



ESCOLA DE
MEDICINA E
CIÊNCIAS DA VIDA
PUCPR

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ANÁLISE TEMPORAL DAS TAXAS DE COLECTOMIA NA RETOCOLITE
ULCERATIVA NO SISTEMA DE SAÚDE PÚBLICA DO BRASIL**

MARIANE CHRISTINA SAVIO
ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO GUSTAVO KOTZE

CURITIBA

2024

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ANÁLISE TEMPORAL DAS TAXAS DE COLECTOMIA NA RETOCOLITE
ULCERATIVA NO SISTEMA DE SAÚDE PÚBLICA DO BRASIL**

Dissertação de mestrado acadêmico apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
como requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

CURITIBA
2024

AGRADECIMENTOS

Concluir este mestrado é uma realização que não seria possível sem o apoio e incentivo de algumas pessoas muito especiais em minha vida. Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que me acompanharam nesta jornada.

Aos meus pais, por serem meu alicerce, sempre acreditando em mim e proporcionando todas as condições necessárias para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

Ao meu marido, Fernando, por seu apoio incondicional e encorajamento constante.

Ao meu orientador, Dr. Paulo Kotze, meu mais sincero agradecimento. Sua orientação sábia, apoio e incansável dedicação foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. A admiração que tenho por você vai além do aspecto acadêmico; você é um verdadeiro mentor e exemplo científico, que me proporcionou inúmeras oportunidades de aprendizado e crescimento. Sou imensamente grata por sua generosidade em compartilhar seu conhecimento e por sempre me incentivar a buscar a excelência.

Gostaria também de agradecer à Dra. Daniela Magro e Emilia Oliveira, pesquisadoras da Unicamp, que ofereceram uma valiosa assistência e contribuição e ao Dr. Abel Botelho Quaresma, cujo valoroso trabalho foi de grande relevância para minha pesquisa, além de me orientar, auxiliar e inspirar ao longo deste projeto.

A todos vocês, meu eterno agradecimento. Este trabalho é, em grande parte, fruto do amor, apoio e inspiração que recebi de cada um. Obrigada por fazerem parte desta jornada e por acreditarem em mim.

RESUMO

Introdução: a Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica, com importante prevalência no mundo. Sua demografia mostra maiores índices em países desenvolvidos e tem apresentado crescimento em países mais recentemente industrializados. Nas últimas décadas houve avanço no tratamento clínico da doença, com a introdução de imunobiológicos e pequenas moléculas com alvos em mediadores inflamatórios. Estes tratamentos buscam induzir e manter a remissão clínica. Entretanto, acredita-se que até 24% dos pacientes necessitarão de cirurgia no curso da doença e o impacto do tratamento nas taxas de cirurgia ainda é incerto. A técnica cirúrgica de escolha na maioria dos pacientes é a proctocolectomia restauradora com reservatório ileal. As taxas de colectomia no tratamento da RCU no Brasil e sua tendência temporal são desconhecidas. **Objetivos:** analisar as taxas de colectomia para RCU no Brasil entre 2012 e 2022 e sua tendência temporal, bem como avaliar os tipos de cirurgia realizados quantitativamente e suas possíveis diferenças entre as regiões do país. Além disso, avaliar as taxas de hospitalizações relacionadas a doença e o uso de medicações em âmbito nacional. **Métodos:** estudo retrospectivo observacional e de base populacional a partir dos registros do DATASUS, entre 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2022. Empregou-se a plataforma *TT Disease Explorer* (Techtrials™) e dados populacionais do IBGE. Incluiu-se no estudo todos os pacientes com um ou mais códigos CID10 ligados à RCU e que foram submetidos a algum procedimento cirúrgico durante o período do estudo. **Resultados:** 178.552 pacientes únicos portadores de RCU foram identificados. A prevalência da doença aumentou de 17,31/100.000 em 2012 para 84,23/100.000 em 2022, aumento percentual médio de 15,04% (*Annual average percent change* - AAPC – IC 95% 14,97 - 15,11, $p < 0.001$). As regiões Sudeste e Sul apresentaram o maior número de casos. Foram identificados 1.374 procedimentos cirúrgicos, sendo 69,4% colectomias totais e 10,6% proctocolectomias restauradoras com reservatório ileal. A proporção de cirurgias em relação ao número de pacientes com RCU ao final de 2022 resultou em 0,78%, com redução percentual de 11,87% no período estudado (AAPC IC 95% -13,38 - -10,33, $p < 0.001$). Quanto às hospitalizações, houve decréscimo nas taxas ao longo do tempo, com redução de 14,39% nos 10 anos (AAPC IC95% -14,75 - -14,03, $p < 0.001$). Demonstrou-se um acréscimo de pacientes sob tratamento medicamentoso, totalizando 57.625 em terapia convencional em 2022 (incluindo Mesalazina, Azatioprina, Sulfassalazina e Ciclosporina) e 5233 pacientes em terapia avançada (Infliximabe, Vedolizumabe e Tofacitinibe). **Conclusão:** a prevalência de RCU no território nacional apresentou aumento significativo. As regiões Sudeste e Sul exibiram as maiores taxas de prevalência dentre as cinco regiões analisadas. As taxas de colectomia no país são baixas, menores do que as descritas na literatura e apresentaram tendência a queda nos últimos 10 anos. Houve também redução de hospitalizações no período. Sugere-se que estes dados podem auxiliar a saúde pública com informações pertinentes sobre adequação de cuidado aos portadores de RCU no Brasil.

Palavras chave: Retocolite ulcerativa, Colectomia total, Proctocolectomia total, Bolsa ileoanal.

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative Colitis (UC) is a chronic inflammatory intestinal disease, with significant prevalence worldwide. Its demographics show higher rates in developed countries and have shown growth in more recently industrialized countries. In recent decades, there have been advances in the clinical treatment of the disease, with the introduction of immunobiologicals and small molecules targeting inflammatory mediators. These treatments aim to induce and maintain clinical remission. However, it is believed that up to 24% of patients will require surgery over the course of the disease and the impact of clinical treatment on surgery rates is still uncertain. The surgical technique of choice in most patients is restorative proctocolectomy with an ileal reservoir. Colectomy rates in the treatment of UC in Brazil and their temporal trend are unknown. **Objectives:** to analyze colectomy rates for UC in Brazil between 2012 and 2022 and their temporal trend, as well as evaluate the types of surgery performed quantitatively and their possible differences between regions of the country. In addition, evaluate the rates of hospitalizations related to the disease and the use of medications nationwide. **Methods:** retrospective observational and population-based study based on DATASUS records, between January 1st, 2012 and December 31st, 2022, using TT Disease Explorer (TechtrialsTM) platform and population data from IBGE. The study included all patients with one or more codes linked to UC (ICD-10) who underwent a surgical procedure during the study period. Results: 178,552 unique patients with UC were identified. The prevalence of the disease increased from 17.31/100,000 in 2012 to 84.23/100,000 in 2022, an average percentage increase of 15.04% (Annual average percent change - AAPC – 95% CI 14.97 - 15.11, $p < 0.001$). The Southeast and South regions had the highest number of cases. 1,374 surgical procedures were identified, 69.4% total colectomies and 10.6% restorative proctocolectomies with ileal reservoir. The proportion of surgeries in relation to the number of patients with UC at the end of 2022 resulted in 0.78%, with a percentage reduction of 11.87% in the period studied (AAPC 95% CI -13.38 - -10.33, $p < 0.001$). Regarding hospitalizations, there was a decrease in rates over time, with a reduction of 14.39% over 10 years (AAPC 95% CI -14.75 - -14.03, $p < 0.001$). An increase in patients undergoing drug treatment was demonstrated, totaling 57,625 on conventional therapy in 2022 (including Mesalazine, Azathioprine, Sulfasalazine and Cyclosporine) and 5233 patients on advanced therapy (Infliximab, Vedolizumab and Tofacitinib). **Conclusions:** the prevalence of UC in Brazil showed a significant increase in the last 10 years. The Southeast and South regions exhibited the highest prevalence rates among the five regions analyzed. Colectomy rates in the country are low, lower than those described in the literature and have shown a downward trend in the last 10 years. There was also a reduction in hospitalizations during the period. It is suggested that these data can assist public health with pertinent information on the adequacy of care for patients with UC in Brazil.

Keywords: Ulcerative colitis, Total colectomy, Total proctocolectomy, Ileoanal pouch.

RESUMO POPULAR

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença autoimune que ataca o intestino grosso. Ela é mais comum em países ricos, mas está crescendo em países mais pobres. O tratamento começa com remédios, que podem ser os tradicionais ou os mais modernos, chamados de imunobiológicos e pequenas moléculas, que atacam a inflamação diretamente. Esses tratamentos buscam deixar os pacientes sem sintomas. Mesmo assim, até 24% dos pacientes podem precisar de cirurgia. A cirurgia mais comum é a remoção completa do intestino grosso, ligando o intestino delgado direto ao ânus. No Brasil, não se sabe muito sobre as taxas de cirurgia para tratar a RCU.

Esse estudo analisou quantas cirurgias foram feitas para tratar RCU no Brasil entre 2012 e 2022 e se essas taxas mudaram ao longo do tempo. Também avaliou os tipos de cirurgias feitas e as diferenças entre as regiões do Brasil, além das hospitalizações por causa da doença e o uso de remédios. Foi usado o banco de dados do DATASUS entre janeiro de 2012 e dezembro de 2022, e a plataforma TT Disease Explorer (TechtrialsTM). Foram incluídos todos os pacientes com códigos CID10 para RCU que fizeram alguma cirurgia durante esse período.

Foram identificados 178.552 pacientes com RCU. A prevalência da doença aumentou de 17,31 por 100.000 pessoas em 2012 para 84,23 por 100.000 em 2022, um aumento médio de 15,04% ao ano. As regiões Sudeste e Sul tiveram o maior número de casos. Foram feitas 1.374 cirurgias, representando apenas 0,78% dos pacientes com RCU. As taxas de cirurgia diminuíram 11,87% no período estudado. As hospitalizações também diminuíram, com uma redução de 14,39% em 10 anos. O número de pacientes usando remédios aumentou, chegando a 57.625 em tratamento convencional em 2022 e 5.233 em terapia avançada.

O número de pessoas com RCU no Brasil aumentou bastante, especialmente nas regiões Sudeste e Sul. As taxas de cirurgia para essa doença são baixas e têm diminuído nos últimos 10 anos, assim como as hospitalizações. Esses dados podem ajudar a saúde pública a melhorar o cuidado com os pacientes de RCU no Brasil.

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1 – Classificação de Montreal.

Figura 1 – Bolsa ileoanal.

Figura 2 – Distribuição anual de casos de RCU por macrorregião do país.

Figura 3 – Proporção de cirurgias em relação ao número de portadores de RCU no país por ano fiscal.

Figura 4 - Distribuição anual dos tipos de cirurgia no país por ano fiscal.

Figura 5 – Distribuição anual dos tipos de cirurgia em números absolutos, de forma comparativa entre colectomia total e proctocolectomia com reservatório ileal.

Figura 6 – Distribuição anual de cirurgias por macrorregião do país.

Figura 7 – Distribuição anual e prevalência de hospitalizações na RCU, proporcionalmente ao número de pacientes portadores (prevalência cumulativa).

Figura 8 – Hospitalizações em RCU (números absolutos) por macrorregião do país, de 2012 a 2022.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência cumulativa de casos de RCU por região no ano fiscal de 2022.

Tabela 2 – Medicamentos utilizados no Brasil no período do estudo, por agente farmacológico.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

5-ASA - 5-Ácido aminossalicílico

AAPC – Average Annual Percentage Change

Anti-TNF – Inibidores do fator de necrose tumoral

CAAE - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CID - Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

DATASUS – Departamento de informática do Sistema Único de Saúde

DC – Doença de Crohn

DII – Doença inflamatória intestinal

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL - interleucina

IPAA – Ileal-pouch anastomosis (proctocolectomia restauradora com anastomose ileoanal com reservatório ileal)

JAK – Janus quinases

PCR – Proteína C reativa

RCU – Retocolite Ulcerativa

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TCUD – Termo de compromisso de utilização de dados

TNF – Fator de necrose tumoral

VHS – Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 CONCEITOS SOBRE RCU.....	15
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA RCU NO BRASIL E NO MUNDO.....	20
2.3 TRATAMENTO CLÍNICO.....	22
2.4 TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	27
2.5 PROPORÇÃO DE CIRURGIAS PARA RCU NA ERA DOS BIOLÓGICOS NO MUNDO.....	30
3. JUSTIFICATIVA.....	33
4. OBJETIVOS.....	34
4.1 OBJETIVO GERAL.....	34
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
5. MÉTODO.....	35
6. RESULTADOS	38
7. DISCUSSÃO.....	46
8. CONCLUSÕES.....	53
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

1. INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica, de caráter idiopático e recorrente. (1) A inflamação acomete inicialmente a mucosa do reto, estendendo-se de maneira contínua e ascendente, por toda extensão do cólon a partir de uma resposta imune desregulada contra antígenos intraluminais do tecido local. (2,3) O curso clínico da doença é caracterizado por fases alternadas de remissão e atividade. Os sintomas apresentados incluem diarreia sanguinolenta, urgência e tenesmo. Dentre os achados de exame físico, pode-se revelar dor abdominal, sinais de anemia e sangue em dedo de luva ao toque retal. As manifestações extra-intestinais da RCU podem estar presentes independentemente do grau de atividade da doença. A colangite esclerosante primária e a artropatia inflamatória são duas das principais e mais prevalentes manifestações. (4)

O diagnóstico é baseado na apresentação clínica do paciente, associada aos achados endoscópicos e histológicos. (5) Os achados endoscópicos são, principalmente: eritema, erosões, perda do padrão normal da trama vascular, ulcerações, pontos de sangramento e friabilidade do tecido. (4) Quanto ao estudo histológico, a perda da arquitetura das criptas, depleção de mucina, aumento no número de linfócitos e células plasmáticas na lâmina própria e, também, metaplasia das células de Paneth, são sinais altamente sugestivos para RCU. (6) A realização da colonoscopia associada a biópsias permite a determinação da extensão e classificação da doença, sendo ela decisiva no prognóstico e tratamento do paciente. A gravidade da doença é definida de acordo com o número de evacuações diárias, associado a presença ou não de sintomas inflamatórios de ordem sistêmica. (1) A classificação de Truelove e Witts propõe, nesse sentido, a categorização da retocolite ulcerativa em leve, moderada, grave e fulminante. (6,7) Quanto a sua extensão, Silverberg et al. demonstraram a aplicabilidade da classificação de Montreal em três apresentações: proctite (E1), colite esquerda (E2) e pancolite (E3) (tabela 1). (8) Determinar a extensão anatômica é imprescindível no manejo da RCU, tendo em vista sua íntima relação com o curso da doença e sua relevância como um preditor tanto de colectomias, quanto da evolução para displasia e câncer colorretal. Um exemplo relevante desse aspecto é a predominância de pancolite nos pacientes que apresentam retocolite ulcerativa grave. (4)

A RCU é a doença inflamatória intestinal mais prevalente no mundo. O padrão epidemiológico da doença demonstra incidência bimodal, tendo seu principal pico entre a segunda e a terceira décadas de vida. O segundo e menor pico se dá entre 50 e 70 anos. (9) Apesar da escassez de estudos epidemiológicos na área, a RCU não demonstrou, até agora, preferência por sexo, tal como demonstrado por Bernstein et al. em um caso-controle. (10) Com relação aos fatores de risco, apontou-se que a história familiar tem importância no desenvolvimento da doença, sendo um fator independente e prevalente nos pacientes acometidos. Moller et al. em estudo do tipo coorte, verificaram que aproximadamente 11% dos pacientes com RCU possuem história familiar da doença, sendo que parentes de primeiro grau têm quatro vezes mais chances de desenvolvê-la. (11) Na distribuição demográfica da RCU, revelou-se maiores índices em países desenvolvidos em relação aos países em desenvolvimento. Da mesma forma, houve maior proporção de pacientes em áreas urbanas em comparação às áreas rurais. (12)

