

**“Terapia com inibidores do fator de Necrose Tumoral (anti-TNF) na Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa na população pediátrica – um estudo observacional multicêntrico brasileiro”**

Comissão de Estudos Multicêntricos do GEDIIB

**Resumo**

**Introdução:** O manejo da Doença de Crohn (DC) e da Retocolite Ulcerativa (RCU) evoluiu nos últimos anos, desde o advento dos agentes biológicos anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF) a partir da década de 90. O uso inicial foi na população adulta, e somente em 2006 o uso do infliximabe foi liberado para tratamento da DC pediátrica. Os pacientes com doença moderada a grave apresentam benefício clínico significativo com o uso dos inibidores do TNF alfa (infliximabe, adalimumabe), porém, há escassez de dados de vida real a respeito da eficácia e segurança do uso desses medicamentos em crianças e adolescentes portadores de DII no Brasil. O presente estudo tem como objetivos analisar as taxas de resposta clínica, remissão clínica e remissão endoscópica no tratamento de indução e manutenção com agentes anti-TNF (infliximabe ou adalimumabe) em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos e 11 meses de idade, com diagnóstico de DC ou RCU. Os objetivos secundários serão a análise das mudanças na velocidade de crescimento e taxas de perda secundária de resposta (definida como necessidade de otimização de dose, troca de medicação, uso de corticoide ou cirurgia), além da presença de efeitos colaterais. **Metodologia:** Será realizado um estudo retrospectivo multicêntrico no Brasil, de coorte observacional com portadores de DC ou RCU, na faixa etária de 6 a 17 anos e 11 meses, que utilizaram anti-TNF (infliximabe ou adalimumabe) em qualquer fase de sua doença. Critérios de inclusão: portadores de DC ou RCU moderada a grave, tratados com anti-TNF (infliximabe ou adalimumabe), entre 6 a 17 anos e 11 meses de idade. Critérios de exclusão: pacientes pediátricos menores de 6 anos de idade na época do diagnóstico da DII, portadores de colite indeterminada ou portadores de RCU grave que realizaram ressecção intestinal (ileorreto anastomose ou colectomia total), antes do início do tratamento com anti-TNF. Serão excluídos da análise pacientes com dados incompletos e pacientes que usaram anti-TNF após cirurgia

de reservatório ileal. As variáveis analisadas serão: idade, sexo, duração da doença. A extensão, localização e comportamento da DC e da RCU serão classificadas conforme a Classificação de Paris. A avaliação da atividade da DC será realizada pelo Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) e pelo Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) para RCU, mensurados na entrada do estudo, nas semanas 8, 26 e 52, ou até o maior tempo de seguimento atingido. Remissão clínica será definida como PCDAI ou PUCAI  $\leq 10$ . Resposta clínica será definida como diferença do PCDAI ou PUCAI com diminuição  $\geq 15$  pontos entre o início do tratamento e determinados períodos do seguimento. Remissão endoscópica será definida como ausência de úlceras na colonoscopia para pacientes com DC e subscore endoscópico de Mayo  $\leq 1$  para pacientes com RCU. Perda de resposta secundária será definida como necessidade durante o seguimento de um dos seguintes desfechos: otimização de dose, utilização de corticoides como resgate, troca para outro agente biológico e ou necessidade de cirurgia. As taxas de remissão clínica e remissão endoscópica serão avaliadas pelos métodos NRI (non responder imputation, onde os pacientes com perda do seguimento são considerados como falha ao período final de 1 ano) e LOCF (last observation carried forward, onde os pacientes com perda de seguimento terão sua última análise de remissão transportada para o período final de 1 ano). Valores de  $p < 0,05$  indicam significância estatística.

**Palavras-Chave:** Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, terapia anti-TNF, Adalimumabe, Infliximabe, Remissão Clínica, Resposta Clínica, Remissão endoscópica, Efeitos Colaterais.

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são desordens inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal, de gravidade, localização e extensão variadas, com períodos de exacerbação da atividade e remissão representadas pela Doença de Crohn (DC), Retocolite Ulcerativa (RCU) e em menor porcentagem pela colite não classificada. Envolvimento extra intestinal pode estar presente.<sup>1</sup>

As DII são mais frequentemente diagnosticadas nos adultos jovens e adolescentes, com aumento de incidência na população pediátrica<sup>2</sup>. Cerca de 25% dos pacientes são diagnosticados antes dos 20 anos de idade<sup>3</sup>.

