que reto e sigmoide responderam de igual forma, o valor 1 seguinte indica que sigmoide e descendente tiveram uma resposta que dista entre si de 1 valor, etc. Portanto, admite-se que a URE máxima corresponderá a um vetor d(C₁-C₂)=[0,0,0,0,0] e a URE mínima acontecerá, por exemplo, se C₁=[3,0,3,0,3] e C₂=[0,3,0,3,0], sendo C₁-C₂=[3,-3,3,-3,3] e d(C₁-C₂)=[6,-6,6,-6].

Obteve-se, assim, os dois extremos da URE, que se definiu como a norma do vetor d(C₁-C₂) i.e. a distância euclideana medida num espaço a 4 dimensões, representada por ||d(C₁-C₂)||. Por conseguinte, a URE máxima seria $\sqrt{0^2+0^2+0^2+0^2}=0$ e a mínima seria $\sqrt{6^2+6^2+6^2+6^2}=12$. Obteve-se, assim, uma medida fechada, variável entre 0 e 12, que se converteu a uma medida variável entre 0 e 1, ao dividir a primeira pela norma do vetor [6,6,6,6].

Por último, é necessário adaptar esta medida a duas situações:

- a) Quando, para o mesmo segmento, sMES₁=0 e sMES₂=0, este segmento deve ser excluído do cálculo da URE, de forma a que a URE máxima também seja atribuída a situações em

que $C_1=[2,2,0,0,0]$ e $C_2=[1,1,0,0,0]$, por exemplo – neste caso, calcular-se-ia $C_1-C_2=[1,1]$, $d(C_1-C_2)=[0]$ e $URE=\sqrt{0^2}=0$;

b) É muito frequente a colonoscopia não ser total, pelo que se deve adaptar o fator de escala de forma a que a medida da URE considere apenas os segmentos avaliados.

A URE pode então ser definida por $\frac{\|\text{grad}(C_1-C_2)\|}{6\sqrt{n}}$, em que n é o número de segmentos avaliados em ambas as colonoscopias excluindo aqueles em que $sMES_1=0$ e $sMES_2=0$. Para uma medida de URE mais conveniente, em que 1 corresponde à URE máxima e 0 à URE mínima, fez-se o complementar da medida anterior, obtendo-se finalmente o Score de Uniformidade da Resposta Endoscópica (SURE), em que:

$$\text{SURE} = 1 - \frac{\|\text{grad}(C_1-C_2)\|}{6\sqrt{n}}$$

6. Análise de dados

A análise dos dados foi realizada com recurso a estatística descritiva e inferencial. Para as variáveis nominais foram obtidas frequências absolutas e/ou relativas, consoante os casos, e para as variáveis quantitativas recorreu-se à média e ao desvio padrão. Relativamente à estatística inferencial, para avaliar a variação do MES e sMES usou-se o teste de McNemar-Bowker, para avaliar as proporções entre segmentos recorreu-se a intervalos de confiança para a proporção, para comparar os diferentes tempos analisados usou-se o teste de Mann-Whitney (após se ter verificado a violação do pressuposto da normalidade através do teste de Shapiro-Wilk), para avaliar a associação entre variáveis nominais utilizou-se o teste exato de Fisher e para avaliar diferenças entre três ou mais grupos usou-se o teste de Kruskal-Wallis. O valor de significância adotado foi de 0.05.

Recorreu-se a diversos softwares, nomeadamente ao IBM SPSS v24, ao R v3.3.2 e ao MS Excel.

Resultados

1. Caracterização da amostra

Tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão já mencionados, foi colhida uma amostra de 160 episódios, correspondente a 95 doentes, cujas características se apresentam em baixo (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização das amostras de episódios e de doentes

		Episódios (160)	Doentes (95)
Doente / CU	Nº episódios/doente	1.7 ± 1.0	
	Sexo Masculino	85 (53.1%)	48 (50.5%)
	Sexo Feminino	75 (46.9%)	47 (49.5%)
	Montreal - E1	9 (5.6%)	6 (6.4%)
	Montreal - E2	55 (34.4%)	33 (34.7%)
	Montreal - E3	96 (60%)	56 (58.9%)
	Idade ao Dx (anos)	33.4 ± 13.9	33.1 ± 14.1
	Idade em C ₁ (anos)	40.7 ± 15.1	
Evolução em C ₁ (anos)		7.5 ± 8.2	
C₁eC₂	Atividade clínica em C ₁	137 (85.6%)	
	Remissão clínica em C ₁	11 (6.9%)	
	Segmentos vistos em C ₁	3.3 ± 1.4	
	Segmentos vistos em C ₂	3.8 ± 1.4	
	Tempos de C ₁ a C ₂ (dias)	309.1 ± 237.9	
Medicação introduzida	5ASA	11 (6.9%)	
	TOP	48 (30%)	
	TOP+5ASA	18 (11.3%)	
	Só TOP	30 (18.8%)	
	CCT	37 (23.1%)	
	AZT	20 (12.5%)	
	CCT+AZT	16 (10.0%)	
	Só AZT	4 (2.5%)	
	BIO	44 (27.5%)	
	IFX	21 (13.1%)	
	ADM	8 (5.0%)	
GLM	8 (5.0%)		
VDZ	7 (4.4%)		

Mostra-se os valores médios (± desvio padrão) das variáveis quantitativas e os valores absolutos (e percentuais) das variáveis nominais, relativos à amostra de episódios e à amostra de doentes. Dx, diagnóstico; Nº, número.

2. Resposta Endoscópica, Cicatrização da Mucosa e Cicatrização Completa da Mucosa a nível global e segmentar

Analizou-se a distribuição dos valores do MES e de cada sMES em C₁ e em C₂ e a alteração percentual respectiva (Figura 1), observando-se que existe um aumento da frequência dos valores mais baixos (0 e 1) e uma diminuição da frequência dos valores mais elevados (2 e 3), tanto a nível global como de cada segmento. Para cada segmento, a frequência de episódios em que o mesmo não é observado diminui entre C₁ e C₂. Quer em C₁ quer em C₂, quanto mais proximal o segmento, maior o número de episódios em que o mesmo não é observado e, portanto, menor o número de episódios em que é observado.

Calculou-se a frequência absoluta, a proporção e a percentagem de RE, CM e CCM, a nível global e segmentar (Tabela 3 e Figura 2), fazendo-se corresponder, para cada episódio, o valor do MES₁ ao respetivo valor do MES₂ e o valor de cada sMES₁ ao respetivo valor de cada sMES₂ (se o segmento em causa tiver sido observado em ambas as colonoscopias). Excluiu-se dos cálculos da RE, CM e CCM de cada segmento todos os episódios em que ambos sMES₁ e sMES₂ têm o valor de 0, não se considerando, para esses casos, que houve RE nem que não houve RE.