É de amplo conhecimento que a incidência da RCU está em ascensão, sugerindo a importância do envolvimento de fatores ambientais no desenvolvimento da doença. (13) Nesse contexto, a meta-análise de Mahid et al. apontou diversos fatores comportamentais notáveis, os quais atuaram tanto como gatilhos como agentes protetivos. (14) Dentre eles, o tabagismo mostrou-se como um fator protetor no desenvolvimento da RCU. Outros fatores, como a existência prévia de doenças infecciosas do trato gastrointestinal, dobraram o risco de RCU. Outro fator protetivo para o desenvolvimento da doença é a realização de apendicectomia, o que não parece ter um motivo bem esclarecido. (5)

O curso da RCU pode ser bastante variável para cada paciente e a intervenção terapêutica tem por finalidade induzir a remissão clínica, posteriormente, a manutenção da mesma sem que haja necessidade da utilização de corticoides e a remissão laboratorial e endoscópica. (15) O tratamento proposto deve ser pautado no estágio de atividade apresentada pelo paciente. Nos indivíduos que apresentam a forma leve a moderada da RCU, a terapia de primeira linha é a classe dos aminosalicilatos, representada principalmente pela mesalazina. Nos casos de apresentação grave da doença, a remissão clínica é induzida através de corticoides, sendo que em muitos casos há necessidade de admissão hospitalar dado o risco de evolução para necessidade de cirurgia. Atualmente, estudos recomendam o tratamento imunobiológico, como o uso de inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) ou de outros

mecanismos de ação, de forma mais precoce, principalmente em casos graves, na tentativa de se reduzir o risco de colectomias e de desenvolvimento de câncer colorretal. (16–18)

Apesar do avanço significativo no tratamento clínico para indução de remissão nos portadores de RCU, mais de 15% dos pacientes necessitarão de cirurgia para tratar a doença ou suas complicações. (18–20) A probabilidade dessa evolução é relacionada não só com a disponibilidade de tratamento biológico, mas também com a apresentação clínica do paciente, como a severidade da doença, aspectos endoscópicos como a presença de ulcerações colônicas diagnosticadas na admissão. Além disso, persistência de sangramento retal e altas concentrações de marcadores inflamatórios (em especial a proteína C reativa) após três dias de corticoterapia (na colite aguda severa) demonstram ser os fatores de maior risco de refratariedade, elevando as chances de colectomia para 85%. (20) Tendo em vista tais condições, Solberg et al. propuseram modelo preditivo em que idade abaixo de 40 anos ao diagnóstico, doença extensa, necessidade de corticoterapia sistêmica e elevados níveis de marcadores inflamatórios foram incluídos como fatores de risco para colectomia. (21)

Quanto às indicações absolutas de tratamento cirúrgico na RCU, inclui-se a hemorragia maciça, megacólon tóxico, perfuração, e carcinoma colorretal ou lesões displásicas sem viabilidade de ressecção endoscópica. Os casos de refratariedade ao tratamento clínico da doença severa também terão indicação de cirurgia. (22) A realização da cirurgia é classificada entre eletiva, urgência ou emergência, sendo que aqueles submetidos à cirurgia de emergência estão em maior risco de apresentar complicações. Os pacientes com apresentação grave e com recidiva, apesar da terapia sistêmica com corticoides, são eleitos para cirurgia de urgência, enquanto os pacientes com refratariedade ou intolerância ao tratamento, bem como aqueles com lesões neoplásicas e displásicas dos cólons seguirão para cirurgia eletiva. A técnica cirúrgica de escolha no tratamento da RCU é a proctocolectomia restauradora com anastomose ileoanal com reservatório ileal (*Ileal-pouch anal anastomosis* - IPAA), realizada geralmente em três estágios (colectomia total e ileostomia inicialmente, seguidas por proctectomia complementar e confecção do reservatório ileal com ileostomia em alça, finalizando com fechamento da ileostomia em alça). (18) Cirurgias alternativas envolvem: a colectomia subtotal com ileostomia de Brooke, proctocolectomia total e ileostomia definitiva, e a colectomia total com anastomose ileorretal. A última constitui o

procedimento considerado exceção no tratamento da RCU, sendo indicada em casos selecionados de pacientes do sexo feminino, jovens e com desejo gestacional, entre outros.

Tendo em vista o aumento da gama de tratamentos clínicos disponíveis para RCU, diversos estudos epidemiológicos demonstraram o declínio na indicação de tratamento cirúrgico. (23) Com o avanço sobretudo na utilização de medicamentos imunobiológicos e pequenas moléculas, países que dispunham dessa opção terapêutica observaram significativa queda nos números de colectomias realizadas. (24) Contudo, mesmo com a implementação dessas terapêuticas, alguns estudos observaram estabilidade dos índices de tratamento cirúrgico na RCU (25), sendo alguns deles evidenciando que apenas as cirurgias eletivas foram positivamente impactadas (26), como evidenciado por Kaplan et al., em que as taxas de procedimentos de urgência e emergência no Canadá permaneceram estáveis mesmo com o advento da terapia biológica. (27) Outra observação é que com o progresso no tratamento conservador da RCU ao longo do tempo houve um atraso para avaliação cirúrgica desses pacientes, resultando em piores condições e, por consequência, maiores chances de complicações no peri e pós-operatório (28)

A análise acerca das taxas de colectomia no tratamento da RCU em âmbito nacional no Brasil, carece de melhores estudos. A finalidade do presente estudo consiste em descrever a situação ao longo dos anos do cenário brasileiro em relação às taxas de colectomias e possíveis divergências regionais nos índices de colectomias no país.

Categoria	Descrição
E1	Proctite, doença limitada ao reto
E2	Colite esquerda, extensão até o ângulo esplênico
E3	Pancolite, extensão proximal ao ângulo esplênico

Quadro 1: classificação de Montreal para RCU.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Conceitos sobre RCU

A Retocolite Ulcerativa (RCU) foi descrita pela primeira vez em 1859 (5) e consiste em uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica, idiopática, que se caracteriza por inflamação ascendente nos cólons e no reto. A inflamação se inicia no reto e se estende de maneira proximal. Em geral, a inflamação causada pela doença se restringe à mucosa dos cólons. A outra doença inflamatória intestinal conhecida, a doença de Crohn (DC), difere da colite ulcerativa com relação a localização, podendo acometer todo o trato gastrointestinal e a região perianal (“da boca aos ânus”). Além disso, na DC o padrão de acometimento é transmural e em geral salteado, com áreas acometidas pela doença entremeadas por áreas normais. A DC pode levar a fibrose, estenoses e fístulas.

A RCU não parece ter predileção entre os sexos e pode acometer pacientes de todas as idades, desde a faixa etária pediátrica até idosos. (5) As doenças inflamatórias intestinais (tanto a RCU quanto a doença de Crohn) mais comumente manifestam-se em entre os 15 e os 30 anos de idade. Algumas pesquisas apontam para uma distribuição bimodal de idade, sugerindo a possibilidade de um segundo pico entre os 50 e 80 anos. Contudo, a razão por trás desse segundo pico permanece incerta, podendo estar relacionada à maior suscetibilidade a doenças em idades avançadas, à expressão tardia de exposições ambientais prévias ou a taxas mais elevadas de busca de serviços de saúde por idosos. Além disso, evidências indicam variações na incidência global da doença de Crohn em diferentes faixas etárias. Dados do *Rochester Epidemiology Project* revelaram que adultos jovens, especificamente entre 20 e 29 anos, apresentaram a maior incidência da doença de Crohn em comparação com outros grupos etários. (29) Além disso, ao longo do tempo, tem-se observado um aumento na incidência global das DII de início pediátrico.

A fisiopatologia da RCU é multifatorial e não está completamente esclarecida, porém acredita-se que a doença tenha associação com uma desregulação da resposta imune intestinal. Sabe-se que há influência de fatores genéticos, fatores ambientais e imunológicos envolvidos em sua manifestação. A alteração da microbiota intestinal também contribui na sua patogênese. (30)

Quanto a fatores genéticos, observa-se um risco aumentado do desenvolvimento da colite ulcerativa em parentes de primeiro grau de pacientes com o mesmo diagnóstico. Este achado pode se dever a fatores genéticos, mas também a fatores ambientais, ou ambos. Quando foram realizados estudos com gêmeos univitelinos e bivitelinos observou-se uma maior concordância nos gêmeos univitelinos com relação a doença de Crohn e não tão significativa com relação a RCU, sugerindo uma maior influência genética no desenvolvimento da doença de Crohn.(31,32)

Estudos identificaram diversos loci gênicos associados à doença inflamatória intestinal, sendo diversos compartilhados entre a DC e a RCU, abrangendo uma variedade de genes com funções diversas. (33) O primeiro gene relacionado à suscetibilidade da doença de Crohn, NOD2, foi identificado em 1996. Desde então mais de 200 loci genéticos foram subsequentemente descobertos como fatores que geram maior risco de doenças inflamatórias intestinais. A identificação desses loci específicos de suscetibilidade contribuiu significativamente para uma compreensão mais aprofundada das DII e para o desenvolvimento de alvos terapêuticos, como a interleucina (IL) 23. Esses genes desempenham papéis cruciais nos sistemas imunológicos inato e adaptativo, na sinalização de citocinas, na ativação de linfócitos e nas respostas a estímulos moleculares bacterianos, refletindo a complexidade e a interconectividade dos processos biológicos subjacentes à doença. Entretanto, o risco de desenvolver a doença associado a estes genes é pequeno, o que corrobora a interação dos fatores genéticos e ambientais. Além disso, há evidências que sugerem que os fatores genéticos envolvidos na patogênese das doenças inflamatórias intestinais podem ser diferentes entre regiões do mundo ocidental e oriental. (34,35)

Quanto aos fatores ambientais, a exposição ao uso de antibióticos parece ter influência no desenvolvimento da doença, principalmente quando ocorre na infância. Além disso a dieta rica em produtos processados e aditivos alimentares também é um fator de risco. As comorbidades psiquiátricas também parecem ser fator contribuinte para o surgimento e agravamento da RCU. (36) Este fenômeno complexo ainda não foi completamente esclarecido. A interação dinâmica entre o intestino e o cérebro, conhecida como eixo cérebro-intestino, emerge como uma peça-chave nesse quebra-cabeça, sugerindo que os efeitos da comorbidade psiquiátrica no curso evolutivo da RCU podem encontrar mediação na microbiota intestinal.

A apendicectomia, também por razões ainda desconhecidas, é reconhecida como protetora no contexto da RCU. Contudo, a realização de apendicectomia após o diagnóstico da RCU parece contribuir para uma trajetória desfavorável da doença.

Além disso, alguns fatores parecem conferir proteção contra a RCU, incluindo curiosamente o tabagismo. (14) Estudos também indicam que dietas como a mediterrânea ou vegetariana podem exercer certo efeito protetor contra o desenvolvimento da RCU. Essas descobertas destacam a complexidade dos fatores envolvidos e ressaltam a importância de mais pesquisas para compreender melhor essas associações. (36)

A apresentação clínica da RCU é variada e abrange uma gama de sintomas que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Entre os principais sintomas encontram-se a diarreia, que frequentemente pode ser sanguinolenta, assim como a presença de dor abdominal e muco nas fezes. Manifestações adicionais incluem tenesmo, urgência e aumento na frequência evacuatória. Além disso, a RCU pode estar associada a sintomas e sinais sistêmicos, tais como anemia, taquicardia e febre, indicativos de possíveis quadros de colite aguda grave.

A RCU pode ter manifestações afetam não apenas o trato gastrointestinal, mas também têm impacto em órgãos e sistemas extra-intestinais. Estas complicações podem incluir uma ampla gama de manifestações em diversos órgãos e sistemas. Incluem alterações oftalmológicas como uveítes, esclerites e episclerites, alterações hepáticas como a colangite esclerosante primária, espondiloartropatias axiais ou não axiais, artralgias, manifestações dermatológicas como o pioderma gangrenoso e o eritema nodoso, fadiga, eventos tromboembólicos, dentre outros sintomas que reforçam a natureza sistêmica da doença. O reconhecimento precoce e a gestão adequada desses sintomas são cruciais para o controle eficaz da RCU e a melhoria da qualidade de vida do paciente. (37)

O curso da RCU pode ser variável, podendo apresentar-se com períodos de agudização e remissão dos sintomas. Entretanto há uma crescente visão da retocolite ulcerativa como uma doença progressiva, visto que há um risco de extensão proximal da doença, progredindo de proctite ou colite esquerda para pancolite, bem como o risco de evolução com complicações como as dismotilidades colônicas, necessidade de cirurgia (colectomias), câncer colorretal e

impacto significativo na qualidade de vida do paciente. Pacientes com proctite tem até 50% de chance de extensão proximal da doença. (38)

Além de prejudicar gravemente a qualidade de vida dos pacientes, a RCU pode gerar impacto socioeconômico significativo pois atinge principalmente pacientes em idade produtiva. Em casos graves ou sem tratamento adequado pode levar a hospitalizações e a aumento do risco de câncer colorretal. (39)

O diagnóstico advém de uma combinação de sintomas, exames endoscópicos e biópsias (histologia). Um diagnóstico preciso e oportuno da RCU é importante para permitir o início de um tratamento adequado. Os critérios diagnósticos atuais para RCU não se alteraram muito nas últimas décadas e baseiam-se na combinação de sintomas clínicos, avaliação endoscópica, em geral através da colonoscopia, análise histológica e exclusão de potenciais diagnósticos diferenciais, como infecções e outras formas de colite. No entanto, vários biomarcadores, como calprotectina fecal, bem como exames de imagem como a ultrassonografia intestinal, estão sendo cada vez mais utilizados para diagnóstico e monitoramento não invasivos. (1)

Os sintomas da RCU em geral têm curso crônico. Pacientes com sintomas agudos devem ser investigados para outras causas, como infecções intestinais e colite isquêmica. Estas doenças podem apresentar quadro clínico e endoscópico similar a da RCU, o que muitas vezes gera erro diagnóstico e tratamentos ineficazes.(40)

Em pacientes com sintomas compatíveis, a colonoscopia é extremamente útil como ferramenta diagnóstica. Este exame avalia a extensão da doença e permite realização de biópsias. Em pacientes com quadros de colite aguda grave ou megacolon toxico a colonoscopia completa deve ser evitada, pelo risco de perfuração, preferindo-se em geral a retossigmoidoscopia, que oferece um risco 50% menor de perfuração. Na endoscopia os achados compatíveis com RCU são eritema, congestão vascular, edema, erosões e ulcerações da mucosa, em uma inflamação contínua, estendendo-se de forma proximal a partir do reto distal. Há comumente uma linha de demarcação e transição abrupta entre a mucosa inflamada e a mucosa normal. (41)

Na colonoscopia devem ser realizadas biópsias e os achados histológicos compatíveis com RCU são as alterações arquiteturais na mucosa, como alteração na morfologia de criptas, podendo estar presentes os abscessos crípticos.

Testes laboratoriais como proteína C reativa, hemograma e albumina são parâmetros importantes para avaliar a gravidade da doença, mas isoladamente não podem ser utilizados como ferramentas diagnósticas. Além disso os biomarcadores fecais como a calprotectina fecal também têm emprego no diagnóstico e no acompanhamento da resposta a terapêutica, embora sua elevação não seja específica das doenças inflamatórias intestinais. (5)

Diversas classificações podem ser empregadas na definição da extensão e gravidade da RCU. Quanto à extensão, a classificação mais utilizada é a de Montreal (tabela 1). Esta classificação divide a doença em 3 subtipos. São eles: E1 (proctite), E2 (colite esquerda), e E3 (Pancolite). (8) Quanto à gravidade da doença, o escore de Mayo é um dos mais utilizados e utiliza parâmetros clínicos e endoscópicos. O subescore endoscópico de Mayo classifica os achados da colonoscopia de 0 a 3, sendo que o escore 0 corresponde a mucosa normal ou doença inativa; 1 corresponde a doença leve (eritema, redução do padrão vascular, friabilidade leve); 2 corresponde a doença moderada (eritema intenso, ausência de padrão vascular, friabilidade, erosões) e 3 a doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações).