A DC é caracterizada por inflamação crônica que pode atingir qualquer porção do trato gastrointestinal da boca ao ânus, com lesões descontínuas, transmurais manifestada por fenótipos: inflamatório, penetrante ou estenosante. Na RCU, a inflamação crônica pode atingir somente a mucosa e submucosa do cólon, tipicamente contínua e ascendente desde o reto e forma atípica contínua, mas sem acometer o reto, em crianças de baixa idade<sup>1</sup>.

O tratamento da DII pediátrica e do adulto são semelhantes, apesar de termos mais evidências de estudos em adultos. Esse tratamento envolve medicações para indução e manutenção da remissão da doença. O tratamento convencional inclui o uso de corticoides, imunossupressores (azatioprina, metotrexato) para ambas as DII e derivados 5 ASA (mesalazina e sulfassalazina) para RCU. A escolha desses medicamentos está na dependência do grau de gravidade da doença e falha de terapias prévias<sup>4</sup>.

A identificação da DII moderada a grave com instituição precoce da terapia biológica, aproveitando-se a janela de oportunidade terapêutica, causam uma melhor resposta ao tratamento, mudando a história natural da doença, diminuindo os riscos de complicações. Na criança e adolescente, o destaque é o restabelecimento do crescimento e desenvolvimento puberal<sup>5</sup>.

Os agentes biológicos mudaram favoravelmente o controle das DII, sendo para faixa etária pediátrica somente liberados e aprovados os da classe anti-TNF.

O FDA (*Food and Drug Administration*) em 2006 e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 2012 aprovaram o Infiximabe (IFX), um anticorpo monoclonal, com parte de sua proteína de origem murínica, que se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembrana ao fator de necrose tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), para o tratamento de crianças maiores de 6 anos de idade com DC moderada a grave refratária ao tratamento convencional, após o estudo REACH<sup>6</sup> demonstrar a eficácia e segurança para a faixa etária pediátrica. Em 2014, a ANVISA liberou o IFX para RCU pediátrica em atividade moderada a grave, não-responsiva aos tratamentos convencionais com mesalazina e azatioprina, após comprovação de sua eficácia e segurança por estudo randomizado, multicêntrico, prospectivo, em crianças acima de 6 anos de idade<sup>7</sup>.

Posteriormente foi desenvolvido o adalimumabe (ADA), primeiro anticorpo monoclonal anti-TNF humanizado com estrutura e meia-vida indistinguível da IgG1 humana, que se liga especificamente ao TNF- $\alpha$  solúvel e o da membrana, causando seu bloqueio. O FDA aprovou o ADA para tratamento da DC pediátrica após o estudo IMAGINE 1, publicado em 2012, demonstrar a segurança e eficácia da droga em crianças maiores de 6 anos com DC moderada a grave, refratária ao tratamento convencional e ao IFX<sup>8</sup>.

## **OBJETIVOS**

O objetivo primário deste estudo será descrever as taxas de remissão clínica no tratamento de indução e manutenção (semanas 8, 26 e 52) com terapia anti-TNF (IFX e ADA) nas crianças e adolescentes entre 6 a 17 anos de idade portadores de DC ou RCUI. Os objetivos secundários serão descrever as taxas de resposta clínica, remissão endoscópica, análise das mudanças na velocidade de crescimento, detalhar o perfil de efeitos colaterais além das taxas de perda secundária de resposta e do tempo livre de cirurgia de ressecção intestinal.

## **2. PACIENTES E MÉTODOS**

## **2.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de portadores de DC ou RCUI moderada a grave, na faixa etária de 6 a 17 anos, que utilizaram algum agente anti-TNF, IFX ou ADA, em qualquer fase de sua doença. Os dados serão coletados de registro de prontuário de pacientes. O estudo será multicêntrico no Brasil e os centros serão selecionados através de edital específico e de questionário para avaliação dos centros com relação aos requisitos necessários para a realização da pesquisa. A duração do estudo é prevista para dois anos.