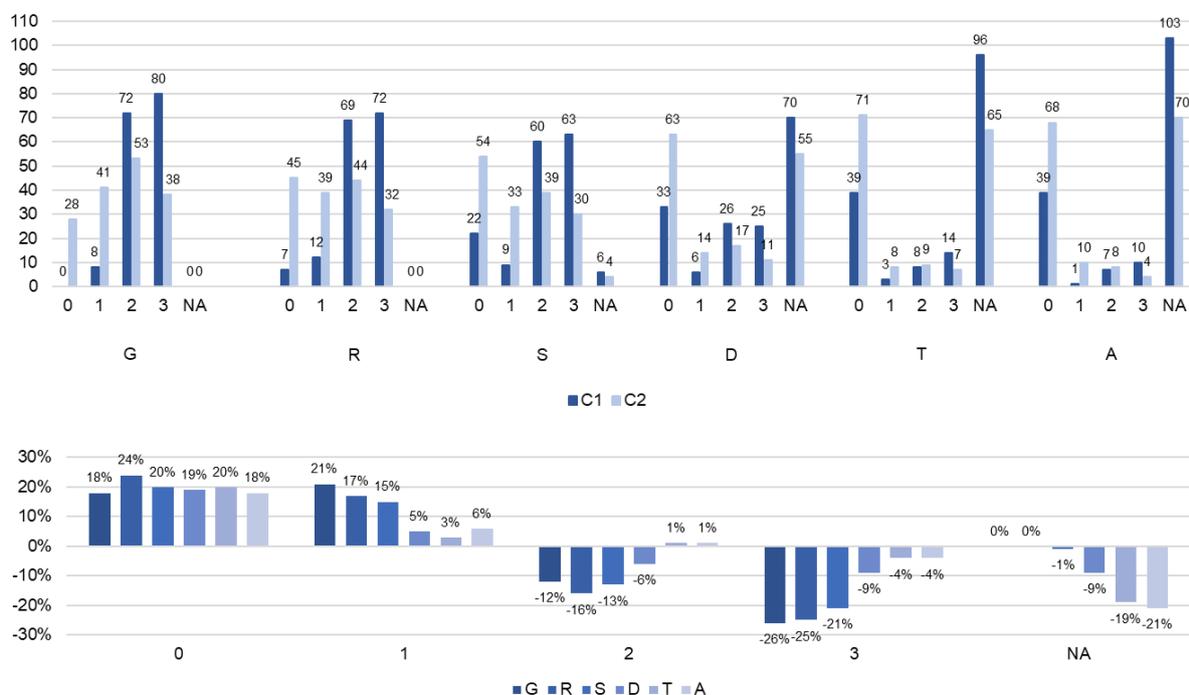


Figura 1. Distribuição dos valores do MES e sMES em C₁ e C₂ (acima) e percentagem da sua alteração entre C₁ e C₂ (abaixo). NA, não observado; G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transverso; A, ascendente.

A nível global, as taxas de RE, CM e CCM foram, respetivamente, 58.8%, 41.9% e 17.5% (Tabela 3). A nível segmentar, por análise dos intervalos de confiança a 95% (IC95%), não existe evidência estatística para considerar que RE, CM e CCM difiram consoante o segmento (Figura 2). A única exceção é a CCM no descendente (52.2%) ser superior, de forma estatisticamente significativa, à CCM no reto (25.8%) e no sigmoide (25.7%). Também não há evidência estatística para considerar que a RE, CM e CCM a nível segmentar difiram, respetivamente, da RE, CM e CCM a nível global, a não ser no cólon ascendente, cujas CM (73.3%) e CCM (53.3%) são significativamente superiores à CM global (41.9%) e CCM global (17.5%), e no descendente, cuja CCM (52.2%) é significativamente superior à CCM global (17.5%).

Tabela 3. Variação do MES e sMES e respetivas RE, CM e CCM global e segmentar

		(s)MES ₂					
		0	1	2	3	%	IC95%
G	MES ₁ 0	0	0	0	0		
	MES ₁ 1	2	2	3	1	RE	58.8 [51.2; 66.4]
	MES ₁ 2	10	20	23	19	CM	41.9 [34.3; 49.5]
	MES ₁ 3	16	19	27	18	CCM	17.5 [11.6; 23.4]
R	sMES _{R1} 0	5	0	2	0		
	sMES _{R1} 1	7	2	2	1	RE	63.2 [55.6; 70.8]
	sMES _{R1} 2	14	19	19	17	CM	49.7 [41.8; 57.5]
	sMES _{R1} 3	19	18	21	14	CCM	25.8 [18.9; 32.7]
S	sMES _{S1} 0	15	0	4	3		
	sMES _{S1} 1	6	0	1	2	RE	62.5 [54.4; 70.6]
	sMES _{S1} 2	12	17	16	14	CM	50.0 [41.6; 58.4]
	sMES _{S1} 3	17	16	17	11	CCM	25.7 [18.4; 33.1]
D	sMES _{D1} 0	20	0	3	1		
	sMES _{D1} 1	3	1	1	1	RE	67.4 [53.8; 80.9]
	sMES _{D1} 2	9	2	4	3	CM	58.7 [44.5; 72.9]
	sMES _{D1} 3	12	1	4	1	CCM	52.2 [37.7; 66.6]
T	sMES _{T1} 0	20	0	2	3		
	sMES _{T1} 1	1	0	1	0	RE	61.9 [41.1; 82.7]
	sMES _{T1} 2	1	2	1	0	CM	52.4 [31.0; 73.7]
	sMES _{T1} 3	7	0	2	1	CCM	42.9 [21.7; 64.0]
A	sMES _{A1} 0	19	0	2	1		
	sMES _{A1} 1	1	0	0	0	RE	73.3 [51.0; 95.7]
	sMES _{A1} 2	2	1	1	0	CM	73.3 [51.0; 95.7]
	sMES _{A1} 3	5	2	0	0	CCM	53.3 [28.1; 78.6]

À esquerda, em tabulação cruzada, mostra-se o nº de episódios em que cada valor do (s)MES₁ corresponde a cada valor do (s)MES₂; à direita, as percentagens (e IC95%) de RE, CM e CCM global e segmentar. Os episódios em que ambos sMES₁=0 e sMES₂=0 não são contabilizados no cálculo da RE, CM e CCM. IC95%, intervalo de confiança a 95%; G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transversal; A, ascendente.

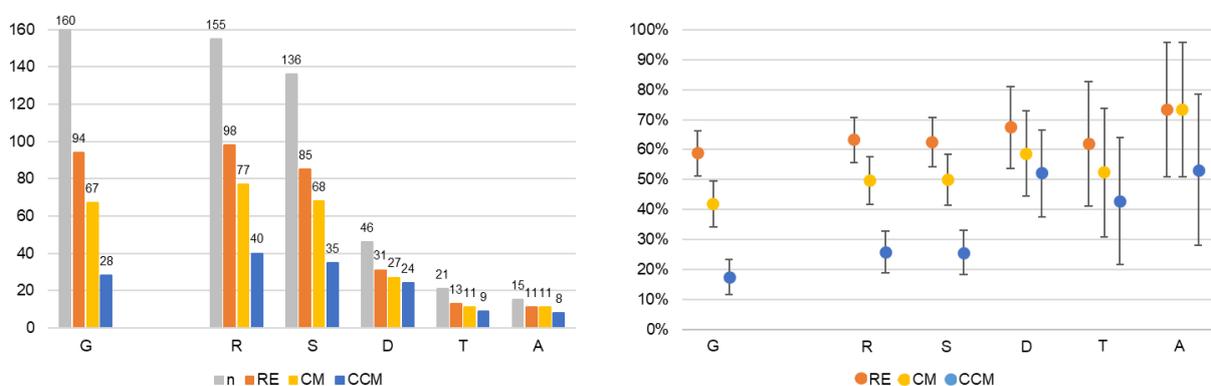


Figura 2. RE, CM e CCM global e segmentar, em números absolutos e em percentagem com o IC95%. n, nº de episódios; G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transversal; A, ascendente.

RE, CM e CCM e grupos de medicação introduzida

Comparou-se a percentagem de RE, CM e CCM, a nível global e de cada segmento, entre os 5 grupos de medicação introduzida (Tabela 4 e Figura 3, metade superior). A nível global, não existe evidência estatística para afirmar que RE, CM e CCM sejam diferentes consoante a medicação, apesar de as três variarem em termos percentuais (RE entre 54.1% e 66.7%, CM entre 31.6% e 54.5%, e CCM entre 10.5% e 27.3%). O mesmo acontece a nível segmentar.