Os critérios de Truelove e Witts são uma ferramenta importante na avaliação da gravidade da colite ulcerativa. Desenvolvidos em 1955, esses critérios consideram cinco principais indicadores clínicos: frequência das evacuações, sangramento retal, presença de febre, frequência cardíaca e velocidade de hemossedimentação (VHS). Quando três ou mais desses critérios estão presentes considera-se colite ulcerativa grave, enquanto a presença de um ou dois critérios sugere uma forma moderada da doença. Estes critérios são preditores para gravidade e necessidade de tratamento cirúrgico. Embora os critérios de Truelove e Witts sejam amplamente utilizados, é importante reconhecer suas limitações, incluindo a falta de consideração de fatores individuais do paciente e utilização de poucos critérios. (7)

2.2 Epidemiologia da RCU no Brasil e no mundo

Em termos de incidência, as DII apresentam variações geográficas, com taxas mais altas observadas em regiões industrializadas e países desenvolvidos, especialmente na América do Norte e na Europa. No entanto, também estão emergindo como um problema de saúde em países em desenvolvimento, indicando uma tendência de globalização da doença.

O número de indivíduos afetados pela DII em todo o mundo aumentou de 3,7 milhões em 1990 para 6,8 milhões em 2017. (42) Em nível regional, as taxas de prevalência de DII mais altas foram observadas na América do Norte (422 casos por 100.000 habitantes), enquanto as taxas de prevalência padronizadas por idade mais baixas foram observadas no Caribe (6,7 casos por 100.000 habitantes). (43) Dados de 2023 mostram aumento ainda mais significativo da prevalência das DII nos Estados Unidos, com 812 casos por 100.000 habitantes, correspondendo a mais de 0,7% da população americana sendo portadora de DII. (44) No Canadá observa-se uma crescente prevalência de DII, que foi de 400 por 100.000 habitantes em 2002 para 636 por 100.000 em 2014. A prevalência canadense em 2023 é estimada em 825 por 100.000. (45) A incidência e prevalência da doença de Crohn e da RCU parecem ser mais baixas na Ásia e no Oriente Médio, no entanto, em alguns países recentemente industrializados e em desenvolvimento, especialmente na África, Ásia e América do Sul, a incidência de DII tem aumentado. Na Índia também há dados de aumento de novos casos DII, com dados recentes evidenciando incidência anual de 5,41 novos casos de RCU por 100.000 habitantes e 9,31 novos casos por 100.000 habitantes para doenças inflamatórias intestinais. (46)

Parece ocorrer um gradiente de norte para sul na incidência das DII, com taxas mais altas de incidência tanto da doença de Crohn quanto da colite ulcerativa em locais ao norte em comparação com as latitudes mais ao sul. (47,48). Essa tendência pode estar relacionada à menor exposição à luz solar e à vitamina D como fatores de risco para as doenças inflamatórias intestinais (DII).

Estudos recentes demonstram que os países desenvolvidos do mundo ocidental se encontram na fase epidemiológica da "Composição da Prevalência", na qual a incidência estabiliza, mas a prevalência continua a subir, devido ao envelhecimento da população e baixa

mortalidade (inclusive secundária ao aumento da gama de tratamentos disponíveis e acesso a eles).

No Brasil, um estudo de base populacional recente trouxe dados importantes sobre o cenário nacional entre 2012 e 2020. Este estudo evidenciou que em 2020, 0,1% dos brasileiros viviam com DII no Brasil. A prevalência dessas doenças em âmbito nacional aumentou significativamente de 30,0/100.000 em 2012 para 100,1/100.000 em 2020. Na RCU, as prevalências aumentaram de 15,8/100.000 para 56,5/100.000. Na Doença de Crohn, as prevalências aumentaram de 12,6/100.000 em 2012 para 33,7/100.000 em 2020. Neste estudo as taxas de incidência de DII permaneceram estáveis ao longo de uma década, enquanto diminuiu ligeiramente na DC e aumentou na RCU. Observou-se maior prevalência das nas regiões Sul e Sudeste (regiões mais desenvolvidas) e menores prevalências nas regiões Norte e Nordeste). (9)

No estudo Brasileiro houve predomínio do sexo feminino (58,5%), compatível com o observado na literatura internacional. A maioria dos pacientes com DII tinha diagnóstico de RCU, com relação RCU:DC de 1,7:1.

Um registro nacional da Colômbia demonstrou que a incidência de RCU aumentou significativamente de 5,59/100.000 em 2010 para 6,3/100.000 em 2017, números semelhantes aos nossos achados atuais no Brasil. Um estudo Mexicano demonstrou tendências semelhantes, com aumento das taxas brutas de incidência de RCU de 2005 a 2015.

Os números recentes da população brasileira colocam nosso país em faixa de intermediária a alta prevalência das doenças inflamatórias intestinais no século XXI, o que acarreta uma carga significativa para o sistema de saúde. Este aumento progressivo na prevalência se correlaciona com a mortalidade relativamente baixa das doenças inflamatórias intestinais e o envelhecimento da população. Essas doenças geram grande prejuízo grande na qualidade de vida, acarretando um impacto social e econômico grande da doença, considerando que acometem pessoas jovens, em idade produtiva e também que as terapias avançadas, em geral de alto custo, parecem ser a melhor opção para doença moderada a grave.

2.3 Tratamento Clínico

O tratamento da Retocolite ulcerativa deve ser escolhido de acordo com a gravidade, extensão e evolução da doença. Há uma gama de tratamentos disponíveis, que vão desde os corticosteroides, aminossalicilatos, imunomoduladores, agentes imunobiológicos e pequenas moléculas. A escolha do tratamento deve ser individualizada, considerando fatores relacionados ao paciente, como idade, comorbidades e também a gravidade da doença. (4) Atualmente o tratamento das doenças inflamatórias intestinais deve seguir uma estratégia “treat-to-target”, visando objetivos de curto, médio e longo prazo, baseando-se em critérios clínicos, laboratoriais e endoscópicos. Os objetivos do tratamento são a remissão clínica, com resolução do sangramento e da diarreia, a restauração da qualidade de vida, ausência de disfunções e também a normalização dos marcadores inflamatórios e a remissão endoscópica, com ausência de ulcerações e cicatrização da mucosa nos exames endoscópicos. Em crianças a normalização do crescimento também deve ser considerada como alvo.

O alívio sintomático deve ser um alvo a curto prazo. A normalização dos marcadores séricos e fecais (especialmente a proteína C-reativa e a calprotectina fecal) são considerados alvos de prazo intermediário no tratamento. Já a cicatrização da mucosa, com cicatrização endoscópica e ausência de ulcerações, deve ser o alvo de longo prazo no controle da doença. A cicatrização endoscópica é definida como um escore endoscópico de Mayo menor ou igual a 1 e está associada a melhor prognóstico da doença, com redução do risco de complicações como extensão proximal, neoplasias de cólon e necessidade de cirurgia. A remissão histológica, definida por biopsias sem evidência de inflamação, vem se tornando um alvo a ser aspirado nos pacientes com RCU. Há evidências que corroboram que a remissão histológica está associada à prevenção de complicações na evolução da RCU, funcionando como um preditor de remissão a longo prazo. Entretanto, atingir a remissão histológica é muitas vezes desafiador, considerando que ainda há limitadas opções de tratamento disponíveis. Portanto, por hora, a remissão histológica não deve ser um alvo formal no tratamento. (15)

A maioria dos pacientes com RCU pode ser tratada ambulatorialmente e com sucesso empregando uma abordagem escalonada focada nos sintomas, incluindo aminossalicilatos

(derivados 5-ASA), corticosteroides e tiopurinas, como azatioprina e 6-mercaptopurina. Os pacientes com colite esquerda ou proctite leve a moderada se beneficiam de terapia de combinação, que consiste no uso de 5-ASA oral e 5-ASA por via retal (supositórios ou enemas). Em pacientes que não responderam a essa terapia de primeira linha, corticosteroides orais são recomendados.

A introdução dos corticosteroides para tratamento da RCU ocorreu no ano de 1955. Até então a mortalidade da doença era bastante elevada – maior que 50%. Após a introdução dos corticoides houve possibilidade de melhorar os sintomas e a sobrevida dos pacientes, porém o uso destes medicamentos traz diversas consequências potencialmente graves aos pacientes, como osteoporose, diabetes mellitus tipo 2, depressão, catarata e síndrome de Cushing. Hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona e prednisolona são os medicamentos preferenciais para casos moderados e graves e tem potencial de induzir a remissão clínica em 70% a 90% dos casos após 4 a 6 semanas de tratamento. Corticosteroides com ação tópica no intestino, como a budesonida, devem ser preferidos em relação aos esteroides sistêmicos quando possível, devido ao seu melhor perfil de segurança, gerando menos eventos adversos indesejáveis. A dose de corticosteroides deve ser reduzida progressivamente assim que haja resposta clínica e suspensos quando o paciente estiver sem sangramento ou diarreia, para evitar eventos adversos. (4,5)

Os derivados do 5-ASA são as medicações utilizadas para a manutenção da remissão, podendo ser utilizados a longo prazo com baixo perfil de efeitos colaterais. Seus representantes são a Sulfassalazina e a Mesalazina, sendo este segundo o componente ativo da Sulfassalazina. Possíveis efeitos colaterais desta classe de medicações são oligospermia, intolerância gástrica, anemia, hepatite, nefropatia intersticial. (49)

A azatioprina e a 6-mercaptopurina, são agentes imunossupressores que pertencem ao grupo das tiopurinas. Em geral indicadas em pacientes que falham ao uso dos derivados do 5-ASA. Estas medicações têm início de ação mais lento, levando em média de 6 a 8 semanas para ação clínica, com maior eficácia aos 6 meses. A classe de medicações das tiopurinas vem tendo seu uso questionado, devido ao tempo lento para ação e possíveis eventos adversos como mielotoxicidade, toxicidade hepática, pancreatite, desenvolvimento de câncer de pele subtipo

não melanoma e aumento do risco de linfoma. (3) Vale ressaltar que o Metotrexato não é eficaz para indução ou manutenção da remissão em pacientes com RCU. (50)

Os agentes imunobiológicos permitiram melhora importante nos desfechos dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais. Trata-se de anticorpos monoclonais que tem como alvo citocinas e moléculas de adesão envolvidas na complexa rede da inflamação das doenças inflamatórias intestinais. Desde o início dos anos 2000, várias terapias biológicas e pequenas moléculas surgiram no mercado e mostraram ser eficazes em pacientes com RCU moderada a grave, permitindo atingir os alvos determinados para o tratamento da doença. No Brasil, o acesso a estas drogas é possível apenas para pacientes que falharam ao tratamento com derivados do 5-ASA e/ou tiopurinas. (51)

As terapias direcionadas ao fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF) estão entre as mais utilizadas e incluem infliximabe, adalimumabe e golimumabe. Estas medicações são eficazes para indução e manutenção da remissão na colite ulcerativa. Estudos comparativos entre os diferentes agentes anti-TNF não estão disponíveis. Além disso, o momento ideal para a introdução da terapia anti-TNF ainda não está bem estabelecido. Pacientes com fatores de risco para doença grave e complicações, como aqueles com idade jovem ao primeiro diagnóstico, extensão da doença (pancolite) e carga inflamatória elevada, parecem se beneficiar da escalada do tratamento precoce.

O infliximabe é o agente anti-TNF mais antigo, com aprovação para colite ulcerativa pelas agências regulatórias internacionais em 2005. Esta medicação é de uso endovenoso e consiste em um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino, com maior perfil de gerar imunogenicidade e por isso seu uso inicialmente deve ser realizado em comboterapia com imunossupressor. Em geral são utilizadas tiopurinas em associação com infliximabe (azatioprina ou 6-mercaptopurina). Para pacientes que não toleram tiopurinas o metotrexato pode ser utilizado como imunomodulador alternativo. A terapia combinada com um agente anti-TNF e um imunomodulador foi mais eficaz para induzir remissão quando comparada com monoterapia anti-TNF ou monoterapia com tiopurina (52)

O adalimumabe e o golimumabe consistem em anticorpos monoclonais totalmente humanos e são de uso subcutâneo. Devido ao menor risco de imunogenicidade, em geral estas medicações são utilizadas em monoterapia, ou seja, sem a utilização concomitante de imunomoduladores.

Outra classe de imunobiológicos são os anticorpos anti-integrina. Atualmente há disponível o vedolizumabe, de uso intravenoso ou subcutâneo. Esta molécula inibe a migração de linfócitos para o tecido gastrointestinal. Atua ligando-se a uma proteína na superfície dos linfócitos T *helper* (integrina $\alpha4\beta7$) e impedindo sua adesão à MAdCAM-1, presente no endotélio do tecido gastrointestinal. Pelo mecanismo de ação seletivo para o intestino, este medicamento apresenta um perfil de segurança favorável. O vedolizumabe não foi associado a um risco aumentado de infecções graves ou oportunistas, mas as infecções entéricas ocorreram com mais frequência do que com placebo. Além disso, em um estudo "*head-to-head*" de fase 3, o vedolizumabe mostrou-se mais eficaz do que o adalimumabe nos pacientes com RCU moderada a grave. (53) Entretanto, o início de ação do vedolizumabe é geralmente considerado mais lento do que os agentes anti-TNF.

O ustekinumabe é um anticorpo anti-interleucina, atuando contra as interleucinas 12 e 23. Este medicamento é frequentemente utilizado também no tratamento da psoríase, artrite psoriásica e doença de Crohn. Um ensaio clínico de fase III envolvendo pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave mostrou que ustekinumabe foi eficaz na indução de remissão clínica em 8 semanas. Sua indução é endovenosa, com manutenção subcutânea a cada 8 ou 12 semanas. (54,55) Pacientes que falharam previamente no tratamento anti-TNF demonstraram menores taxas de resposta e remissão com uso de ustekinumabe, como também observado com vedolizumabe. A segurança e a imunogenicidade do ustekinumabe são comparáveis às do vedolizumabe.

Outra opção recente no tratamento da colite ulcerativa é o tofacitinibe, que consiste em uma pequena molécula, de uso por via oral. Esta molécula inibe uma via de sinalização intracelular, a via JAK-STAT. Esta medicação tem como alvo principal a JAK1/JAK 3 e mostrou-se eficaz no tratamento de pacientes com RCU moderada a grave. Estudos mostraram taxas de remissão clínica e cicatrização da mucosa significativamente maiores no grupo tofacitinibe do que no grupo placebo, com rápido início de ação. (56) Embora o perfil de segurança dos inibidores de

JAK seja em geral aceitável, há duas preocupações em especial: os fenômenos tromboembólicos e a reativação do herpes zoster. Estudos com pacientes com artrite reumatoide mostraram um aumento de cinco vezes em fenômenos tromboembólicos em pacientes tratados com altas doses de tofacitinibe (10 mg duas vezes ao dia) em comparação com pacientes tratados com infliximabe. (57) É importante ressaltar que todos os pacientes incluídos neste estudo possuíam outras comorbidades que aumentavam seu risco de tromboembolismo, como doenças cardiovasculares concomitantes. O risco de fenômenos tromboembólicos em pacientes utilizando tofacitinibe para tratamento de RCU é atualmente desconhecido, por não haver estudos específicos nesta população. Além disso, estudos de segurança a longo prazo relataram um risco elevado para a reativação do herpes zoster com uso de tofacitinibe. (58) Neste contexto é importante recomendar a vacinação dos pacientes, em especial os maiores de 60 anos, em maior risco de reativação do herpes zoster. Além do rápido início de ação, outro benefício importante do tofacitinibe é a ausência de imunogenicidade, com potencial de promover resposta sustentada a longo prazo. Além disso, o tofacitinibe também parece ser eficaz em um subgrupo de pacientes falhados a agentes anti-TNF.