## **2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Os critérios de inclusão serão: idade entre 6 anos completos a 17 anos e 11 meses; pacientes portadores de DC ou RCUI moderada a grave, tratados com agente anti-TNF, IFX ou ADA.

Os critérios de exclusão serão: pacientes pediátricos menores de 6 anos de idade na época do diagnóstico da DII, portadores de colite indeterminada ou portadores de RCU grave que realizaram ressecção intestinal (ileorreto anastomose ou colectomia total), antes do início do tratamento com anti-TNF. Serão excluídos da análise pacientes com dados incompletos e pacientes que usaram anti-TNF após cirurgia de reservatório ileal.

## **2.3 VARIÁVEIS CLÍNICAS E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DA DOENÇA**

As variáveis analisadas serão: sexo, idade, etnia, idade ao diagnóstico, data de início dos sintomas, data do diagnóstico, duração da doença (desde o diagnóstico até o início do tratamento com anti-TNF), presença de manifestações extraintestinais, medicações em uso, uso de corticoides no início de tratamento ou nutrição enteral exclusiva (NEE), uso prévio de agente biológico, uso concomitante de imunossupressores, índice de massa corporal – IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) e velocidade de crescimento pelo score Z.

Devido as particularidades da DII pediátrica, Levine et al<sup>9</sup>, modificaram a classificação de Montreal, para a classificação de Paris para DC e RCU. Assim, a extensão, localização e comportamento da DC e da RCU serão classificadas conforme a Classificação de Paris (Anexo. Tabelas 1 e 2). A avaliação da atividade da DC será pelo Pediatric Crohn's Disease

Activity Index (PCDAI)<sup>10</sup> (Anexo. Quadro 1) e para RCU o Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)<sup>11</sup> (Anexo. Quadro 2), mensurado na entrada do estudo, nas semanas 8, 26 e 52, ou até o maior tempo de seguimento atingido.

Pelos mesmos motivos da necessidade da classificação de Paris, Uhlig et al<sup>12</sup> reclassificaram a DII pediátrica em cinco subgrupos conforme faixa etária devido às possíveis associações com quadros genéticos que levam a diferentes comportamentos da doença e respostas diferentes ao tratamento (Anexo. Tabela 3).

Como as DII abaixo de 6 anos têm um comportamento mais agressivo e necessitam de tratamento diferente e pelos anti-TNF (IFX e ADA) estarem liberados em bula, a partir dos 6 anos de idade, não incluiremos em nosso estudo pacientes menores de 6 anos de idade.

Remissão endoscópica ou cicatrização da mucosa será definida como ausência de úlceras nos pacientes com Doença de Crohn e subscore endoscópico de Mayo  $\leq 1$  para pacientes com RCU<sup>13</sup>.

Além disso, a perda de resposta secundária será avaliada se necessidade durante o seguimento: de otimização de dose, utilização de corticoides ou NEE como resgate, ou troca para outro agente biológico e ou necessidade de cirurgia de ressecção intestinal.

## 2.4 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

Serão avaliados dados de hematócrito, hemoglobina, albumina, proteína C reativa e calprotectina fecal nas semanas 0, 8, 26 e 52, quando presentes nos dados dos prontuários.

## 2.5 DEFINIÇÕES

**Remissão clínica** será definida como PCDAI ou PUCAI  $\leq 10$ .

**Resposta clínica** será definida como diferença do PCDAI ou PUCAI com diminuição  $\geq 15$  pontos entre o início do tratamento e os períodos do seguimento. O grau de atividade da doença será mensurado nas semanas 0, 8, 26 e 52, ou até o maior tempo de seguimento atingido.

**Remissão endoscópica** será definida como ausência de úlceras para pacientes com DC e subscore endoscópico de Mayo  $\leq 1$  para pacientes com RCU.

**Perda de resposta secundária** será definida como necessidade de um dos seguintes desfechos: otimização de dose, utilização de corticoides ou NEE como resgate, ou troca para outro agente biológico e ou necessidade de cirurgia.

## 2.6 ELABORAÇÃO DO BANCO DE DADOS

O banco de dados será elaborado através de planilha eletrônica Microsoft Excel (Microsoft office, 2013). Será compartilhado com todos os centros de pesquisas envolvidos no estudo multicêntrico.