Comparou-se ainda, para cada grupo de medicação introduzida, a percentagem de RE, CM e CCM entre os vários segmentos e entre estes e o global (Tabela 4 e Figura 3, metade inferior). Não existe evidência estatística para afirmar que RE, CM e CCM difiram, em cada grupo de medicação, entre segmentos ou entre cada segmento e o global. As exceções são, no grupo da CCT, as diferenças entre a CM global (37.8%) e a CM do transverso (85.7%), entre a CCM global (13.5%), do reto (29.7%) e do sigmoide (22.2%) e a CCM do ascendente

Tabela 4. RE, CM e CCM global e segmentar por grupo de medicação introduzida

	RE	IC95%	CM	IC95%	CCM	IC95%	
G	5ASA	54.5% (6/11)	[25.1; 84.0]%	54.5% (6/11)	[25.1; 84.0]%	27.3% (3/11)	[1.0; 53.6]%
	TOP	56.3% (27/48)	[42.2; 70.3]%	41.7% (20/48)	[27.7; 55.6]%	16.7% (8/48)	[6.1; 27.2]%
	CCT	54.1% (20/37)	[38.0; 70.1]%	37.8% (14/37)	[22.2; 53.5]%	13.5% (5/37)	[2.5; 24.5]%
	AZT	57.9% (11/19)	[35.7; 80.1]%	31.6% (6/19)	[10.7; 52.5]%	10.5% (2/19)	[0.0; 24.3]%
	BIO	66.7% (30/45)	[52.9; 80.4]%	46.7% (21/45)	[32.1; 61.2]%	22.2% (10/45)	[10.1; 34.4]%
R	5ASA	72.7% (8/11)	[46.4; 99.0]%	72.7% (8/11)	[46.4; 99.0]%	45.5% (5/11)	[16.0; 74.9]%
	TOP	54.3% (25/46)	[40.0; 68.7]%	41.3% (19/46)	[27.0; 55.5]%	21.7% (10/46)	[9.8; 33.7]%
	CCT	64.9% (24/37)	[49.5; 80.3]%	56.8% (21/37)	[43.8; 69.8]%	29.7% (11/37)	[15.0; 44.4]%
	AZT	52.6% (10/19)	[30.2; 75.1]%	31.6% (6/19)	[10.7; 52.5]%	10.5% (2/19)	[0.0; 24.3]%
	BIO	74.4% (32/43)	[61.4; 87.5]%	55.8% (24/43)	[41.0; 70.7]%	30.2% (13/43)	[16.5; 44.0]%
S	5ASA	60.0% (6/10)	[29.6; 90.4]%	60.0% (6/10)	[29.6; 90.4]%	50.0% (5/10)	[19.0; 81.0]%
	TOP	52.9% (18/34)	[36.1; 69.7]%	41.2% (14/34)	[24.6; 57.7]%	17.6% (6/34)	[4.8; 30.5]%
	CCT	66.7% (24/36)	[51.3; 82.1]%	52.7% (19/36)	[36.5; 69.1]%	22.2% (8/36)	[8.6; 35.8]%
	AZT	56.3% (9/16)	[31.9; 80.6]%	31.3% (5/16)	[8.5; 54.0]%	12.5% (2/16)	[0.0; 28.7]%
	BIO	70.0% (28/40)	[55.8; 84.2]%	60.0% (24/40)	[44.8; 75.2]%	35.0% (14/40)	[20.2; 49.8]%
D	5ASA	50.0% (2/4)	[1.0; 99.0]%	50.0% (2/4)	[1.0; 99.0]%	50.0% (2/4)	[1.0; 99.0]%
	TOP	54.5% (6/11)	[25.1; 84.0]%	45.5% (5/11)	[16.0; 74.9]%	36.4% (4/11)	[7.9; 64.8]%
	CCT	73.3% (11/15)	[51.0; 95.7]%	53.3% (8/15)	[28.1; 78.6]%	46.7% (7/15)	[21.4; 71.9]%
	AZT	66.7% (2/3)	[13.3; 100.0]%	66.7% (2/3)	[13.3; 100.0]%	66.7% (2/3)	[13.3; 100.0]%
	BIO	76.9% (10/13)	[54.0; 99.8]%	76.9% (10/13)	[54.0; 99.8]%	69.2% (9/13)	[44.1; 94.3]%
T	5ASA	0.0% (0/2)		0.0% (0/2)		0.0% (0/2)	
	TOP	40.0% (2/5)	[0.0; 82.9]%	40.0% (2/5)	[0.0; 82.9]%	20.0% (1/5)	[0.0; 55.1]%
	CCT	100.0% (7/7)		85.7% (6/7)	[59.8; 100.0]%	71.4% (5/7)	[38.0; 100.0]%
	AZT	100.0% (2/2)		50.0% (1/2)	[0.0; 100.0]%	50.0% (1/2)	[0.0; 100.0]%
	BIO	40.0% (2/5)	[0.0; 82.9]%	40.0% (2/5)	[0.0; 82.9]%	40.0% (2/5)	[0.0; 82.9]%
A	5ASA	0.0% (0/1)		0.0% (0/1)		0.0% (0/1)	
	TOP	33.3% (1/3)	[0.0; 86.7]%	33.3% (1/3)	[0.0; 86.7]%	0.0% (0/3)	
	CCT	100% (6/6)		100% (6/6)		83.3% (5/6)	[53.5; 100.0]%
	AZT	100.0% (1/1)		100.0% (1/1)		0.0% (0/1)	
	BIO	75.0% (3/4)	[32.6; 100.0]%	75.0% (3/4)	[32.6; 100.0]%	75.0% (3/4)	[32.6; 100.0]%

A RE, CM e CCM são apresentadas em percentagem (e proporção), com o respetivo IC95%. G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transverso; A, ascendente.

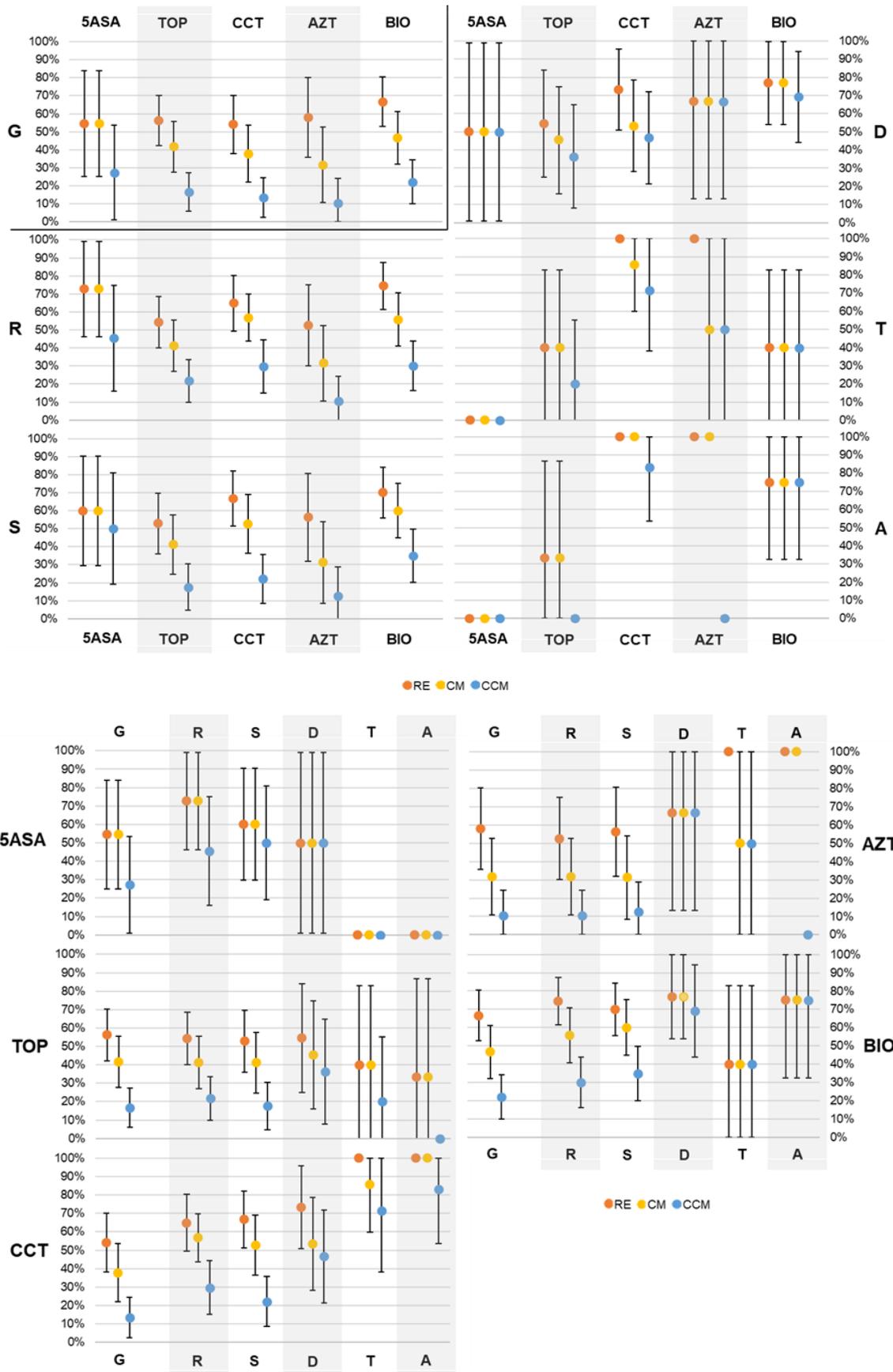


Figura 3. Percentagem (e IC95%) de RE, CM e CCM global e segmentar por grupo de medicação introduzida. Os dados são os mesmos em cima e em baixo, mas agrupados de forma diferente. G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transverso; A, ascendente.