Pacientes com colite aguda grave devem ser admitidos para internação hospitalar e é recomendado que desde o início tenham avaliação e acompanhamento por um cirurgião com experiência no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, devido ao risco de evolução desfavorável e necessidade de cirurgia emergência (nos casos de megacólon tóxico, perfuração ou sangramento maciço). Nestes pacientes é essencial realizar diagnóstico diferencial com causas infecciosas – especial atenção para a colite por *Clostridioides difficile* e colites por Citomegalovírus. (7)

Nos pacientes internados recomenda-se iniciar corticosteroides endovenosos. Caso haja falência do tratamento com esteroides endovenosos dentro de 2 a 5 dias deve-se indicar terapia de resgate, que pode ser realizada com ciclosporinas endovenosas, com o uso de agentes anti-TNF (infliximabe), ciclosporina ou ainda com cirurgia (colectomia total). A profilaxia de tromboembolismo venoso deve ser realizada nestes pacientes, visto o elevado risco de desenvolvimento de fenômenos tromboembólicos. (22)

A ciclosporina pode ser utilizada nos casos de colite aguda grave. Este medicamento é um imunossupressor do tipo macrolídeo, que inibe a produção de interleucina-2 ativada por linfócitos T por meio de uma via que depende da calcineurina, além de reduzir a síntese de outras citocinas inflamatórias. Consiste em uma alternativa para o tratamento especialmente naqueles que não apresentam resposta ao tratamento prévio com esteroides ou infliximabe, ou como uma transição para outras terapias biológicas. (16)

A monitorização periódica do paciente em tratamento é essencial. Com a evolução dos alvos terapêuticos temos a cicatrização da mucosa como objetivo, visando modificar a história natural da doença e evitar complicações. Caso este alvo não seja atingido deve-se reavaliar a estratégia terapêutica. (15)

2.4. Tratamento Cirúrgico

Apesar dos avanços recentes nas terapias para a RCU, muitos pacientes ainda necessitarão de cirurgia no curso da doença. A probabilidade e o momento da colectomia dependem da extensão da doença e da gravidade na apresentação. Há estudos que evidenciam que até 20-25% dos pacientes com colite ulcerativa eventualmente necessitam de intervenção cirúrgica ao longo do curso da doença, sendo as maiores taxas para pacientes com pancolite e taxas menores (cerca de 5%) em pacientes com proctite. (59)

As cirurgias indicadas são as variantes de colectomias. A cirurgia pode ser indicada em cenário eletivo ou em casos de emergência ou urgência. As indicações de cirurgia de emergência em pacientes com colite ulcerativa são: perfuração colônica (que é rara), hemorragia maciça e quadros de megacólon tóxico. As urgências incluem quadros de colite fulminante que falham ao tratamento clínico com glicocorticoides, terapia imunobiológica (em geral utilizado agente anti-TNF endovenoso) ou ciclosporinas. A refratariedade ao tratamento clínico nas colites agudas graves consistia em uma indicação frequente de cirurgia no passado, com taxas variando de 15 a 50%. Hoje, com um aumento significativo dos tratamentos disponíveis e dos métodos diagnósticos e acesso a saúde, acredita-se que houve uma redução significativa destes números,

com dados de 2007 indicando apenas 5% dos casos necessitando de colectomia (60,61) e dados de 2016 com apenas 2,7% dos casos. (62)

A principais indicações de colectomias eletivas em pacientes portadores de RCU são a refratariedade ao tratamento clínico (em geral mais de 2 linhas de terapias avançadas com biológicos e/ou pequenas moléculas) e as displasias e neoplasias do cólon associadas a RCU. (22)

As modalidades de tratamento cirúrgico incluem colectomia total ou proctocolectomia total, com ileostomia terminal ou a proctocolectomia restauradora com confecção de bolsa ileoanal (figura 1). A escolha da técnica cirúrgica deve ser individualizada de acordo com as características do paciente e da doença. A proctocolectomia total restauradora consiste no tratamento cirúrgico de escolha para a RCU, por permitir que o paciente fique sem ostomia definitiva e está associado em geral a desfechos satisfatórios. As cirurgias podem ser realizadas de maneira aberta ou minimamente invasiva (laparoscópica ou robótica). Comparados com a cirurgia aberta, os métodos minimamente invasivos estão associados a menos formação de aderências, menos infecções do sítio cirúrgico, menor tempo de recuperação, menor infertilidade e menor resultado estético. Entretanto, o resultado a longo prazo da função evacuatória é semelhante entre as técnicas. (63)

A proctocolectomia restauradora pode ser realizada em 2 ou mais tempos, podendo ser variável o procedimento realizado em cada tempo. Em geral a cirurgia em 2 tempos consiste na proctocolectomia total com confecção de bolsa ileal e ileostomia em alça, seguida de fechamento da ileostomia em um segundo procedimento. Já a cirurgia em três tempos consiste em colectomia total com fechamento do coto retal no primeiro tempo, proctectomia e construção de bolsa ileal com ileostomia em alça no segundo tempo e fechamento de ileostomia em alça no terceiro tempo. A cirurgia em 3 tempos em geral é reservada para pacientes com elevado risco de complicações pós-operatórias, como aqueles com colite aguda grave, perfurações, desnutrição, hipoalbuminemia, uso de corticoesteroides, anemia graves, imunossupressão por hipoproteinemia, transfusão sanguínea pré-operatória, dentre outros.

Na cirurgia de urgência ou emergência em geral é realizada a colectomia total com ileostomia terminal. (20,22) O reto fica fechado e desfuncionalizado, ou ainda pode ser

confeccionada uma fístula mucosa do reto (escolha principalmente em pacientes com risco elevado de deiscência do coto retal, como cenários de desnutrição e uso de corticosteroides). Nestes pacientes a reconstrução será realizada em um segundo momento, na maioria dos casos utilizando a técnica em 3 tempos. (64)

O uso de agentes anti-TNF ou agentes anti-integrinas e sua associação com as complicações pós-operatórias é objetivo de diversos estudos, sendo que não há evidências que associem tais drogas a aumento do risco cirúrgico. A proctocolectomia total restauradora em três estágios parece reduzir o risco de desfechos adversos pós-operatórios relacionados ao uso prévio de terapia anti-TNF ou corticosteroides sistêmicos.(20,65)

A proctocolectomia restauradora melhora consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, por permitir que o paciente não necessite de estoma definitivo. Entretanto, há potenciais sequelas e complicações deste procedimento, como as fistulas, estenoses da anastomose, fistulas bolso-vaginais, além de condições inflamatórias da bolsa ileal, como a bolsite. Além disso, podem ocorrer disfunções da função da bolsa ileal, resultando em diarreia, incontinências ou dificuldade para esvaziamento da bolsa.

Sabe-se que a proctocolectomia restauradora com confecção de bolsa ileoanal predispõe a incontinência fecal. Desta maneira, pacientes com prejuízo da função esfinteriana previamente à cirurgia devem ser considerados como não candidatos a este procedimento. Além disso, aderências pélvicas relacionadas a manipulação cirúrgica podem gerar infertilidade em mulheres jovens em até 63%. (66)

A colectomia total com ileorretoanastomose consiste em uma cirurgia alternativa e de indicação infrequente nos pacientes com retocolite ulcerativa, pois não remove o reto e mantém o risco de doença persistente no reto, bem como risco de malignidade neste segmento. Este procedimento pode ser considerado em pacientes com doença mínima no reto e que tenham alguma contraindicação a realização de proctocolectomia total restauradora, bem como em casos selecionados de mulheres que desejem a preservação da fecundidade. Estudos mostram que pacientes submetidos a esta cirurgia tem risco de mais de 50% de necessitar excisão do reto em um segundo tempo. Se optado por preservação do reto, a vigilância endoscópica frequente é mandatória. (67)

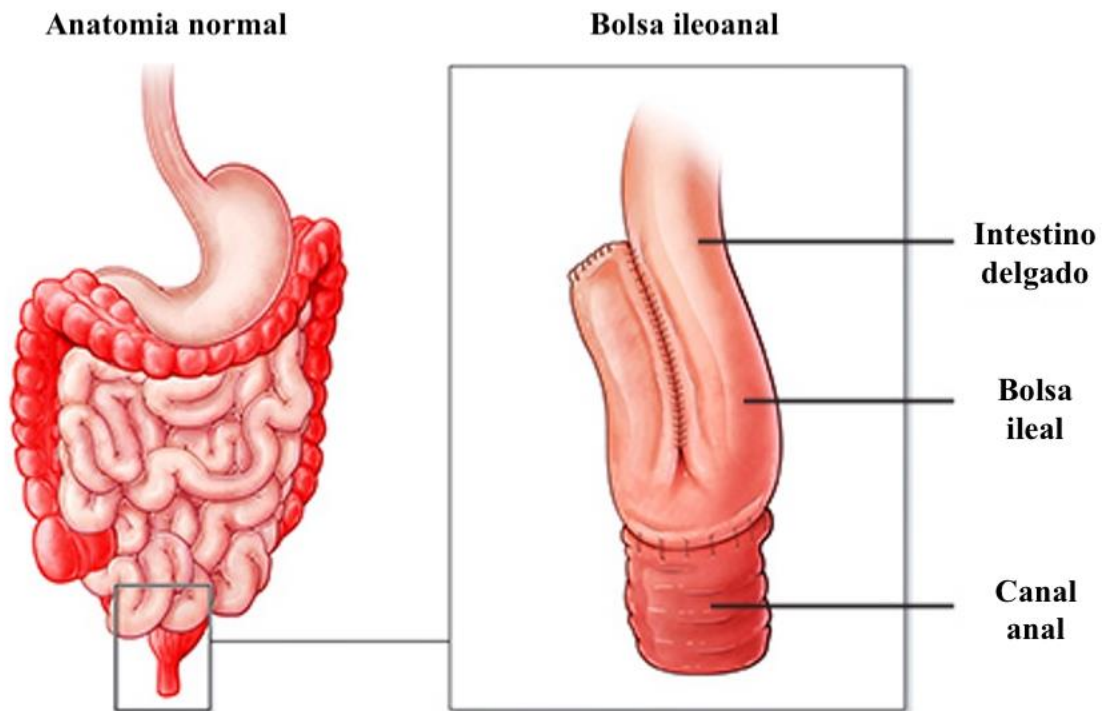


Figura 1: bolsa ileoanal.

Adaptado de: <https://gastrointestinalcancersurgerydelhigurgaon.com/surgery-for-ulcerative-colitis/>

2.5 Proporção de Cirurgias para RCU na Era dos Biológicos no Mundo

Apesar dos avanços no entendimento da patogênese da RCU, bem como na criação de diretrizes para o tratamento e metas terapêuticas e do grande progresso na gama de tratamentos clínicos disponíveis nas últimas décadas, a influência destes fatores sobre as taxas de colectomia ainda é motivo de controvérsias. Mesmo com tratamento clínico acredita-se que cerca de 20-25% dos pacientes com RCU precisarão de intervenção cirúrgica ao longo da vida. Em um estudo epidemiológico americano realizado entre 1970 e 2004 no Condado de Olmsted,

Minnesota, a probabilidade cumulativa de colectomia a partir do momento do diagnóstico foi de 13,1%, 18,9% e 25,4% aos 5, 10 e 20 anos, respectivamente.(68)

A introdução dos agentes imunobiológicos e, mais recentemente, das pequenas moléculas, revolucionou o tratamento da RCU. Estas novas opções terapêuticas mais eficazes e direcionadas permitiram melhor controle dos sintomas, maiores taxas de remissão clínica e, inclusive mais recentemente, permitiram alvos mais ambiciosos no controle da doença, que visam menores taxas de complicações a longo prazo – considera-se atualmente a cicatrização da mucosa na colonoscopia como o alvo terapêutico na doença. Nesse contexto, tem havido um interesse significativo em compreender como essas terapias influenciaram as taxas de cirurgia associadas à doença. Estudos recentes têm investigado essa questão, fornecendo insights valiosos sobre a proporção de cirurgias na era pós-imunobiológicos.

A literatura traz dados conflitantes sobre as taxas de cirurgia na RCU na era pós-imunobiológicos. Enquanto alguns estudos mostram redução nas taxas de cirurgia, outros encontraram estes números inalterados. Além disso há poucos estudos de base populacional que investigaram as taxas de colectomia a longo prazo na colite ulcerativa, sendo a maior parte dos dados com investigações a mais curto prazo. Alguns estudos que encontraram redução nas taxas de colectomia notaram uma redução ocorrendo previamente a introdução dos imunobiológicos, o que faz questionar o real impacto destas terapêuticas nas taxas de cirurgia e trazem questionamento se os tratamentos clínicos estão realmente evitando ou meramente postergando a indicação cirúrgica.

Segundo Worley et al, em uma coorte inglesa de 37981 pacientes entre 2003 e 2016, não houve diferença temporal na proporção de cirurgias para RCU nos cenários de emergência, mas houve redução nas cirurgias eletivas. (69) Nos pacientes internados houve redução nas taxas de colectomias apenas no primeiro ano de acompanhamento, sendo que as taxas se igualaram no médio prazo. Outro estudo de base populacional da Hungria não encontrou diferenças nas taxas de colectomia nos pacientes incidentes com RCU em período de mais de 40 anos, com uma probabilidade cumulativa de cirurgia de até 10,4%, mantendo-se estável apesar do uso crescente de imunomoduladores e terapias biológicas. (70)

Em contraste, um estudo de base populacional realizado entre 1987 e 2008 em Manitoba, Canadá, mostrou que a incidência cumulativa de colectomia em pacientes com RCU foi de 7,5%, 10,4% e 14,8% aos 5, 10 e 20 anos, respectivamente. Neste estudo as taxas de colectomia em 10 anos diminuíram significativamente ao longo do tempo (12,2% entre 1987 e 1991, 11,2% entre 1992 e 1996 e 9,3% entre 1997 e 2001). (71) Cabe pontuar que a tendência de queda das taxas de colectomias antecedeu a introdução da terapia biológica no estudo canadense. Outro estudo de base populacional da *Calgary Health Zone*, Canadá, realizado entre 1997 e 2009, também mostrou uma queda significativa nas colectomias eletivas para RCU, com uma variação média anual de -7,4%. (72) Um estudo populacional sueco realizado na era pós introdução da terapia biológica também observou tendência a redução nas taxas de colectomias eletivas, porém nas cirurgias de emergência não foi observada redução. (73) .

Em uma meta-análise de estudos de base populacional de 2013 o risco de colectomia em 1 e 10 anos após o diagnóstico de RCU reduziu significativamente nas últimas 6 décadas. (74), porém a maioria estudos desta meta-análise foi realizada antes de 2005, quando da introdução de infliximabe para o tratamento da doença, portanto a redução não parece refletir o impacto da terapia avançada. Outra coorte de 2010 englobando dados de 22 países europeus e Israel evidenciou que os pacientes com RCU foram tratados mais precocemente e de forma mais agressiva com imunomoduladores e terapia biológica do que as coortes do início da era biológica. Nesta coorte, 6% dos pacientes com RCU foram submetidos a colectomia após os primeiros 5 anos após o diagnóstico (75). As taxas de colectomia, hospitalização e progressão da doença encontradas foram semelhantes às coortes de 20 anos antes. (59,76,77)

Persistem questionamentos sobre a capacidade das terapias avançadas em reduzir as taxas de cirurgia e em quais cenários sua efetividade seria maior. Mesmo com ampliação acesso a uma gama de tratamentos avançados, a cirurgia ainda pode ser necessária em diversos casos, especialmente em situações de complicações graves ou falha no tratamento medicamentoso. Embora os imunobiológicos representem um avanço significativo no tratamento da RCU, uma abordagem individualizada e multidisciplinar continua sendo essencial para garantir o melhor resultado possível para cada paciente.

3. JUSTIFICATIVA

Recentemente tem-se observado um aumento significativo nos casos de doenças inflamatórias intestinais no mundo e especialmente em países em desenvolvimento. (78) No Brasil estudos recentes evidenciaram incidência crescente da RCU entre os anos de 2012 e 2020 (9) o que gera especulação de que o número de cirurgias para tratamento da retocolite ulcerativa também possa estar em crescente, acompanhando os novos diagnósticos. Por outro lado, com o aumento da gama de tratamentos disponíveis para a doença, como os imunobiológicos e pequenas moléculas, bem como sua incorporação no sistema único de saúde desde 2019 (com grande ampliação do acesso aos pacientes), também se especula se haveria tendência a queda nas taxas de cirurgias.

O número de cirurgias para tratamento da retocolite ulcerativa no território nacional é desconhecido. Especialistas têm a impressão que se opera pouco essa doença no país, de forma geral, com poucos centros de referência realizando essas complexas operações. Também não há dados brasileiros sobre o comportamento das taxas de cirurgia ao longo dos anos, especialmente na era pós-imunobiológicos. A nível mundial existem dados provenientes principalmente do Canadá e Estados Unidos, bem como de países europeus.

Conhecer o panorama do número e proporção de cirurgias em território nacional é de extrema importância para entender o comportamento da doença ao longo do tempo. Estes dados servirão para comparações com estatísticas internacionais e como base para estudos comparativos futuros. Além disso, entender uma possível relação entre o número de colectomias ao longo do tempo com o número de pacientes utilizando terapias avançadas, com agentes biológicos e pequenas moléculas, pode auxiliar em estratégias para minimizar a necessidade de cirurgia no futuro e auxiliar em planejamentos estratégicos de tratamento da doença inflamatória intestinal. Assim, é importante compreender o cenário nacional referente ao manejo cirúrgico dessa entidade, devido a se tratar de uma doença prevalente no Brasil e com incidência crescente e com grande impacto social e econômico.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a tendência temporal das proporções de cirurgias para o tratamento da RCU no sistema público do Brasil, em nível nacional, em um período de 10 anos fiscais.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar descritivamente e quantitativamente os tipos de cirurgia realizados no país;
- Avaliar a proporção de hospitalizações nos portadores de RCU ao longo do tempo;
- Analisar possíveis diferenças nas taxas de colectomia e hospitalizações entre as macrorregiões do país.

5. MÉTODO

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e de base populacional a partir dos registros contidos na plataforma do DATASUS compilados no período entre 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2022. A plataforma DATASUS compreende dados desde o ano de 2008, entretanto, foram utilizados apenas dados a partir de 2012, ano de início da coleta eletrônica de dados no sistema, para redução de possível viés no preenchimento dos dados. O período a ser analisado foi selecionado com base nos dados mais concretos oferecidos pela plataforma.

O instrumento utilizado na pesquisa foram os dados publicamente disponíveis, extraídos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>), empregando a plataforma *TT Disease Explorer*, desenvolvida pela Techtrials™ (Techtrials Healthcare Data Science, Brazil). A plataforma é amplamente usada para coleta de dados epidemiológicos e de outras informações, tal como o diagnóstico e tratamento. O denominador aplicado para o estudo engloba o total da população brasileira e para cada região e estado, estimada pelo Instituto Nacional de Geografia e Estatísticas (IBGE).

Os dados do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde) são obtidos por meio de sistemas de informação que coletam, processam e armazenam informações relacionadas à saúde pública no Brasil. Esses dados são gerados por unidades de saúde, hospitais e demais estabelecimentos do SUS, que registram atendimentos, procedimentos, internações, diagnósticos e outros indicadores de saúde. O DATASUS consolida esses registros em bases de dados que podem ser acessadas por meio de plataformas públicas, permitindo a análise de estatísticas e o acompanhamento de políticas de saúde no país.

O projeto foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sendo aprovado através do CAAE: 59111522.8.0000.0020. Os dados foram coletados conforme autorização obtida por meio do Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD). Foi proposto a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tendo em vista que o estudo é de cunho exclusivamente retrospectivo com informações publicamente disponíveis em banco de dados.

As variáveis analisadas foram: dados demográficos como sexo, região de origem dos pacientes e idade de entrada no sistema de saúde, bem como as medicações utilizadas e procedimentos cirúrgicos realizados. Considerou-se tratamento convencional a utilização de aminosalicilatos (mesalazina e sulfassalazina) e imunossupressores (azatioprina e metotrexato). Considerou-se como terapia avançada a utilização de medicamentos biológicos (infliximabe e vedolizumabe) ou pequenas moléculas (tofacitinibe), que são as terapias disponíveis no sistema único de saúde. Os procedimentos foram descritos através dos códigos utilizados na tabela do SUS (pSUS), em pacientes únicos com classificação internacional de doenças (CID) de RCU, de forma automática pela plataforma, ao longo do período de 10 anos (2012-2022). A plataforma não permite duplicidade de casos. Incluiu-se no estudo todos os pacientes com um ou mais códigos CID-10 ligados à RCU (K510, K511, K513, K518) e que foram submetidos a algum procedimento cirúrgico colorretal durante o período do estudo, com códigos da tabela do sistema público ligados a variações de colectomias (colectomia total, colectomia parcial, proctocolectomia total, proctocolectomia com reservatório ileal, ileostomia, colostomia). A extração dos dados foi realizada pela plataforma e verificada por dois revisores independentes.

Para se definir a distribuição geográfica, foi utilizado critério de divisão por macrorregiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste), segundo o IBGE. O número de cirurgias realizadas foi identificado, e a proporção dos mesmos em relação ao número de portadores da doença foi calculada em cada ano fiscal do período do estudo. Da mesma forma, as hospitalizações em portadores de RCU foram computadas. As admissões hospitalares foram consideradas por hospitalizações ligadas aos códigos CID10 da doença.

O denominador da análise estatística foi obtido através dos dados de Censo Demográfico do IBGE, com população estimada até 2022 de 207.750.291 habitantes no território nacional.

Os dados obtidos foram planificados com auxílio do programa Microsoft Excel. O *software* foi igualmente empregado na análise gráfica. Foram realizadas análises de tendências temporais considerando os anos fiscais. O cálculo da variação percentual anual, a *Average Annual Percentage Change* (AAPC), ou variação percentual anual média, com intervalo de confiança de 95% foi realizada utilizando-se regressão log-binomial para as taxas de prevalências cumulativa e não cumulativa com *software* R e RStudio (v.4.3.1). Todas as

informações coletadas foram mantidas em sigilo que assegura o anonimato e privacidade dos sujeitos analisados.

6. RESULTADOS

Um total de 178.552 pacientes únicos portadores de RCU foram identificados utilizando o sistema público de saúde do Brasil de 2012 até 2022, sendo a média de idade desses pacientes de 48,8 anos. A prevalência de casos de RCU na população brasileira aumentou de 17,31/100.000 em 2012 para 84,23/100.000 em 2022, com aumento percentual anual médio (AAPC) de 15,04% (IC 95% 14,97401- 15,11995 - $p < 0.001$), no período de 10 anos fiscais do estudo.

Dados referentes à distribuição geográfica nas cinco grandes regiões brasileiras foram igualmente obtidos. A região sudeste apresentou os maiores índices dentre as demais, com 94.695 pacientes com RCU contabilizados nos estados incluídos. As regiões sul e nordeste ocupam a segunda e terceira posição, com 36.293 e 31.692 pacientes, respectivamente. A região norte demonstrou a menor proporção de portadores de RCU, com 3.972 portadores ao fim do ano fiscal analisado. Estes dados encontram-se detalhados na tabela 1 (ano fiscal de 2022) e na figura 1.

Região	Casos de RCU
Sudeste	94.695 (53%)
Sul	36.293 (20,3%)
Nordeste	31.692 (17,7%)
Centro-oeste	11.900 (6,6%)
Norte	3.972 (2,2%)

Tabela 1: prevalência cumulativa de casos de RCU por região no ano fiscal de 2022.

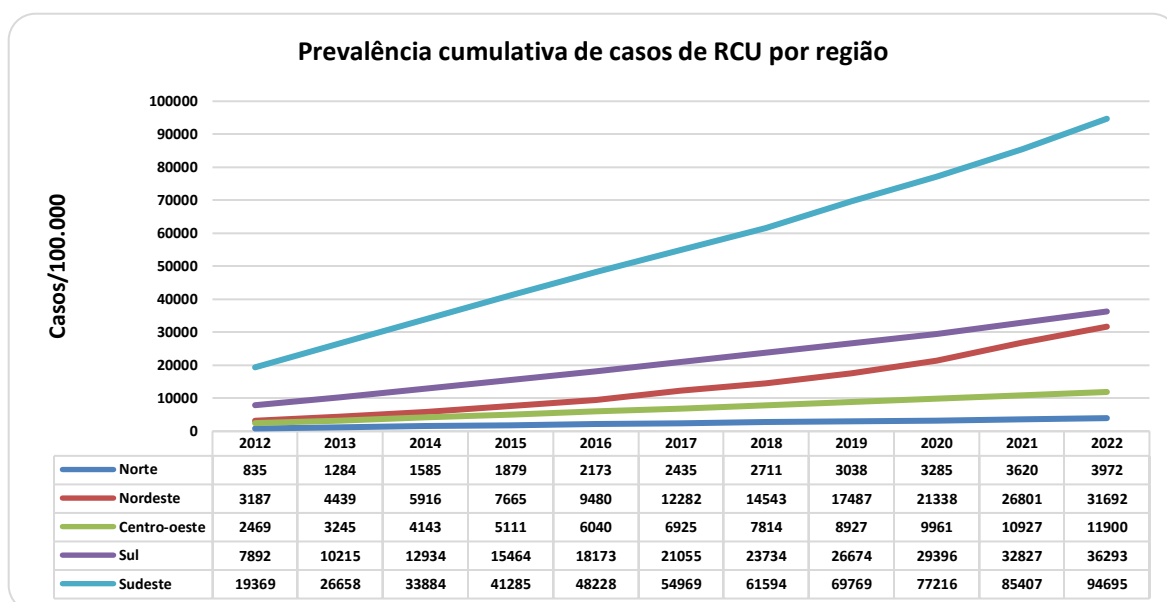


Figura 2: distribuição anual de casos de RCU por macrorregião do país (números absolutos).

Foram identificados 1.374 procedimentos cirúrgicos durante os 10 anos analisados, sendo que 69,4% desses corresponderam à colectomia total (n=954). A proctocolectomia total com reservatório ileal foi realizada em 147 (10,6%) pacientes. As demais cirurgias no tratamento de RCU foram realizadas em 161 casos, sendo que em 111 foi realizada colectomia parcial. A operação menos realizada foi a retossigmoidectomia abdomino-perineal, com 5 ocorrências documentadas, conforme exposto nas figuras 3 e 4. A proporção de cirurgias ao fim de 2022 resultou em 0,78% de intervenções cirúrgicas nos portadores de RCU, sendo a taxa de colectomia total equivalente a 0,54% dos casos, enquanto 0,08% dos pacientes foram submetidos à proctocolectomia total com reservatório ileal. Entre os anos analisados, o ano de 2013 e 2014 apresentaram os menores índices de operações, tendo, respectivamente, 104 e 105 cirurgias contabilizadas. Demonstrou-se um aumento numérico na taxa de cirurgias em 2016 (n=141), somando-se 29 procedimentos aos ocorridos em 2015 (n=112). Em 2021, houve cinco procedimentos a menos em contraposição ao ano anterior, prosseguindo, em 2022, para 138 procedimentos, sete a mais que o ano anterior, sendo a segunda maior taxa anual de cirurgias no período.

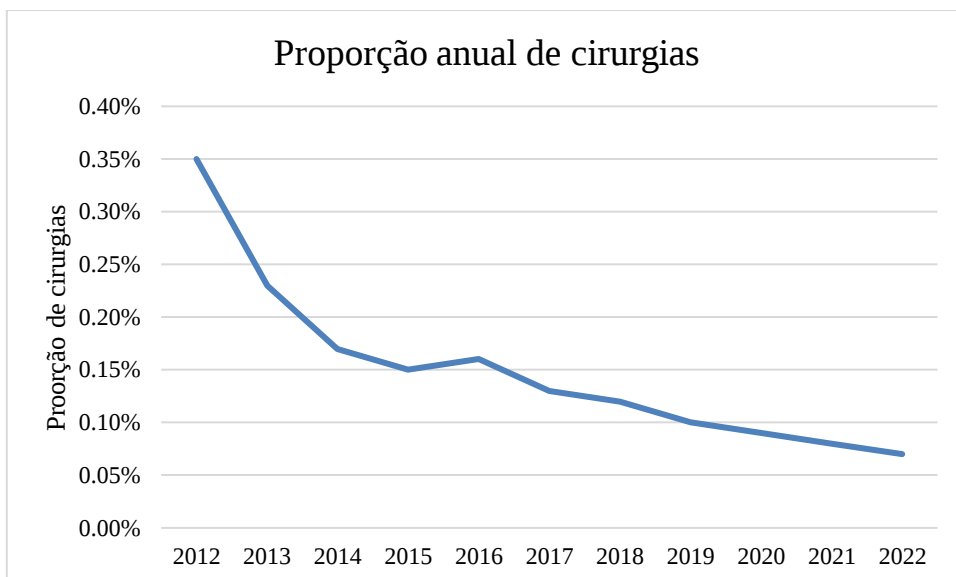


Figura 3: proporção de cirurgias em relação ao número de portadores de RCU no país por ano fiscal.

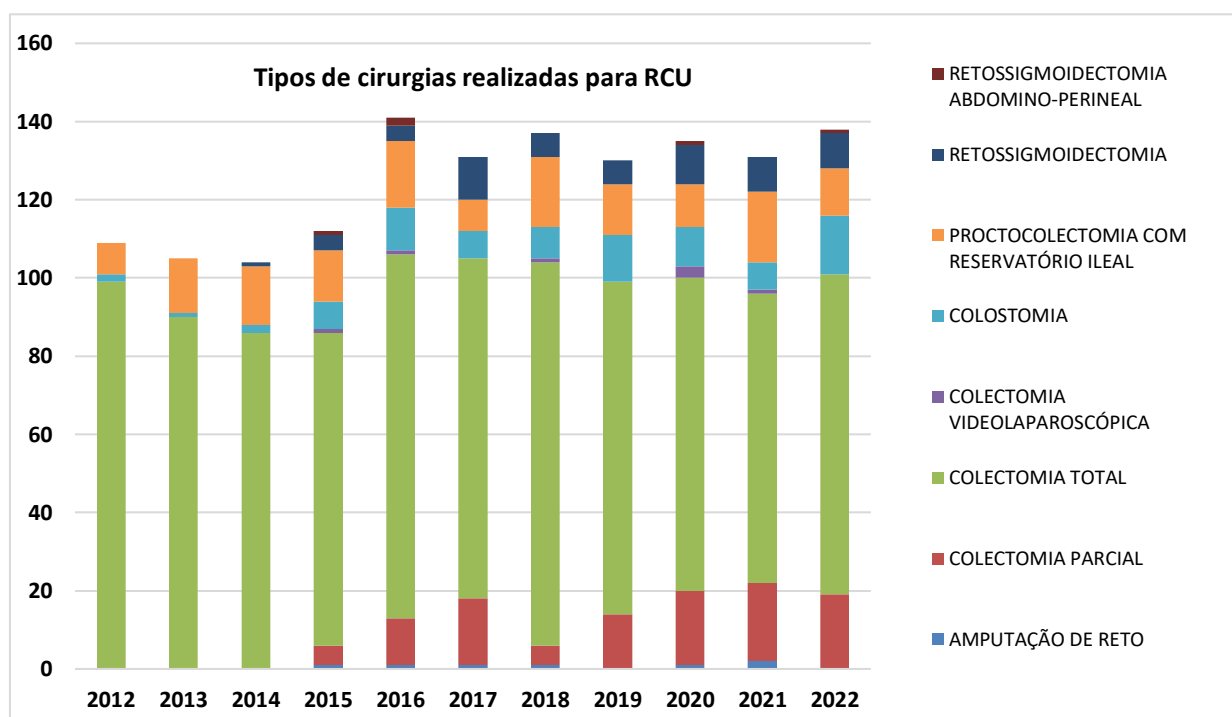


Figura 4: distribuição anual dos tipos de cirurgia no país por ano fiscal.