(83.3%), e entre a CCM global (13.5%) e do sigmoide (22.2%) e a CCM do transverso (71.4%), e, no grupo da BIO, a diferença entre a CCM global (22.2%) e a CCM no descendente (69.2%).

RE, CM e CCM e tempo decorrido entre colonoscopias

O intervalo de tempo de C₁ a C₂ (Tabela 5) difere de forma estatisticamente significativa entre os grupos com e sem CM global e entre os grupos com e sem CCM global. O mesmo se passa a nível do cólon sigmoide. Também há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem CM no reto e entre os grupos com e sem RE no transverso. Nos casos referidos, o tempo decorrido entre C₁ e C₂ é superior no primeiro grupo mencionado, i.e. nos grupos em que há RE, CM ou CCM. Não há outras diferenças estatisticamente significativas.

RE, CM e CCM e tempo de evolução da CU em C₁

O tempo de evolução da CU em C₁ não difere de forma estatisticamente significativa entre os grupos com e sem RE, CM e CCM, tanto a nível global como de cada segmento, à exceção do cólon sigmoide, em que este tempo difere de forma estatisticamente significativa entre todos os grupos, sendo superior nos grupos com RE, CM e CCM relativamente aos grupos em sem RE, CM e CCM, respetivamente (Tabela 5).

Tabela 5. Tempo entre C₁ e C₂ e de evolução da CU consoante a RE, CM e CCM global e segmentar

		RE			CM			CCM		
		Sim	Não	p	Sim	Não	p	Sim	Não	p
Tempo de C ₁ a C ₂	G	333±258	276±203	0.401	388±260	252±204	0.001	413±248	287±231	0.010
	R	321±249	267±197	0.371	349±251	254±202	0.019	329±232	292±233	0.286
	S	329±258	240±186	0.111	377±261	214±177	<0.001	391±248	263±225	0.003
	D	367±206	350±287	0.614	393±202	317±269	0.170	399±211	320±252	0.180
	T	455±194	262±164	0.036	461±200	301±174	0.057	422±169	357±225	0.286
	A	429±207	363±138	0.602	429±207	363±138	0.602	424±244	397±115	0.817
Tempo de evolução	G	8.0±8.0	6.9±8.6	0.244	8.3±8.4	7.0±8.0	0.302	8.5±9.1	7.3±8.0	0.568
	R	8.2±8.5	5.7±6.5	0.067	8.7±9.0	5.8±6.4	0.051	9.5±11.0	6.5±6.3	0.376
	S	8.6±8.9	5.6±6.7	0.022	9.5±9.3	5.5±6.4	0.003	10.6±10.6	6.4±7.0	0.015
	D	11.0±11.3	5.1±5.2	0.133	10.7±11.7	6.4±6.5	0.409	11.2±12.0	6.3±6.4	0.277
	T	11.6±11.8	14.6±16.8	0.750	9.1±11.0	17.0±15.6	0.194	10.6±11.6	14.4±15.1	0.647
	A	10.3±11.2	21.5±19.3	0.286	10.3±11.2	21.5±19.3	0.286	10.9±12.9	16.1±15.8	0.563

A tabela mostra o tempo médio entre C₁ e C₂ (± desvio padrão) em dias (em cima) e o tempo médio de evolução da CU em C₁ (± desvio padrão) em anos (em baixo), nos grupos com e sem RE, CM e CCM, com o valor p correspondente à sua comparação. G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transverso; A, ascendente.

RE, CM e CCM e resposta clínica entre C₁ e C₂

A nível global, no reto e no sigmoide, existe associação estatisticamente significativa entre a resposta clínica (i.e. atividade clínica em C₁ seguida de remissão clínica em C₂) e a RE, CM e CCM, no sentido em que a resposta clínica é mais provável quando existe RE, CM e CCM e vice-versa (Tabela 6). O mesmo se passa no cólon transverso e descendente, mas apenas relativamente à CM, no caso do transverso, e à CM e CCM, no descendente.

Tabela 6. Associação entre a resposta clínica e a RE, CM e CCM, a nível global e segmentar

		Resposta clínica entre C ₁ e C ₂											
		G		R		S		D		T		A	
		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
RE	Sim	52	26	54	29	45	24	25	25	25	6	5	4
	Não	7	50	3	46	3	42	12	12	12	0	0	4
	<i>p</i>	<0.001		<0.001		<0.001		1.000		0.163		0.105	
	OR	14.3		28.6		26.3							
	IC95%	[5.7; 35.9]		[8.2; 99.9]		[7.4; 93.6]							
CM	Sim	47	11	52	15	42	15	15	7	6	2	5	4
	Não	12	65	5	60	6	51	2	13	0	9	0	4
	<i>p</i>	<0.001		<0.001		<0.001		0.002		0.002		0.105	
	OR	23.1		41.6		23.8		13.9		∞			
	IC95%	[9.4; 56.9]		[14.2; 122.3]		[8.5; 66.7]		[2.4; 79.2]					
CCM	Sim	20	5	28	8	18	10	13	6	4	2	4	3
	Não	39	71	29	67	30	56	4	14	2	9	1	5
	<i>p</i>	<0.001		<0.001		0.008		0.008		0.109		0.266	
	OR	7.3		8.1		3.4		7.6					
	IC95%	[2.5; 20.9]		[3.3; 19.9]		[1.4; 8.2]		[1.7; 33.1]					

A tabela mostra o valor *p* do teste de Fisher para a associação entre a resposta clínica entre C₁ e C₂ e a RE, CM e CCM, a nível global e segmentar, com a respetiva tabulação cruzada entre as variáveis. O OR (e respetivo IC95%) foi calculado apenas para valores de *p*<0.05. OR, *odds ratio*; G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transverso; A, ascendente.

Também se investigou a relação entre a RE, CM e CCM e as variáveis sexo (Anexo I), idade do doente aquando do diagnóstico (Anexo II), idade do doente em C₁ (Anexo II) e toma de medicação tópica (independentemente de ter sido introduzida no intervalo entre C₁ e C₂ ou de já ser MH antes de C₁) (Anexo III), mas não se encontraram associações ou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos testados, quer a nível global quer segmentar.

3. Uniformidade da Resposta Endoscópica

Embora tenhamos criado o Score de Uniformidade da Resposta Endoscópica (SURE) para avaliar a RE, este é também aplicável quando não existe RE, avaliando a uniformidade da variação do sMES, tanto no sentido da regressão como do agravamento da inflamação. Desta forma, aplicou-se o SURE a vários grupos de episódios (Tabela 7), inclusive à amostra geral de episódios e aos grupos

Tabela 7. Uniformidade da variação do sMES

Segmentos incluídos no cálculo do SURE	Episódios
Até ascendente	15
Até transverso	6
Até descendente	25
Até sigmoide	90

SURE			
Amostra de episódios	0.894 ± 0.147		
RE em ≥1 segmento	0.883 ± 0.155		
CM em ≥1 segmento	0.871 ± 0.157		
CCM em ≥1 segmento	0.824 ± 0.164		
	Sim	Não	p
RE global	0.922 ± 0.130	0.860 ± 0.159	0.010
CM global	0.951 ± 0.080	0.860 ± 0.165	0.001
CCM global	0.971 ± 0.088	0.883 ± 0.150	0.008

Distribuição do número de segmentos incluídos no cálculo do SURE na amostra geral (em cima) e SURE médio (± desvio padrão) para vários grupos, com o valor *p* para a comparação dos grupos com e sem RE, CM e CCM a nível global (em baixo).

sem RE, CM ou CCM a nível global. Tanto nestes grupos como naqueles em que houve RE, CM e CCM global, o SURE médio é próximo da unidade, embora seja superior nestes últimos, de forma estatisticamente significativa, relativamente aos primeiros. O SURE médio também se aproxima da unidade na amostra geral de episódios e nos grupos com RE, CM e CCM em pelo menos um segmento. Pela análise da distribuição dos valores do SURE (Figura 4), conclui-se que há predominância dos valores unitários na amostra geral, no grupo com RE em pelo menos um segmento e no grupo com RE global. A distribuição do número de segmentos incluídos no cálculo do SURE (calculável apenas para 136 episódios) é apresentada na Tabela 7.

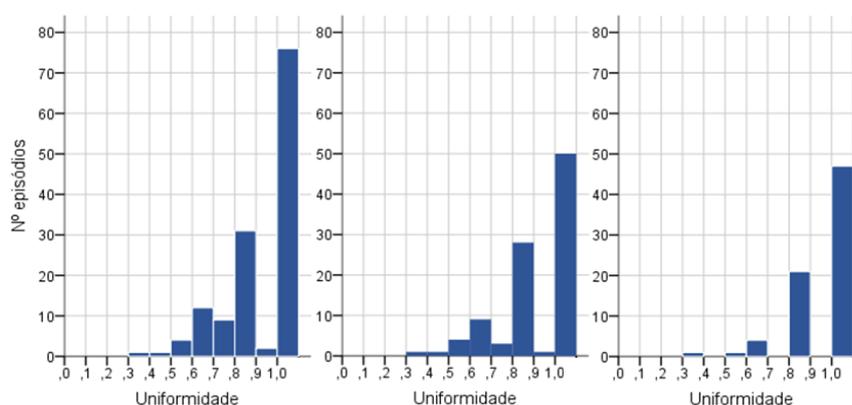


Figura 4. Distribuição dos valores do SURE na amostra geral (n=136) (à esquerda), no grupo com RE em pelo menos um segmento (n=97) (ao centro) e no grupo com RE global (n=74) (à direita). n, número de episódios com SURE calculável.

Dentro do grupo com RE em pelo menos um segmento, há 18 episódios com SURE<0.8: dos 3 episódios em que o SURE foi calculado com base nas alterações dos 5 segmentos, 1 episódio teve RE superior no transversal e ascendente relativamente aos restantes segmentos; nos 2 episódios em que o SURE foi calculado com base nas alterações endoscópicas do reto ao transversal, houve RE apenas no descendente e transversal; dos 5 episódios em que o SURE foi calculado com base nas alterações endoscópicas até ao descendente, um teve RE superior no descendente e outro teve RE apenas no descendente; finalmente, de entre os 8 episódios em que o SURE foi calculado apenas com base nas alterações do reto e sigmoide, 5 tiveram RE superior ou limitada ao sigmoide e 3 tiveram RE superior ou limitada ao reto. Não foi possível identificar outros padrões de alterações endoscópicas.

Para os grupos em que houve RE em pelo menos um segmento e em que houve RE global, avaliou-se a variação do SURE consoante diferentes variáveis: em ambos os grupos, o SURE não varia de forma estatisticamente significativa consoante o grupo de medicação introduzida e consoante se verificou ou não a toma de medicação tópica; no entanto, quando há RE em pelo menos um segmento, o SURE difere de forma estatisticamente significativa entre os grupos com e sem resposta clínica entre C₁ e C₂, sendo superior no primeiro grupo mencionado; o mesmo não se verifica quando há RE global. Havendo RE em pelo menos um segmento ou havendo RE global, não existe correlação estatisticamente significativa entre o SURE e o tempo decorrido entre colonoscopias ou o tempo de evolução da CU (Tabela 8).

Tabela 8. Relação da uniformidade da RE com diferentes variáveis

Variáveis		RE em ≥1 segmento	p	RE global	p
Medicação introduzida	5ASA	0.838 ± 0.138	0.442	0.876 ± 0.138	0.718
	TOP	0.900 ± 0.155		0.933 ± 0.123	
	CCT	0.918 ± 0.081		0.937 ± 0.078	
	AZT	0.904 ± 0.180		0.931 ± 0.166	
	BIO	0.850 ± 0.189		0.911 ± 0.153	
Tópicos	Sim	0.900 ± 0.149	0.109	0.930 ± 0.128	0.387
	Não	0.855 ± 0.163		0.906 ± 0.134	
Tempo de C ₁ a C ₂		r = -0.084	0.412	r = -0.020	0.868
Tempo de evolução		r = -0.188	0.070	r = -0.147	0.219
Resposta clínica	Sim	0.934 ± 0.093	0.010	0.944 ± 0.085	0.355
	Não	0.843 ± 0.166		0.900 ± 0.147	

Mostra-se o SURE médio (± desvio-padrão) dos 5 grupos de medicação introduzida e dos grupos com e sem toma de medicação tópica e com e sem resposta clínica entre C₁ e C₂, com o valor p para a sua comparação (para os grupos de medicação introduzida, o valor p é o do teste de Kruskal-Wallis). Para as variáveis quantitativas (tempo entre C₁ e C₂ e tempo de evolução da CU em C₁), é apresentado o coeficiente de correlação de Spearman e o valor p do respetivo teste.

4. Diminuição do número de segmentos inflamados

Analisando os segmentos observados em ambas as colonoscopias, fez-se corresponder, para cada episódio, o número de segmentos com $sMES_1 > 1$ e com $sMES_1 > 0$ ao número de segmentos com $sMES_2 > 1$ e com $sMES_2 > 0$, respetivamente, calculando-se a percentagem da diminuição, manutenção e aumento destes números entre colonoscopias (Tabela 9).

A diminuição do número de segmentos com $sMES > 1$ ocorre quando um $sMES_1$ de 3 ou 2 corresponde a um $sMES_2$ de 1 ou 0 e o contrário não ocorre noutros segmentos. Este conceito não coincide com o conceito de CM segmentar apenas por não incluir os episódios em que o $sMES$ diminui de 1 para 0. Ainda assim, a percentagem da diminuição do número de segmentos com $sMES > 1$ é superior à percentagem de CM global (Tabela 3), embora esta diferença não seja estatisticamente significativa. A diminuição do número de segmentos com $sMES > 0$ ocorre quando um $sMES_1$ de 3, 2 ou 1 corresponde a um $sMES_2$ de 0 e o contrário não ocorre noutros segmentos, o que coincide com o conceito de CCM segmentar (ou global, se todos os segmentos inflamados em C_1 tiverem um $sMES_2 = 0$). A percentagem da diminuição do número de segmentos com $sMES > 0$ é superior, de forma estatisticamente significativa, à percentagem de CCM global (Tabela 3).

Tabela 9. Variação do número de segmentos com $sMES > 1$ e com $sMES > 0$

		$sMES_2 > 1$								$sMES_2 > 0$					
		0	1	2	3	4	5			0	1	2	3	4	5
$sMES_1 > 1$	0	5	0	2	0	0	1	$sMES_1 > 0$	0	0	0	0	0	0	0
	1	20	5	5	2	0	1		1	13	10	5	1	0	1
	2	34	9	41	3	0	0		2	13	17	61	2	0	0
	3	9	1	2	4	2	0		3	3	4	4	7	1	1
	4	2	1	0	1	2	0		4	2	1	1	1	3	0
	5	4	3	0	1	0	0		5	1	1	2	2	2	1

	% (proporção)	IC95%
↓	54.4% (87/160)	[46.7; 62.1]%
=	35.6% (57/160)	[28.2; 43.0]%
↑	10.0% (16/160)	[5.4; 14.6]%

	% (proporção)	IC95%
↓	41.9% (67/160)	[34.3; 49.5]%
=	51.2% (82/160)	[43.5; 58.9]%
↑	6.9% (11/160)	[3.0; 10.8]%

Em cima, mostra-se a tabulação cruzada do número de segmentos com $sMES > 1$ em C_1 e em C_2 (à esquerda) e do número de segmentos com $sMES > 0$ em C_1 e em C_2 (à direita) e, em baixo, a percentagem (e IC95%) da diminuição (↓), manutenção (=) e aumento (↑) dos respetivos números entre C_1 e C_2 .