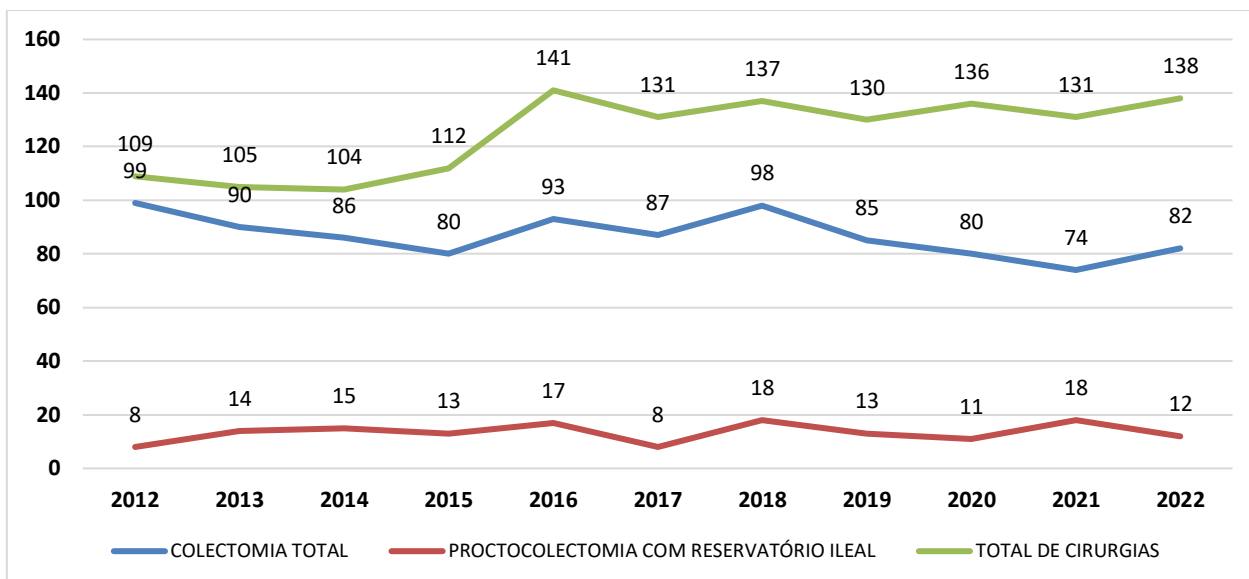


Figura 5: distribuição anual dos tipos de cirurgia em números absolutos, de forma comparativa entre colectomia total e proctocolectomia com reservatório ileal.

A distribuição de procedimentos cirúrgicos por região, disposta na figura 5, apontou igualmente a preponderância da região sudeste frente às demais, com 750 procedimentos contabilizados. A região sul e a região nordeste contabilizaram, respectivamente, 265 e 216 intervenções. As regiões norte e centro-oeste somaram 143 procedimentos acumulados em 10 anos.

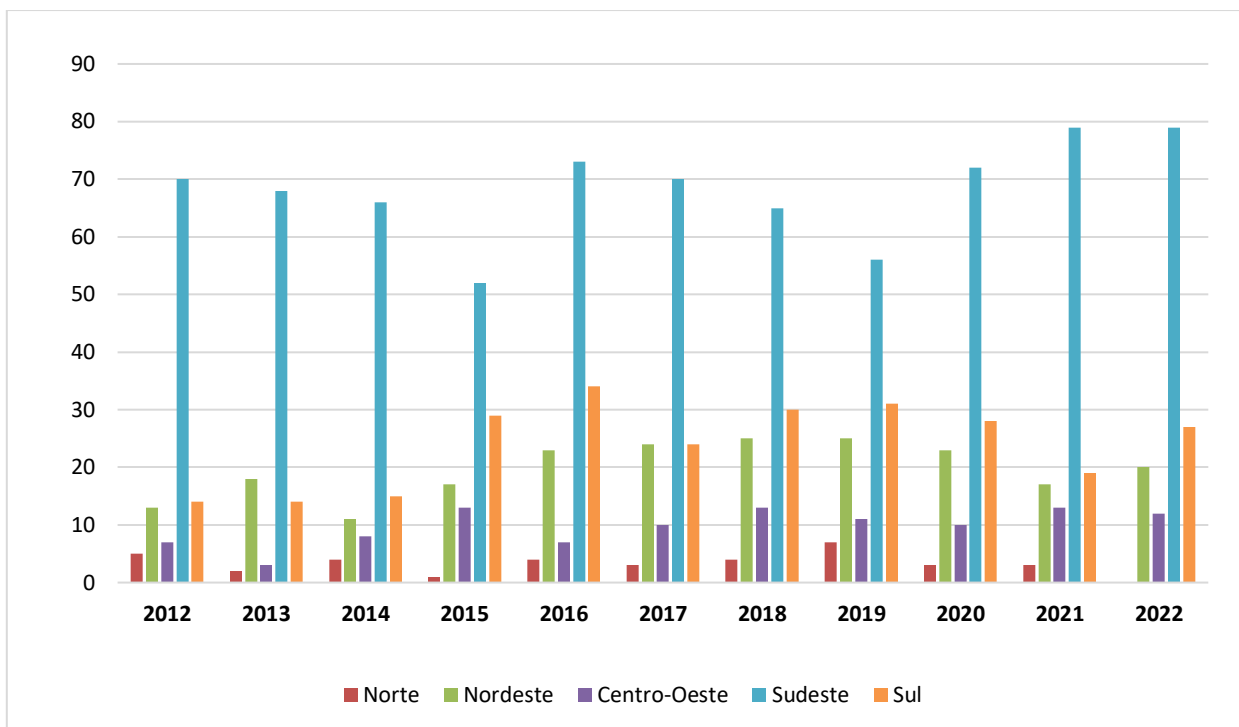


Figura 6: distribuição anual de cirurgias por macrorregião do país.

Foi calculada a variação anual percentual média (AAPC) da proporção de cirurgias em relação ao número de pacientes com RCU entre os anos de 2012 e 2022, que resultou em uma redução percentual de 11,87% no período com IC 95% (-13,38 - -10,33), $p < 0.001$.

Quanto às hospitalizações, demonstradas na figura 6, 2018 teve o maior índice de admissões hospitalares, com 2206 pacientes (12,39%), três a mais se comparado a 2022, com 2203 admissões hospitalares (12,38%). Em contrapartida, 1839 portadores de RCU foram hospitalizados em 2020, menor contagem dentre os 10 anos averiguados. A proporção total de hospitalizações correspondeu a 11,9% ($n=21.257$).

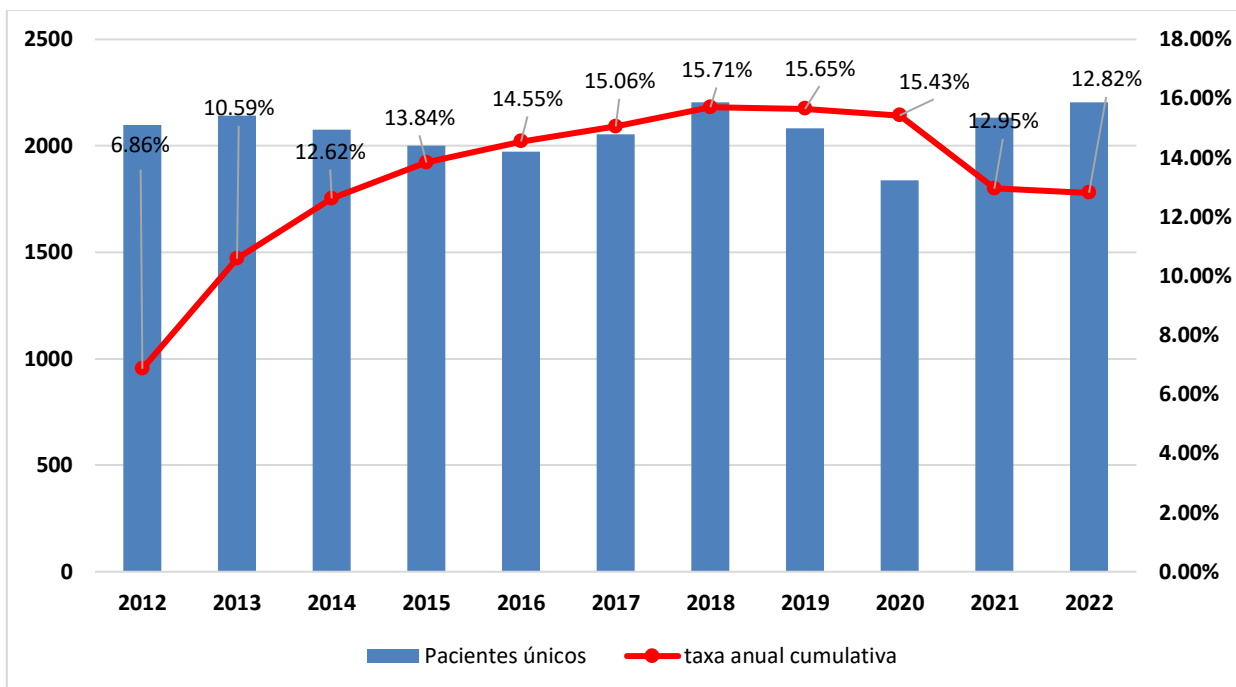


Figura 7: distribuição anual e prevalência de hospitalizações na RCU, proporcionalmente ao número de pacientes portadores (prevalência cumulativa)

A figura 7 detalha de forma geográfica as hospitalizações em portadores de RCU no Brasil no período do estudo. A região sudeste contabilizou o maior número de pacientes hospitalizados ($n=10.223$), seguida da região sul, com 5467 admissões. O norte do país demonstrou os menores índices de hospitalizações em pacientes com RCU, totalizando 6% das admissões no Brasil.

No que diz respeito as hospitalizações houve decréscimo nas taxas ao longo do tempo, com redução de 14,39% na taxa de hospitalizações no período, com uma variação anual percentual média (AAPC) de -14,39%, com IC 95% (-14,75437 - -14,03682), $p<0.001$.

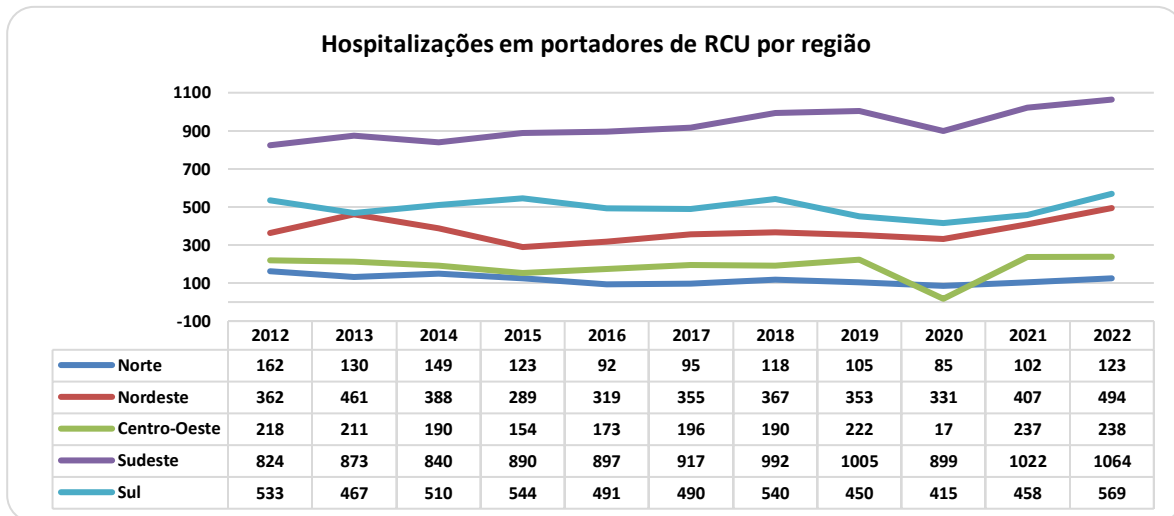


Figura 8: hospitalizações em RCU (números absolutos) por macrorregião do país, de 2012 a 2022.

Demonstrou-se um acréscimo importante no número de indivíduos portadores de RCU sob tratamento medicamentoso, totalizando, em 2022, 57.625 pacientes em regime de distribuição das drogas de terapia convencional (incluindo mesalazina, azatioprina, sulfassalazina e ciclosporina). Em 2012, ano inicial da análise, 26.693 pacientes obtinham essa classe de medicação, ao passo que, em 2016, alcançou-se o marco de 40 mil usuários. Em 2022 haviam 70.936 pacientes recebendo terapias convencionais através do SUS.

A partir de 2020, a terapia avançada com imunobiológicos foi incorporada ao tratamento da RCU, iniciando com 857 portadores da doença em utilização de infliximabe. No ano seguinte, o vedolizumabe foi igualmente disponibilizado e o emprego de imunobiológicos para RCU obteve aumento para 2783 pacientes. Por fim, em 2022, além dos dois biológicos disponíveis, o tofacitinibe (pequena molécula) passou a ser ofertado pelo Sistema Único de Saúde. Na ocasião, 5233 pacientes estavam sob o regime de tratamento com terapia avançada, estimados pelo uso das três drogas. Os dados encontram-se detalhados na tabela 2.

ANO	AZATIOPRINA	CICLOSPORINA	INFLIXIMABE	MESALAZINA	SUFASALAZINA	TOFACITINIBE	VEDOLIZUMABE
2012	5210	37		24927	5396		
2013	5892	29		28072	5381		
2014	6725	35		31866	5294		
2015	7658	42		35638	5426		
2016	8423	49		37820	5331		
2017	9004	41		39404	5663		
2018	9589	47		41940	5619		
2019	9682	55		44634	5462		
2020	9834	38	857	45758	5095		
2021	10870	34	2144	50623	5155		594
2022	11708	26	2873	54172	5030	163	2197

Tabela 2: Medicções utilizadas no Brasil no período do estudo, por agente farmacológico.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a base de dados pública brasileira de pacientes portadores de RCU em um período de 10 anos fiscais. Foram avaliados dados sobre a prevalência da doença, hospitalizações e cirurgias na população nacional. Seguindo a tendência global, o presente estudo evidenciou importantes mudanças na epidemiologia da RCU ao longo do tempo no Brasil. (13,79) Este fenômeno já havia sido descrito por Quaresma, 2022. (9) Houve aumento de 15,04% na prevalência da doença em território nacional nos últimos 10 anos. O aumento considerável na prevalência cumulativa de casos da doença provavelmente reflete o acréscimo de diagnósticos, bem como a fase de composição da prevalência, com pacientes tornando-se mais longevos, inclusive devido ao tratamento medicamentoso cada vez mais eficaz. Além disso, pode haver relação com a industrialização do país, mudanças nos padrões alimentares, além da ampliação do acesso à saúde. A RCU tem se tornado cada vez mais uma preocupação nos cuidados em saúde pública com estudos mostrando prevalência crescente nos países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. (80)

Observou-se uma maior proporção de portadores de RCU nas regiões Sudeste (53% dos casos) e Sul (20,3% dos casos), em comparação com as demais macrorregiões do país. A associação entre o incremento no número de pacientes com RCU e a urbanização vigente repercute na concentração de portadores nas regiões mais desenvolvidas do país. Os índices substancialmente maiores na região Sudeste e Sul, em oposição às regiões norte, nordeste e centro-oeste, podem traduzir ainda a disparidade social e também a variabilidade de acesso à saúde em território nacional. Tendo em vista a vasta extensão brasileira e as disparidades regionais na atenção à saúde, em especial da região Norte, podem existir lacunas nos dados aqui apresentados, uma vez que o rastreamento, avaliação e tratamento desses pacientes sejam de difícil acesso e, portanto, insatisfatórios. O PIB per capita do Sudeste (R\$ 46.774) e do Sul (R\$ 43.297) é significativamente maior que o do Norte (R\$ 25.018), refletindo uma maior geração de riqueza e produtividade. Além disso, o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Sudeste (0,766) e do Sul (0,754) é superior ao do Norte (0,683), indicando melhor qualidade de vida, maior acesso à educação e melhores condições de saúde. A infraestrutura também é mais avançada no Sul e Sudeste, com uma rede de transportes mais eficiente e maior industrialização, enquanto o

Norte enfrenta desafios logísticos e menor densidade populacional, o que limita o crescimento econômico e social da região.