Discussão

Neste estudo, procurou-se caracterizar a regressão da gravidade e da extensão/distribuição da inflamação endoscópica na CU. A regressão da gravidade da inflamação foi avaliada, a nível global e de cada segmento, pelas percentagens de RE, CM e CCM. A regressão da inflamação em extensão e distribuição foi avaliada através da medição da uniformidade da RE e da diminuição do número de segmentos inflamados (com sMES>1 e com sMES>0).

Relativamente à gravidade da inflamação, a variação do MES acompanha sempre a variação do sMES no(s) segmento(s) com maior grau de inflamação. Faz sentido, por isso, que as percentagens de RE, CM e CCM a nível global sejam inferiores às obtidas para cada segmento, embora a diferença não seja estatisticamente significativa neste estudo. Pela sobreposição dos intervalos de confiança, não foram apuradas diferenças estatisticamente significativas na RE, CM e CCM entre os diversos segmentos, à exceção de a CCM do descendente ser superior à do reto e do sigmoide, o que é difícil de valorizar tendo em conta os restantes resultados. Ainda assim, poderá haver uma tendência para o aumento da percentagem de RE, CM e CCM no sentido proximal, apesar de haver uma queda dos valores a nível do transverso. Também se observa que as percentagens de RE, CM e CCM no reto e no sigmoide são as que mais se aproximam das percentagens de RE, CM e CCM a nível global, o que poderá corresponder a uma maior resistência destes segmentos à resolução da inflamação. De facto, a CM e CCM no ascendente são superiores, de forma estatisticamente significativa, à CM e CCM a nível global, tal como a CCM no descendente é superior à CCM global. A propósito desta hipótese, Seow et al,²⁸ num estudo com 105 doentes com CU agudizada (75 dos quais com pancolite), tratados com IFX, atribuiu um valor do sMES a cada um de seis segmentos (reto, sigmoide, descendente, transverso, ascendente e cego) e verificou que 14 doentes (9.5%) beneficiaram de CCM global, 40 doentes (38.1%) não tiveram RE em nenhum segmento e, de entre os restantes 51 doentes (48.6%) que tiveram RE em pelo menos 1 segmento, 19 doentes (37.3%) tiveram RE nos segmentos mais proximais sem diminuição da extensão da CU e 32 doentes (62.7%) tiveram regressão da extensão da CU no sentido distal, havendo inflamação residual a nível do cólon esquerdo em 24 (75.0%) destes 32 doentes, sobretudo no reto e no sigmoide. Mais recentemente, um estudo de Colombel et al,²⁹ que incluiu a análise de 331 colonoscopias, 239 das quais com progressão proximal ao sigmoide, feitas na semana 0, 6 e 10 após introdução de etrolizumab vs placebo, veio confirmar que a inflamação no reto e no sigmoide é geralmente mais grave que nos segmentos mais proximais, concluindo que a retossigmoidoscopia reflete adequadamente a gravidade máxima da inflamação (MES) em todo o intestino. Estes dois trabalhos reforçam a

nossa sugestão de que poderá haver maior resistência à RE, CM e CCM no reto e no sigmoide, embora Colombel et al apenas se tenha referido à maior gravidade da inflamação, e não a uma menor capacidade de RE, a nível dos segmentos distais. Seria interessante aprofundar esta questão futuramente e, no caso de se confirmar a sua veracidade, investigar alternativas terapêuticas que equilibrem as eventuais diferenças nas taxas de RE entre segmentos distais e proximais.

Quanto à análise da uniformidade da RE, demonstrou-se que esta é transversal a qualquer grupo de episódios – tanto na amostra em geral, como nos grupos com RE, CM ou CCM em pelo menos um segmento, e ainda nos grupos sem e com RE, CM e CCM global, o valor médio do SURE aproxima-se do máximo, que é a unidade. Daqui poder-se-á concluir que, no geral, a variação das alterações endoscópicas é muito semelhante entre segmentos, seja no sentido da regressão ou do agravamento da inflamação. De qualquer forma, parece haver uma ligeira diminuição da uniformidade à medida que o processo de cicatrização segmentar é maior, i.e., o SURE médio dos grupos com RE, CM e CCM em pelo menos 1 segmento é superior no primeiro relativamente ao segundo e neste relativamente ao terceiro. A razão pela qual isto se verifica ficará por esclarecer em estudos posteriores. Por outro lado, nos grupos com RE, CM e CCM a nível global, o SURE médio atinge os valores mais altos, sendo significativamente superior ao dos grupos sem RE, CM e CCM a nível global, respetivamente. Este achado não nos surpreende, pois a regressão da inflamação a nível global implica que a mesma aconteça no conjunto dos segmentos inflamados, ou pelo menos naqueles em que há maior gravidade da inflamação. Contrariamente ao que acontece nos grupos em que há regressão da gravidade da inflamação em pelo menos um segmento, a nível global a uniformidade aumenta da RE para a CM e da CM para a CCM, o que é interessante verificar uma vez que a CCM global é o objetivo terapêutico que se prefere.

Procurámos ainda perceber se há padrões de cicatrização dentro do grupo em que houve RE em pelo menos um segmento, mas em que as alterações endoscópicas não aconteceram de forma uniforme. Assim, de entre os 18 episódios com SURE inferior a 0.8 e RE em pelo menos um segmento, apenas 10 têm um valor do SURE que foi calculado tendo em conta segmentos proximais ao sigmoide. Em 5 destes 10 episódios, houve RE superior ou somente a nível dos segmentos proximais ao sigmoide. Nos 8 episódios em que o SURE foi calculado apenas com base nas alterações do reto e sigmoide, em 5 houve RE superior ou limitada ao sigmoide. Apesar do reduzido número de casos, estes achados vêm reforçar a hipótese de que poderá haver uma tendência para uma RE crescente no sentido proximal.

Quanto à variação do número de segmentos inflamados, verificou-se que, apesar da introdução de medicação para a CU, houve extensão proximal da inflamação em cerca de

10% dos episódios – este é um dado importante uma vez que a extensão proximal da CU se associa a pior prognóstico.³⁰ Verificou-se, ainda, que a percentagem da diminuição do número de segmentos com sMES>0 (41.9%, IC95%[34.3;49.5]%) é significativamente superior à percentagem de CCM global (17.5%, IC95%[11.6; 23.4]%), i.e., em apenas 41.8% dos episódios em que há CCM a nível segmentar (sem acontecer o processo oposto noutros segmentos) esta resulta em CCM a nível global. Da mesma forma, a percentagem da diminuição do número de segmentos com sMES>1 (54.4%, IC95%[46.7; 62.1]%) também se revelou superior à percentagem de CM (41.9%, IC95%[34.3; 49.5]%), apesar de a primeira não abranger a diminuição do MES de 1 para 0 como o conceito de CM abrange. Estes resultados permitem-nos concluir que, como esperado, a regressão da inflamação em extensão é mais frequente que a regressão da mesma em gravidade a nível global, pelo que, uma vez mais, é importante avaliar ambos os parâmetros, gravidade e extensão, no contexto da colonoscopia.