Além disso, como já observado em estudo epidemiológico de Quaresma, 2022 (9), parece haver um gradiente sul-norte da prevalência cumulativa das doenças inflamatórias intestinais, com prevalência mais elevada das DII nas regiões mais ao sul. Tal fenômeno não encontra explicação definitiva. Especula-se que possa haver relação com a exposição a luz solar. A vitamina D, reconhecida por seus efeitos anti-inflamatórios e moduladores do sistema imunológico, tem sua produção estimulada pela luz solar. Acredita-se que este fator ambiental possa ser relevante desenvolvimento das DII, contribuindo para uma tendência a maior prevalência das DII em regiões mais ao Sul. Isso é evidenciado pelas variações sazonais nas exacerbações das DII e pela alta incidência de deficiência de vitamina D entre os pacientes com DII, mesmo quando seus sintomas estão em remissão. No entanto, ainda não está claro se a deficiência de vitamina D precede ou resulta de um curso mais grave da doença nas DII, já que pacientes com sintomas graves têm maior probabilidade de passar menos tempo ao ar livre. Pesquisas recentes indicam um papel mais complexo do metabolismo da vitamina D na patogênese das DII. (81)

Os dados obtidos acerca dos procedimentos cirúrgicos realizados, ao longo dos 10 anos analisados trazem um panorama importante quanto às intervenções cirúrgicas realizadas no Brasil. O número de procedimentos cirúrgicos encontrados é extremamente baixo e corresponde a menos de 1% de pacientes com RCU. Tal achado suscita questionamentos diversos, visto que difere grandemente do já descrito na literatura mundial. Tradicionalmente sabe-se que cerca de 10-15% dos pacientes com RCU precisarão de intervenção cirúrgica ao longo da vida. Em um estudo americano a probabilidade cumulativa de colectomia a partir do momento do diagnóstico foi de até 25,4% após 20 anos de doença. (68) Um outro estudo húngaro encontrou taxas menores, de 6,35% de cirurgias entre os pacientes com RCU. Apesar de baixa, esta taxa ainda assim é mais de 6 vezes maior do que as identificadas no Brasil no presente estudo. (82)

Especula-se que este número extremamente baixo de cirurgias pode ser secundário a diversos motivos. Primeiramente, pode ser resultado de classificação errônea por parte dos profissionais de saúde e uso de codificações incorretas, visto que o sistema utilizado capta os

procedimentos de acordo com o CID e códigos de procedimentos da tabela PSUS. Além disso pode-se inferir que há poucos cirurgões colorretais com experiência no tratamento das doenças inflamatórias intestinais trabalhando no sistema público do país e, por conta disso, pode haver dificuldade para indicação correta das cirurgias e capacitação técnica para realização de procedimentos de alta complexidade como é o caso da confecção do reservatório ileoanal em J. Este fato também explicaria a baixa taxa encontrada de proctocolectomia restauradoras em nosso país. Adicionalmente, acredita-se que o tratamento cirúrgico de doenças colorretais possa ser pulverizado entre cirurgões gerais, digestivos e colorretais, fazendo com que muitos cirurgões operem poucos casos, o que pode ter como consequência dificuldade no preenchimento de códigos, principalmente em situações de emergência.

A presente análise revelou predominância marcante na realização de colectomias totais, restringindo a proctocolectomia total com reservatório ileal, cirurgia de escolha na RCU, a apenas 10,6% dos casos cirúrgicos. Os índices de colectomia total provavelmente representam elevadas proporções de cirurgia de emergência, em comparação às cirurgias eletivas, considerando que, a proctocolectomia total com reservatório ileal é o procedimento eletivo de escolha.

Em um estudo de coorte estadunidense Kayal et al. evidenciaram um decréscimo nas taxas de colectomia, enquanto as taxas de proctocolectomia com reservatório ileal mantinham-se estáveis entre 2000 e 2014. Inferiu-se que ao longo do período observado, apenas as colectomias em regime de urgência obtiveram um declínio significativo, o que poderia estar relacionados com o advento e ampliação da terapia com imunobiológicos, reduzindo, assim, o número de cirurgias eletivas realizadas em decorrência do atraso do curso natural da doença. (83) No presente estudo, a plataforma de captação de dados não permitiu a análise do caráter de cirurgia realizada, se eletiva ou em regime de urgência/emergência. Assim, dados nacionais são inconclusivos acerca dessa tendência observada em estudos de outros países.

O advento dos agentes imunobiológicos e, mais recentemente, das pequenas moléculas, trouxe uma revolução no tratamento da RCU. No Brasil, a terapia farmacológica com imunobiológicos foi introduzida para o tratamento da RCU a partir de 2020, o que representa um atraso de 15 anos em relação aos Estados Unidos. Embora alguns estudos tenham observado uma redução nas taxas de colectomia após a introdução desses agentes, é interessante notar que

essa redução já estava ocorrendo antes da disponibilidade dessas terapêuticas, levantando questionamentos sobre o verdadeiro impacto delas nas taxas de cirurgia. Isso também levanta a questão de se os tratamentos clínicos estão efetivamente evitando a necessidade de cirurgia ou apenas adiando sua indicação.

Além disso, há estudos que demonstram uma redução apenas nas cirurgias de emergência, enquanto as cirurgias eletivas não apresentam uma diminuição significativa. Isso sugere que o uso de agentes imunobiológicos pode estar mais relacionado à prevenção de complicações agudas da RCU do que à redução da necessidade de cirurgias planejadas. Essas nuances na resposta ao tratamento farmacológico destacam a complexidade no manejo da RCU e a importância de considerar cuidadosamente os benefícios e limitações das terapias disponíveis.

No presente estudo, apesar das baixas taxas de cirurgia encontradas, na análise de tendência temporal foi observada uma propensão a queda das taxas de cirurgias entre os anos de 2012 e 2022, com redução percentual de 11,87% no período. Outros estudos também encontraram redução das taxas de cirurgia, porém com taxas mais elevadas de cirurgias do que a presente análise. (84) . Um estudo de base populacional realizado entre 1987 e 2008 em Manitoba, Canadá, mostrou que a incidência cumulativa de colectomia em pacientes com RCU foi de 7,5%, 10,4% e 14,8% aos 5, 10 e 20 anos, respectivamente. Neste estudo as taxas de colectomia em 10 anos diminuíram significativamente ao longo do tempo (12,2% entre 1987 e 1991, 11,2% entre 1992 e 1996 e 9,3% entre 1997 e 2001). (71) Cabe pontuar que a tendência de queda das taxas de colectomias antecedeu a introdução da terapia biológica no estudo canadense. No Canadá, um estudo de base populacional da *Calgary Health Zone*, realizado entre 1997 e 2009, mostrou uma queda significativa nas colectomias eletivas para RCU, com uma variação média anual de $-7,4\%$. (72) Outro estudo populacional sueco realizado na era pós introdução da terapia biológica também observou tendência a redução nas taxas de colectomias eletivas, porém nas cirurgias de emergência não foi observada redução. (73) Outros estudos evidenciaram reduções expressivas nas taxas de colectomias e hospitalizações após a introdução de imunobiológicos, em especial o infliximabe. Entretanto, a maioria deles traz dados de curto prazo, não permitindo inferir se a terapia teve impacto na indicação cirúrgica a longo prazo. (85)

Segundo Worley et al, em uma coorte inglesa de 37981 pacientes entre 2003 e 2016, não houve diferença temporal na proporção de cirurgias para RCU nos cenários de emergência, mas houve redução nas cirurgias eletivas. (69) Nos pacientes internados houve redução nas taxas de colectomias apenas no primeiro ano de acompanhamento, sendo que as taxas se igualaram no médio termo. Outros estudos não encontraram alterações na tendência temporal de colectomias para RCU na era pós-imunobiológicos, como é o caso de estudo de base populacional da Hungria que não encontrou diferenças nas taxas de colectomia em período de mais de 40 anos (1977 a 2018), apesar do uso crescente de imunomoduladores e terapias biológicas. (70)

Em uma meta-análise de estudos de base populacional de 2013 o risco de colectomia 1 e 10 anos após o diagnóstico de RCU reduziu significativamente nas últimas 6 décadas. (74), porém a maioria estudos desta meta-análise foi realizada antes de 2005, quando da introdução de infliximabe para o tratamento da doença, portanto a redução não reflete o impacto da terapia avançada. Outra coorte de 2010 englobando dados de 22 países europeus e Israel evidenciou que os pacientes com RCU foram tratados mais precocemente e de forma mais agressiva com imunomoduladores e terapia biológica do que as coortes do início da era biológica. Nesta coorte, 6% dos pacientes com RCU foram submetidos a colectomia após os primeiros 5 anos após o diagnóstico (75). As taxas de colectomia, hospitalização e progressão da doença encontradas foram semelhantes às coortes de 20 anos antes. (59,76,77) Essa variabilidade de dados encontrada na literatura questiona a real relação de causa-efeito sobre o maior uso de drogas resultando em menor necessidade de cirurgia. A presente análise mostra que, mesmo com proporção incrivelmente baixa de cirurgias observada no Brasil, há um decréscimo, seguindo-se tendência mundial. Entretanto, por não ser possível analisar a indicação da cirurgia em cada paciente, o presente achado deve resultar simplesmente de associação e não de causalidade.

Outro fator importante que não foi considerado no presente estudo é a extensão da doença. Os dados obtidos não permitiam a identificação de quais pacientes apresentavam quadro de proctite, quais apresentavam colite esquerda e quais apresentavam pancolite. Sabe-se que o risco de colectomia é maior nos pacientes com pancolite e substancialmente menor naqueles acometidos apenas por proctite. Como não há este dado disponível, não podemos identificar se

as baixas taxas de cirurgia encontradas neste estudo não podem ter relação com uma menor extensão proximal da doença nos pacientes brasileiros.

A respeito das hospitalizações decorrentes de RCU, o presente estudo verificou uma prevalência total de 11,9%. Nos 10 anos analisados, 2020 obteve os menores índices de hospitalização. Considerando que a pandemia de SARS-CoV-2 influenciou subitamente a dinâmica hospitalar global, presumia-se a possibilidade de uma queda abrupta no âmbito de internamentos por RCU. Contudo, os anos adjacentes a 2020 alcançaram os maiores números de internamentos pela doença dentre os anos analisados, sendo que em 2018 ocorreram a maior parte das hospitalizações contabilizadas entre 2012 e 2022. Da mesma forma do que foi observado nas cirurgias, evidenciou-se uma tendência temporal de decréscimo nas taxas de hospitalizações por RCU ao longo do tempo, com redução de 14,39% no período. As taxas de hospitalização foram significativamente maiores na região Sudeste em relação às demais regiões brasileiras, e o número de hospitalizações com finalidade de intervenção cirúrgica validam os achados por procedimento, sendo os internamentos para realização de colectomia total majoritários. Tal achado, correlacionado com o aumento na dispensação de medicamentos para a doença, pode inferir um melhor controle ambulatorial, sem necessidade de hospitalizações. Além disso, a maior parte dos hospitais para média e alta complexidade na rede pública do país encontra-se situada nessa região, onde também há maior população concentrada.

De forma semelhante aos dados da presente análise, muitos estudos de análise temporal também evidenciaram redução das internações relacionadas a RCU, sendo este fato atribuído em grande parte à introdução da terapia biológica. A redução das internações pela doença parece ser tópico menos controverso na literatura do que a taxa de cirurgias. (86-87) Entretanto, alguns estudos evidenciam tendência a estabilidade da taxa de hospitalizações por DII e aumentando para causas não relacionadas às DII. (88) Os internamentos por causas não relacionadas a RCU não foram avaliados neste estudo, já que foram captados pela plataforma apenas relacionados aos CIDs da doença.

No que tange à terapia farmacológica adotada para os pacientes portadores de RCU, um aumento significativo ao longo dos 10 anos foi observado. A terapia convencional, cujos principais medicamentos consistem em derivados do 5-ASA e tiopurinas, apresentou-se em uma crescente ao longo dos anos. A partir de 2020, a terapia avançada com biológicos foi aprovada

e dispensada no Brasil para pacientes com RCU. Inicialmente, o infliximabe foi disponibilizado e teve rápida ascensão no número de usuários, com crescimento exponencial do seu uso até o presente momento. Em 2021 e 2022, outros dois medicamentos avançados entraram no catálogo de medicamentos para RCU. O vedolizumabe, e o tofacitinibe, foram importantes para a ampliação da terapia avançada no país. Com isso, o tofacitinibe, em apenas um ano, demonstrou atuação relevante na terapia avançada (possíveis vantagens de terapia oral frente a opções endovenosas). Tendo em vista que a terapia avançada é muitas vezes necessária em portadores de RCU moderada-grave, sua introdução e manutenção possivelmente demonstrem eventos e desfechos favoráveis na doença. Ao que concerne seus efeitos específicos na população analisada, três anos garantem informações escassas. Para tanto, mantém-se a importância de verificar futuramente as vantagens e desvantagens do emprego de imunobiológicos na parcela da população brasileira portadora de RCU.

O presente estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados encontrados. Primeiramente, os dados são provenientes de base de dados exclusivamente públicas. A não-inclusão de dados do sistema privado de saúde pode ter subestimado os dados encontrados, principalmente relacionados ao número de cirurgias. Além disso, muitos pacientes portadores de planos de saúde dispensam medicações pelo sistema público, e podem no momento de cirurgia, utilizar o sistema privado, para melhor acesso a hospitais e equipes médicas de referência. Os números também podem ser subestimados por códigos de procedimentos não condizentes com os códigos pesquisados, e por CIDs divergentes (por exemplo, códigos de abdome agudo ou sangramento anal, não específicos da RCU) nas cirurgias. Outra limitação se dá pela não disponibilização de informações sobre o fenótipo da doença (extensão) ou sobre o regime de internamentos e cirurgias (eletivos ou emergência). Apesar dessas limitações, o presente estudo apresenta pontos fortes. Primeiramente, traz dados de mais de 170 mil pacientes, uma amostra populacional robusta. Adicionalmente, trata-se do primeiro estudo com base populacional com foco no tratamento cirúrgico da RCU na América Latina, e traz informações importantes sobre o retrato atual desse cenário.

8. CONCLUSÕES:

Houve redução das taxas de cirurgia ao longo dos 10 anos fiscais do período do estudo, com variação anual percentual média de 11.87%. O Número absoluto de cirurgias foi baixo, ocorrendo em proporção de apenas 0,78% dos portadores de RCU no país.

O procedimento mais realizado foi a colectomia total, com a cirurgia considerada mais efetiva, a proctocolectomia restauradora com reservatório ileal observada em somente 0.08% dos pacientes.

Hospitalizações foram observadas em 11,9% dos portadores de RCU no sistema público no Brasil, proporção semelhante aos dados da literatura internacional. Houve queda na necessidade de hospitalizações durante o período do estudo, de 14,39%.

Houve maior concentração de cirurgias realizadas e hospitalizações nas macrorregiões sudeste e sul do país, em comparação às demais macrorregiões do país.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência de RCU no território nacional apresentou aumento no período do estudo. Observou-se uma significativa predominância de casos de RCU nas regiões Sudeste (53%) e Sul (20,3%), que contrasta com as demais regiões do país. Este achado possivelmente reflete a influência da urbanização e as disparidades socioeconômicas e de acesso à saúde.

As taxas encontradas de colectomia para RCU no Brasil foram extremamente baixas, muito inferiores às taxas relatadas na literatura para países da América do Norte e Europa. No período estudado apenas 0,78% dos pacientes portadores de RCU foram submetidos a cirurgia, sendo apenas 0,08% submetidos a proctocolectomia total com reservatório ileal. A cirurgia mais comumente realizada foi a colectomia total, o que permite inferir maior número de cirurgias de urgência ou emergência em detrimento de procedimentos eletivos. Apesar das baixas taxas, foi observada tendência a queda no número de cirurgias nos últimos 10 anos em 11,87%. Conclui-se que, pela comparação indireta com os dados da literatura internacional, operam-se pouquíssimos casos de RCU no Brasil. Há, portanto, lacuna importante para centralização de procedimentos em centros públicos de referência, para o manejo cirúrgico dessa complexa doença. O presente estudo igualmente traz um alerta para maior necessidade de treinamento de cirurgiões acerca do tema, além da melhor distribuição de recursos que possa se fazer necessária.

Quanto às hospitalizações, a proporção nos 10 anos estudados foi de 11,9% nos portadores de RCU, sendo observada tendência a queda no período. Tal achado pode ser relação com melhora no tratamento clínico destes pacientes. Pode-se correlacionar este dado com o expressivo aumento identificado na dispensação tanto de medicamentos para tratamento convencional quanto nas terapias biológicas. Os dados referentes a hospitalizações parecem ser mais compatíveis com o observado na literatura e demonstraram tendência a queda no período de 10 anos, podendo-se inferir que tal achado se relacione com melhora e maior acesso aos tratamentos clínicos para RCU, bem como diagnóstico mais precoce da doença.

No que tange ao tratamento farmacológico da RCU, foi identificado um acréscimo importante nos usuários da terapia convencional, juntamente com crescimento exponencial na terapia avançada a partir de 2020, ano de sua introdução no SUS. A utilização da terapia convencional, representada principalmente pelos derivados do 5-ASA e tiopurinas, apresentou um aumento progressivo durante esse período. A introdução da terapia com imunobiológicos

no Brasil a partir de 2020 consistiu em um marco importante. Cada vez mais, a terapia avançada será utilizada no manejo da RCU no Brasil, com tendência a menores custos por biossimilares, aumento de utilização de moléculas orais como o tofacitinibe, que reduzem custos indiretos, e melhores desfechos de eficácia resultantes.

O número baixo de cirurgias encontrado pode refletir registros inadequados. Sugere-se incentivos à rede pública, neste contexto, para aprimorar o cumprimento ao prontuário médico, contendo as particularidades do contexto clínico e sequência de tratamento especificado para cada paciente. Contudo, as informações aqui contidas, podem contribuir para a comunidade médica brasileira, garantindo um panorama acerca da RCU do nosso país. Além disso, estes dados podem auxiliar a saúde pública e seus responsáveis, ao passo que pode oferecer informações pertinentes acerca de adequação de cuidado e fornecimento dos suprimentos necessários para os portadores de RCU no Brasil.

Em resumo, observamos que operam-se pouquíssimo por RCU no nosso país, e esse cenário precisa mudar, pois os dados são surpreendentemente baixos em comparação aos dados de estudos de outros países. Com o aumento cumulativo da prevalência, espera-se que mais pacientes possam se beneficiar do tratamento cirúrgico para essa doença, que pode ser centralizado em centros de referência públicos ao longo do país.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet*. abril de 2017;389(10080):1756–70.
2. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. abril de 2014;13(4–5):463–6.
3. 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. *J Crohns Colitis*. 1º de julho de 2017;11(7):769–84.
4. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17.
5. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 10 de setembro de 2020;6(1):74.
6. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. julho de 2019;94(7):1357–73.
7. Gupta V, Mohsen W, Chapman TP, Satsangi J. Predicting Outcome in Acute Severe Colitis-Controversies in Clinical Practice in 2021. Vol. 15, *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford University Press; 2021. p. 1211–21.
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Vol. 55, *Gut*. 2006. p. 749–53.
9. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil : A large population-based study. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2022;13:100298.
10. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology*. 1º de abril de 2019;156(5):1345-1353.e4.
11. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. 16 de abril de 2015;110(4):564–71.

12. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr.* 17 de janeiro de 2023;10.
13. GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 1º de fevereiro de 2017;152(2):313-321.e2.
14. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* novembro de 2006;81(11):1462–71.
15. 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.* 1º de abril de 2021;160(5):1570–83.
16. Baima JP, Imbrizi M, Andrade AR, Chebli LA, Argollo MC, Queiroz NSF, et al. Second Brazilian consensus on the management of ulcerative colitis in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn’s Disease and Colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol.* 2022;59(suppl):51–84.
17. Ryan DP, Doody DP. Surgical options in the treatment of ulcerative colitis. *Semin Pediatr Surg.* dezembro de 2017;26(6):379–83.
18. Gallo G, Kotze PG, Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;32–33:71–8.
19. Khoudari G, Mansoor E, Click B, Alkhayyat M, Saleh MA, Sinh P, et al. Rates of Intestinal Resection and Colectomy in Inflammatory Bowel Disease Patients After Initiation of Biologics: A Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021;
20. Yamamoto T, Carvello M, Lightner AL, Spinelli A, Kotze PG. Up-to-date surgery for ulcerative colitis in the era of biologics. *Expert Opin Biol Ther.* 2 de abril de 2020;20(4):391–8.
21. Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, Moum B. Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol.* 2 de dezembro de 2015;50(12):1456–62.
22. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis : Surgical Treatment. 2022;179–89.
23. Jenkinson PW, Plevris N, Lyons M, Grant R, Fulforth J, Kirkwood K, et al. Analysis of colectomy rates for ulcerative colitis in pre- and postbiological eras in Lothian, Scotland. *Colorectal Disease.* 2021;23(5):1175–83.

24. Parragi L, Fournier N, Zeitz J, Scharl M, Greuter T, Schreiner P, et al. Colectomy rates in ulcerative colitis are low and decreasing: 10-year follow-up data from the Swiss IBD cohort study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):811–8.
25. Yamamoto T, Carvello M, Lightner AL, Spinelli A, Kotze PG. Up-to-date surgery for ulcerative colitis in the era of biologics. *Expert Opin Biol Ther*. 2 de abril de 2020;20(4):391–8.
26. Worley G, Almoudaris A, Bassett P, Segal J, Akbar A, Ghosh S, et al. Colectomy rates for ulcerative colitis in England 2003-2016. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(4):484–98.
27. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW, et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: A population-based time trend study. Vol. 107, *American Journal of Gastroenterology*. 2012. p. 1879–87.
28. Jenkinson PW, Plevris N, Lyons M, Grant R, Fulforth J, Kirkwood K, et al. Analysis of colectomy rates for ulcerative colitis in pre- and postbiological eras in Lothian, Scotland. *Colorectal Disease*. 2021;23(5):1175–83.
29. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1º de junho de 2017;15(6):857–63.
30. Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. janeiro de 2006;41(1):10–6.
31. Van Dongen J, Slagboom PE, Draisma HHM, Martin NG, Boomsma DI. The continuing value of twin studies in the omics era. *Nat Rev Genet*. setembro de 2012;13(9):640–53.
32. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 9 de janeiro de 2016;387(10014):156–67.
33. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1704-1712.e2.
34. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 31 de maio de 2001;411(6837):599–603.
35. Momozawa Y, Dmitrieva J, Théâtre E, Deffontaine V, Rahmouni S, Charloteaux B, et al. IBD risk loci are enriched in multigenic regulatory modules encompassing putative causative genes. *Nat Commun*. 1º de dezembro de 2018;9(1).

36. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1º de fevereiro de 2017;152(2):313-321.e2.
37. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 27 de janeiro de 2024;18(1):1–37.
38. Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, Hornick JL, Farraye FA. The clinical significance of right-sided colonic inflammation in patients with left-sided chronic ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. maio de 2004;10(3):215–9.
39. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):789–99.
40. Lin WC, Chang CW, Chen MJ, Chu CH, Shih SC, Hsu TC, et al. Challenges in the diagnosis of ulcerative colitis with concomitant bacterial infections and chronic infectious colitis. *PLoS One*. 1º de dezembro de 2017;12(12).
41. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease ☆. 2013;
42. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. 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*. janeiro de 2020;5(1):17–30.
43. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn’s and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. julho de 2013;145(1):158-165.e2.
44. Lewis JD, Parlett LE, Jonsson Funk ML, Brensinger C, Pate V, Wu Q, et al. Incidence, Prevalence, and Racial and Ethnic Distribution of Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Gastroenterology* [Internet]. 1º de novembro de 2023 [citado 6 de julho de 2024];165(5):1197-1205.e2. Disponível em: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508523047765/fulltext>
45. Coward S, Benchimol EI, Kuenzig ME, Windsor JW, Bernstein CN, Bitton A, et al. The 2023 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada: Epidemiology of IBD. *J Can Assoc Gastroenterol* [Internet]. 5 de setembro de 2023 [citado 6 de julho de 2024];6(Suppl 2):S9. Disponível em: [/pmc/articles/PMC10478802/](https://pmc/articles/PMC10478802/)

46. Ng SC, Kaplan GG, Tang W, Banerjee R, Adigopula B, Underwood FE, et al. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol*. 1º de janeiro de 2019;114(1):107–15.
47. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. dezembro de 2012;61(12):1686–92.
48. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. março de 2006;12(3):218–26.
49. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. julho de 2005;54(7):960–5.
50. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 1º de outubro de 2018;155(4):1098-1108.e9.
51. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. abril de 2014;39(7):660–71.
52. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CEM, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. fevereiro de 2014;53(2):213–22.
53. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 26 de setembro de 2019;381(13):1215–26.
54. Afif W, Arasaradnam RP, Abreu MT, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 4 Years: Final Results of the UNIFI Long-Term Maintenance Study. *Am J Gastroenterol*. 26 de janeiro de 2024;
55. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 1º de agosto de 2022;16(8):1222–34.

56. Dai C, Jiang M, Sun MJ. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 3 de agosto de 2017;377(5):496.
57. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 1º de novembro de 2019;50(10):1068–76.
58. Bradley CA. IBD: Tofacitinib effective in ulcerative colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 1º de julho de 2017;14(7):388.
59. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. abril de 2009;44(4):431–40.
60. Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, Melton LJ, Ilstrup DM, Phillips SF. Changing referral patterns for surgical treatment of ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(8):743–7.
61. Sachar DB. Management of acute, severe ulcerative colitis. *J Dig Dis*. fevereiro de 2012;13(2):65–8.
62. Ghaz H, Kesler A, Hoogenboom SA, Gavi F, Brahmabhatt B, Cangemi J, et al. Decreasing Colectomy Rates in Ulcerative Colitis in the Past Decade: Improved Disease Control? *J Gastrointest Surg*. 1º de fevereiro de 2020;24(2):270–7.
63. Larson DW, Dozois EJ, Piotrowicz K, Cima RR, Wolff BG, Young-Fadok TM. Laparoscopic-assisted vs. open ileal pouch-anal anastomosis: functional outcome in a case-matched series. *Dis Colon Rectum*. outubro de 2005;48(10):1845–50.
64. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis : Surgical Treatment. 2022;179–89.
65. Quaresma AB, Yamamoto T, Kotze PG. Biologics and surgical outcomes in Crohn's disease: is there a direct relationship? *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1–15.
66. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg*. agosto de 2013;258(2):275–82.
67. Da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*. janeiro de 2010;97(1):65–9.
68. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Scott Harmsen W, Zinsmeister AR, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. agosto de 2013;19(9):1858–66.

69. Worley G, Almoudaris A, Bassett P, Segal J, Akbar A, Ghosh S, et al. Colectomy rates for ulcerative colitis in England 2003-2016. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(4):484–98.
70. Wetwittayakhlang P, Gonczi L, Lakatos L, Kurti Z, Golovics P, Pandur T, et al. Long-term Colectomy Rates of Ulcerative Colitis over 40 Years of Different Therapeutic Eras—Results from a Western Hungarian Population-based Inception Cohort Between 1977 and 2020. *J Crohns Colitis.* 3 de maio de 2023;17(5):712–21.
71. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8):1228–35.
72. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW, et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: A population-based time trend study. Vol. 107, *American Journal of Gastroenterology.* 2012. p. 1879–87.
73. Eriksson C, Cao Y, Rundquist S, Zhulina Y, Henriksson I, Montgomery S, et al. Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in Orebro, Sweden, 1963-2010. 2017;
74. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013;145(5):996–1006.
75. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis.* 1º de fevereiro de 2019;13(2):198–208.
76. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. *Gastroenterology.* 2007;132(2):507–15.
77. Jeurig SFG, Bours PHA, Zeegers MP, Ambergen TW, van den Heuvel TRA, Romberg-Camps MJL, et al. Disease Outcome of Ulcerative Colitis in an Era of Changing Treatment Strategies: Results from the Dutch Population-Based IBDSL Cohort. *J Crohns Colitis.* 1º de outubro de 2015;9(10):837–45.
78. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 23 de dezembro de 2017;390(10114):2769–78.

79. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1º de junho de 2017 [citado 29 de março de 2024];15(6):857–63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856364/>
80. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* [Internet]. 23 de dezembro de 2017;390(10114):2769–78. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29050646>
81. Schultz M, Butt AG. Is the north to south gradient in inflammatory bowel disease a global phenomenon? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. agosto de 2012 [citado 30 de março de 2024];6(4):445–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928897/>
82. Wetwittayakhlang P, Gonczi L, Lakatos L, Kurti Z, Golovics P, Pandur T, et al. Long-term Colectomy Rates of Ulcerative Colitis over 40 Years of Different Therapeutic Eras—Results from a Western Hungarian Population-based Inception Cohort Between 1977 and 2020. *J Crohns Colitis* [Internet]. 3 de maio de 2023 [citado 29 de março de 2024];17(5):712–21. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac188>
83. Kayal M, Saha A, Poojary P, Paramsothy S, Hirten R, Gallinger Z, et al. Emergent colectomy rates decreased while elective ileal pouch rates were stable over time: a nationwide inpatient sample study. 2019;34(10):1771–9.
84. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyne J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;145(5):996–1006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.041>
85. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 [citado 30 de março de 2024];137(4):1250–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19596014/>
86. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1º de janeiro de 2017 [citado 30 de março de 2024];45(1):3–13. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.13847>

87. Buie MJ, Coward S, Shaheen AA, Holroyd-Leduc J, Hracs L, Ma C, et al. Hospitalization Rates for Inflammatory Bowel Disease Are Decreasing Over Time: A Population-based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 1º de outubro de 2023 [citado 30 de março de 2024];29(10):1536. Disponível em: [/pmc/articles/PMC10547231/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4010547231/)
88. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, Coward S, Hansen TM, King JA, et al. Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review With Temporal Analyses. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 1º de agosto de 2023 [citado 30 de março de 2024];21(9):2211–21. Disponível em: <http://www.cghjournal.org/article/S154235652200670X/fulltext>