Relativamente aos *outcomes* secundários deste estudo, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na RE, CM e CCM, a nível global ou segmentar, consoante o grupo de medicação introduzida. A RE variou entre 54.1% (CCT) e 66.7% (BIO), a CM entre 31.6% (AZT) e 54.5% (5ASA) e a CCM entre 10.5% (AZT) e 27.3% (5ASA). Portanto, apesar da insignificância estatística, a nível global, as percentagens de RE são superiores para o grupo BIO, apenas superado pelo grupo dos 5ASA no que toca à CM e CCM. De facto, apesar da comprovada superioridade dos biológicos na eficácia da CM,³¹ Battat et al³² verificou recentemente, numa meta-análise de 74 ensaios clínicos, maiores taxas de remissão histológica no grupo dos 5ASA tópicos. Daqui poder-se-á concluir que haverá uma adequação da prescrição à gravidade da CU. Ao analisar a RE, CM e CCM a nível global e de cada segmento, em cada grupo de medicação, encontraram-se diferenças estatisticamente significativas, embora poucas, no grupo da CCT e BIO, que reforçam de novo a hipótese de haver melhor RE, CM e CCM a nível dos segmentos proximais.

Quanto ao tempo decorrido entre colonoscopias, embora a diferença não seja sempre estatisticamente significativa, este intervalo de tempo é superior nos grupos com RE, CM e CCM relativamente aos grupos sem RE, CM e CCM, respetivamente, tanto a nível global como segmentar. Este resultado pode ter duas explicações: 1) o processo de RE, CM e CCM é tempo-dependente, apesar de em muitos ensaios clínicos as taxas de remissão endoscópica diminuírem após a indução da mesma^{33,34}; 2) o maior intervalo de tempo entre colonoscopias é consequência da verificação de RE, CM e CCM, que se correlaciona com a melhoria clínica³⁵ e portanto com uma menor necessidade de colonoscopia de urgência.

Relativamente ao tempo de evolução da CU, embora não haja diferenças estatisticamente significativas (há apenas no sigmoide), os valores médios são superiores quando há RE, CM e CCM a nível global. O mesmo se passa quando há RE, CM e CCM no reto, sigmoide e descendente, acontecendo o contrário no transverso e ascendente. Não encontramos explicação para este achado. Se, por um lado, poderíamos pensar que o menor tempo de evolução será fator de bom prognóstico, tal como Danese et al³⁶ concluiu recentemente para a doença de Crohn, ao verificar que um tratamento antes dos 2 anos de evolução da doença pode reduzir significativamente o risco de complicações e aumentar o tempo de remissão, por outro lado, num estudo retrospectivo de Mir et al,³⁷ que incluiu 42 doentes com UC pediátrica, relacionou-se um tempo de evolução da CU inferior a 20 meses com um aumento do risco de colectomia. Este poderá ser, portanto, um aspeto a esclarecer em estudos futuros.

Quanto à relação da resposta clínica com a RE, CM e CCM, os resultados são concordantes com a literatura existente.³⁵ Verificou-se que a resposta clínica é mais provável quando há RE, CM e CCM a nível global, no reto e no sigmoide, quando há CM e CCM no descendente e quando há CM no transverso. Nestes casos, a relação inversa é também verdadeira, i.e. é mais provável haver RE, CM e CCM quando há resposta clínica. Osada et al,³⁸ num estudo que analisou colonoscopias totais de 54 doentes com CU, encontrou uma correlação entre a atividade clínica e a atividade endoscópica dos segmentos distais (reto e sigmoide; $r = 0.515$) superior à encontrada para os segmentos proximais (descendente ao ascendente; $r = 0.268$). No nosso estudo, parece haver uma tendência para esta associação também a nível proximal, mas os resultados não são estatisticamente significativos.

Não houve associação estatisticamente significativa da toma de medicação tópica com a RE, CM e CCM, tal como não houve com a uniformidade da RE, ao contrário do que seria de esperar, uma vez que a medicação tópica é apenas eficaz a nível dos segmentos distais.⁹ Este resultado poderá ser explicado pela grande variabilidade na sua prescrição e na adesão terapêutica dos doentes. Na verdade, neste estudo, considerou-se que ocorreu toma de medicação tópica independentemente da posologia utilizada, o que poderá ter aumentado a probabilidade de erro. Também não houve relação estatisticamente significativa da RE, CM e CCM com a idade ao diagnóstico, ao contrário do que se poderia esperar, uma vez que o diagnóstico em idades mais jovens se associa a um curso mais agressivo da doença.¹ Neste estudo, a inexistência de variação estatisticamente significativa da RE, CM e CCM consoante o sexo e a idade em C₁ não nos surpreende, uma vez que não há relações estabelecidas na literatura atual.

Ao relacionar as diversas variáveis com a uniformidade da RE nos grupos com RE global e com RE em pelo menos um segmento, verificou-se que o SURE é superior quando há

resposta clínica (embora com significância estatística apenas no segundo grupo mencionado). Não se encontrou qualquer outra relação estatisticamente significativa entre o SURE e as restantes variáveis, nomeadamente o grupo de medicação introduzida, a toma de medicação tópica e o tempo entre colonoscopias, ao contrário do que se poderia esperar. Também esta poderá ser uma questão a explorar futuramente.

Por último, reconhecemos que este trabalho tem diversas limitações. Por exemplo, o facto de muitas vezes o número de segmentos observados em C_1 não coincidir com o número de segmentos observados em C_2 poderá enviesar a comparação entre o MES_1 e o MES_2 . Outra limitação é o número reduzido de episódios em que os segmentos mais proximais foram observados em ambas as colonoscopias, o que retira significância estatística a quase todos os resultados relativos aos mesmos, prejudicando ainda a análise da uniformidade, a qual teve em conta o cólon ascendente apenas em 15 episódios. A atribuição dos valores do MES foi feita pela avaliação dos relatórios das colonoscopias, que muitas vezes reportam características da mucosa não previstas por este score. Quanto à medicação, reconhecemos que há uma grande variabilidade na combinação de diferentes agentes terapêuticos e nos seus regimes de toma, sem esquecer que há uma grande parte destes doentes que não adere à terapêutica.³⁹ Ainda, a medida utilizada para avaliação da atividade clínica da CU, bastante simples, apenas distingue atividade de remissão, não considerando como resposta clínica, por exemplo, casos em que há melhoria clínica com manutenção dos sintomas mas em menor gravidade ou frequência. Por fim, em vez de se considerar a idade e o tempo de evolução da doença aquando da introdução da medicação, e ainda o tempo decorrido entre a introdução da medicação e a realização de C_2 , estas três variáveis foram calculadas tendo como referência a data da primeira colonoscopia e não a data da introdução da medicação, uma vez que este dado não foi registado quando a terapêutica introduzida foi do grupo da CCT ou TOP, pela grande variabilidade dos regimes de toma nestes dois grupos – isto poderá ter introduzido algum viés nas análises que incluíram estas variáveis.

Ainda assim, apesar destas limitações, relacionadas com o facto de este estudo ser retrospectivo, sem qualquer controlo sobre as variáveis utilizadas, consideramos que há pontos fortes a considerar neste trabalho. Em primeiro lugar, a amostra de episódios utilizada reflete bem a amostra de doentes correspondente, pela semelhança das suas características. Em segundo lugar, o facto de se tratar de um estudo clínico com doentes reais, com critérios de seleção bastante abrangentes, torna este estudo mais aplicável à realidade clínica. Concluimos, no entanto, que são necessários estudos adicionais para esclarecer as questões por nós colocadas, de forma a que o conhecimento sobre o processo de CM seja cada vez mais vasto e, com base nele, se tomem as melhores decisões terapêuticas.

Referências

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohns & Colitis*. 2017;11(6):649-70.
2. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(9):1245-+.
3. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns & Colitis*. 2013;7(12):982-1018.
4. Carvalho PB, Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2017;77(2):159-73.
5. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (I): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns & Colitis*. 2011;5(5):477-83.
6. de Chambrun GP, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2010;7(1):15-29.
7. de Chambrun GP, Blanc P, Peyrin-Biroulet L. Current evidence supporting mucosal healing and deep remission as important treatment goals for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(8):915-27.
8. 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.
9. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohns & Colitis*. 2017;11(7):769-84.

10. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's & colitis*. 2018.
11. Ket SN, Palmer R, Travis S. Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(12):50.
12. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. COATED ORAL 5-AMINOSALICYLIC ACID THERAPY FOR MILDLY TO MODERATELY ACTIVE ULCERATIVE-COLITIS - A RANDOMIZED STUDY. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-9.
13. Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Pariente B, de Chambrun GP, Walsh AJ, et al. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;45(6):801-13.
14. Daperno M, Castiglione F, de Ridder L, Dotan I, Farkkila M, Florholmen J, et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO (II): Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohns & Colitis*. 2011;5(5):484-98.
15. Lobaton T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, 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 Crohns & Colitis*. 2015;9(10):846-52.
16. Carvalho PB, de Castro FD, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis - When Zero is Better. *Journal of Crohns & Colitis*. 2016;10(1):20-5.
17. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(1):95-102.
18. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, Belousova E, Jojic N, Lukas M, et al. Delayed-Release Oral Mesalamine 4.8 g/day (800-mg Tablet) Is Effective for Patients With Moderately Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1934-43.
19. Suzuki Y, Uchiyama K, Kato M, Matsuo K, Nakagawa T, Kishikawa H, et al. Potential Utility of a New Ulcerative Colitis Segmental Endoscopic Index Combining Disease Severity and the Extent of Inflammation. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(5):401-6.

20. Fernandes SR, Santos PM, Moura CM, da Costa PM, Carvalho JR, Valente AI, et al. The use of a segmental endoscopic score may improve the prediction of clinical outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*. 2016;108(11):697-702.
21. Balint A, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szucs M, Tiszlavicz L, et al. How disease extent can be included in the endoscopic activity index of ulcerative colitis: the panMayo score, a promising scoring system. *Bmc Gastroenterology*. 2018;18.
22. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(3):345-51.
23. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. *Clostridium difficile* Infection in the Inflammatory Bowel Disease Patient. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19(1):194-204.
24. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and implications in treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(43):7577-85.
25. 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 Hepatol*. 2005;19:5A-36A.
26. Jairath V, Khanna R, Zou GY, Stitt L, Mosli M, Vandervoort MK, et al. Development of interim patient-reported outcome measures for the assessment of ulcerative colitis disease activity in clinical trials. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(10):1200-10.
27. de Jong MJ, Huijbregtse R, Masclee AAM, Jonkers D, Pierik MJ. Patient-Reported Outcome Measures for Use in Clinical Trials and Clinical Practice in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(5):648-+.
28. Seow CH, Romanova A, Irwin SP, Silverberg MS, Steinhart AH, Newman A, et al. Infliximab Induces Mucosal Healing in a Proximal to Distal Direction in Acute Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S62-S3.

29. Colombel JF, Ordas I, Ullman T, Rutgeerts P, Chai A, O'Byrne S, et al. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150(2):389-+.
30. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis - A study on the course and prognostic factors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1996;31(3):260-6.
31. Lopez A, Ford AC, Colombel JF, Reinisch W, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Dig Liver Dis*. 2015;47(5):356-64.
32. Battat R, Duijvestein M, Guizzetti L, Choudhary D, Boland B, Dulai PS, et al. HISTOLOGIC HEALING RATES OF MEDICAL THERAPIES FOR ULCERATIVE COLITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *Gastroenterology*. 2019;156(3):S54-S5.
33. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang YX, Lang YH, et al. Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194-201.
34. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-+.
35. Pagnini C, Menasci F, Festa S, Rizzatti G, Corleto VD, Delle Fave MM, et al. Application of clinical indexes in ulcerative colitis patients in regular follow-up visit: correlation with endoscopic 'mucosal healing' and implication for management. Preliminary results. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19(19):3674-81.
36. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Early intervention in Crohn's disease: towards disease modification trials. *Gut*. 2017;66(12):2179-87.
37. Mir SAV, Nagy-Szakal D, Smith EO, Gilger MA, Kellermayer R. Duration of Disease May Predict Response to Infliximab in Pediatric Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014;48(3):248-52.

38. Osada T, Ohkusa T, Okayasu I, Yoshida T, Hirai S, Beppu K, et al. Correlations among total colonoscopic findings, clinical symptoms, and laboratory markers in ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008;23:S262-S7.
39. Campos S, Portela F, Sousa P, Sofia C. Inflammatory bowel disease: adherence to immunomodulators in a biological therapy era. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(11):1313-9.

Anexos

Anexo I. Associação entre sexo e RE, CM e CCM, a nível global e segmentar

		RE			CM			CCM		
		Sim	Não	<i>p</i>	Sim	Não	<i>p</i>	Sim	Não	<i>p</i>
G	M	46	39	0.260	32	53	0.265	15	70	1.000
	F	48	27		35	40		13	62	
R	M	49	33	0.405	38	44	0.423	19	63	0.466
	F	49	24		39	34		21	52	
S	M	45	27	1.000	35	37	0.864	21	51	0.432
	F	40	24		33	31		14	50	
D	M	18	8	1.000	15	11	1.000	13	13	0.774
	F	13	7		12	8		11	9	
T	M	7	5	1.000	6	6	1.000	4	8	0.396
	F	6	3		5	4		5	4	
A	M	7	2	1.000	7	2	1.000	4	5	0.608
	F	4	2		4	2		4	2	

A tabela mostra o valor *p* do teste de Fisher para a associação entre o sexo e a RE, CM e CCM, a nível global e segmentar, com a respetiva tabulação cruzada entre as variáveis. G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transverso; A, ascendente.

Anexo II. Idade ao diagnóstico e idade em C₁ consoante a RE, CM e CCM global e segmentar

		RE			CM			CCM		
		Sim	Não	<i>p</i>	Sim	Não	<i>p</i>	Sim	Não	<i>p</i>
Idade ao Dx	G	34±14	33±14	0.720	32±14	34±14	0.606	30±12	34±14	0.201
	R	34±14	33±14	0.819	33±14	34±14	0.627	31±12	34±15	0.329
	S	33±14	33±14	0.805	33±14	33±14	0.845	31±13	34±15	0.452
	D	30±14	33±15	0.245	30±13	32±16	0.524	28±12	34±17	0.285
	T	24±12	32±14	0.073	26±13	29±14	0.500	21±7	32±15	0.057
	A	29±17	33±7	0.294	29±17	33±7	0.294	30±17	30±13	0.601
Idade em C₁	G	41±15	40±15	0.554	41±15	41±16	0.845	39±14	41±15	0.544
	R	42±16	39±14	0.325	41±16	40±15	0.517	41±17	40±15	0.964
	S	42±16	38±14	0.312	42±16	39±14	0.248	42±17	40±15	0.517
	D	40±14	38±16	0.581	40±15	38±15	0.623	40±15	39±15	0.965
	T	36±13	45±21	0.363	35±14	44±19	0.216	31±12	45±17	0.042
	A	38±15	55±21	0.132	38±15	55±21	0.132	39±16	46±20	0.450

A tabela mostra a idade média (± desvio padrão), em anos, aquando do diagnóstico (em cima) e aquando da realização de C₁ (em baixo), nos grupos com e sem RE, CM e CCM, com o valor *p* correspondente à sua comparação. Dx, diagnóstico; G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transverso; A, ascendente.

Anexo III. Associação entre a toma de medicação tópica e a RE, CM e CCM, a nível global e segmentar

		RE			CM			CCM		
		Sim	Não	<i>p</i>	Sim	Não	<i>p</i>	Sim	Não	<i>p</i>
G	Sim	67	46	0.861	49	64	0.601	18	95	0.494
	Não	27	20		18	29		10	37	
R	Sim	68	42	0.494	52	58	0.380	25	85	0.225
	Não	30	15		25	20		15	30	
S	Sim	55	37	0.449	45	47	0.855	21	71	0.297
	Não	30	14		23	21		14	30	
D	Sim	17	10	0.533	15	12	0.763	13	14	0.562
	Não	14	5		12	7		11	8	
T	Sim	7	4	1.000	5	6	0.670	3	8	0.198
	Não	6	4		6	4		6	4	
A	Sim	5	2	1.000	5	2	1.000	3	4	0.619
	Não	6	2		6	2		5	3	

A tabela mostra o valor *p* do teste de Fisher para a associação entre a toma de medicação tópica entre C₁ e C₂ e a RE, CM e CCM, a nível global e segmentar, com a respetiva tabulação cruzada entre as variáveis. G, globalmente; R, reto; S, sigmoide; D, descendente; T, transversos; A, ascendente.