## 2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis quantitativas com distribuição normal, média e desvio padrão (DP) serão apresentados e o teste t de Student será utilizado para a comparação de duas amostras independentes. O teste de Wilcoxon será utilizado para comparar as medidas de posição das avaliações iniciais e finais (semanas 8 e 52 semanas). As variáveis qualitativas serão apresentadas em porcentagem, e o teste Qui-quadrado será utilizado para comparar duas proporções (de amostras independentes). O teste exato de Fisher será usado quando o número total de casos foi menor que 20. O tempo livre de cirurgias e de troca de medicação serão descritos através da análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier. As taxas de remissão clínica e de resposta clínica serão avaliadas pelo método NRI (non responder imputation, onde os pacientes com perda do seguimento serão considerados como falha ao período final de 1 ano) e LOCF (last observation carried forward, onde os pacientes com perda de seguimento terão sua última análise de resposta transportada para o período final de 1 ano). Os dados serão analisados utilizando-se o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows, versão 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). A significância estatística adotada será de  $P < 0,05$ .

## 2.8 ASPECTOS ÉTICOS

A identificação dos pacientes será mantida em sigilo, sendo atribuído a cada paciente um número. Serão consideradas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, descritas e estabelecidas pela Resolução CNS 466/12. Os dados obtidos dos pacientes incluídos no estudo serão conhecidos apenas pelos pesquisadores, que os tornarão anônimos. Não serão colhidos dados confidenciais ou sigilosos. Por se tratar de um estudo multicêntrico, os pesquisadores responsáveis por cada centro, serão os responsáveis pela coleta de dados do registro do prontuário do paciente. O diferencial do estudo será: identificar as taxas de resposta clínica, remissão clínica e remissão endoscópica maiores do que as observadas nos estudos pivotais em centros de referências de Doença Inflamatória Intestinal (DII) em crianças e adolescentes. O projeto será encaminhado aos Comitês de Ética em Pesquisa dos respectivos centros de referência para avaliação antes do início da coleta de dados.

## 3. CRONOGRAMA

### 1º ano (meses)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Seleção dos centros participantes</b>	X	X	X									
<b>Submissão aos órgãos éticos</b>		X	X	X	X	X						
<b>Coleta de dados</b>							X	X	X	X	X	X
<b>Digitação do banco de dados</b>							X	X	X	X	X	X
<b>Análise dos dados</b>										X	X	X

### 2º ano (meses)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Análise dos dados</b>	X	X	X	X	X	X						
<b>Revisão da literatura</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Redação e submissão de artigos para publicação</b>									X	X	X	X



#### 4. ORÇAMENTO DO ESTUDO

Taxa de publicação 10.000 reais

#### 5. REFERENCIAS:

1. Levine A., Koletzko S., Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. JPGN. 2014;58: 795-808
2. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescente. JAMA Pediatr. 2015; 169 (11):1053-1060.
3. Kappelman MD. Grand RJ. Does Inflammatory bowel disease develop in infants? Inflammatory Bowel Diseases.2008; 14(8): S6-S8.
4. Torres J, Saurabh Mehandru, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Lancet 2017; 389: 1741–55
5. Kang B, Choe YH. Early Biological Treatment in Pediatric Crohn's Disease: Catching the Therapeutic Window of Opportunity in Early Disease by Treat to Target. Pediatric Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018;21 (1):1-11.
6. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. REACH Study Group. Induction and maintenance of moderate-to-severe crohn's disease in children. Gastroenterology.2007;132(3):863-73.
7. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al.Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol.2012;10(4):391-9.
8. Hyams J, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. Gastroenterology. 2012;143(2):365-74.

9. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-21.
10. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):439-47.
11. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation and evolution of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133(2):423-32.
12. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, et al. COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014; 147(5):990-1007.
13. Oliva S, et al. Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of the Porto IBD group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:414-430

## 6. ANEXOS

**Tabela 1.** Classificação de Paris para doença de Crohn - Adaptado de Levine A et al. 2011

<b>Idade ao Diagnóstico</b>	A1a: 0 -10 anos A1b: 10 -< 17 anos A2: 17- 40 anos A3: > 40 anos
<b>Localização</b>	L1: 1/3 distal do íleo ± limitado ao ceco L2: colônica L3: ileocolônica L4a: comprometimento alto proximal ao ângulo de Treiz L4b: comprometimento alto distal ao ângulo de Treiz e proximal ao 1/3 distal do íleo
<b>Comportamento</b>	B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosante B3: penetrante

	B2B3: ambos penetrante e estenosante no mesmo tempo ou tempos diferentes
<b>Crescimento</b>	G0: sem evidências de déficit de crescimento G1: com evidências de déficit de crescimento

**Tabela 2.** Classificação de Paris para Retocolite Ulcerativa- Adaptado de Levine A et al, 2011

<b>EXTENSÃO</b>	E1: Proctite ulcerativa E2: Colite ulcerativa de colón esquerdo (distal à flexura esplênica) E3: Extensa (distal à flexura hepática) E4: Pancolite (proximal à flexura hepática)
<b>GRAVIDADE</b>	S0: nunca severa* S1: alguma vez severa*

Severa\*: Índice de PUCAI  $\geq$  65

**Tabela 3.** Classificação de DII pediátrica de acordo com a idade.

Adaptado de Uhlig et al, 2014

	<b>Classificação de Paris</b>	<b>Média de idade</b>
<b>GRUPO - Possibilidade Herança Monogénica</b>		
DII Neonatal	A1a	< 28 dias de vida
DII Infantil	A1a	< 2 anos
DII Início Muito Precoce	A1a	< 6 anos
DII Início Precoce	A1a	6 < 10 anos
<b>GRUPO - Herança Poligenética</b>		
DII Início Pediátrico	A1b	10 < 17 anos
DII de Início Adulto	A2	17 a 40 anos
—	A3	+ de 40 anos

**Quadro 1.** Índice de atividade da doença de Crohn em pediatria (PCDAI)

Adaptado de Hyams JS et al. 1991

**HISTÓRIA CLÍNICA (recordatório de uma semana)**

**- Dor Abdominal**

- 0 – nenhuma
- 5 – leve: breve, não interfere com atividade física
- 10 – moderada/grave: diária, longa duração, noturna, afeta as atividades

**- Evacuações (por dia)**

- 0 – 0 a 1 evacuação líquida, sem sangue
- 5 – até 2 semi-pastosas com pouco sangue, ou 2 a 5 líquidas
- 10 – sangramento intenso, ou 6 ou mais evacuações líquidas, ou diarreia noturna

**- Estado geral**

- 0 – bom, sem limitação de atividade
- 5 – dificuldade ocasional em manter atividade apropriada para idade
- 10 – limitação frequente da atividade

**EXAME FÍSICO**

**- Peso**

- 0 – ganho de peso, peso estabilizado ou perdido voluntariamente
- 5 – peso estabilizado involuntariamente, perda 1% – 9%
- 10 – perda de peso maior ou igual a 10%

**- Estatura**

- No diagnóstico
  - 0 – reduzida até 1 desvio-padrão
  - 5 – reduzida entre 1 e 2 desvio-padrão
  - 10 – reduzida mais que 2 desvios-padrão
- No acompanhamento
  - 0 – velocidade de crescimento < 1 DP
  - 5 – velocidade de crescimento  $\geq 1$  DP e < 2 DP
  - 10 – velocidade de crescimento  $\geq 2$  DP

**- Abdome**

- 0 – ausência de sensibilidade ou massa
- 5 – sensibilidade leve ou massa sem sensibilidade
- 10 – sensibilidade com defesa involuntária ou massa definida

**- Doença peri-retal**

- 0 – nenhuma
- 5 – 1 a 2 fístulas, drenagem escassa, sem sensibilidade
- 10 – fístula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso

**MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS**

Febre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  por mais de 3 dias, artrite definida, uveíte, eritema nodoso, Pioderma gangrenoso

0 – nenhum

5 – um

10 – dois ou mais

**EXAMES LABORATORIAIS**

**Hematócrito (%)**

Menor de 10 anos	11 a 19 anos feminino	11 a 14 anos masculino	15 a 19 anos masculino
0: $>33$	0: $\geq 34$	0: $\geq 35$	0: $\geq 37$
2,5: 28-32	2,5: 29-33	2,5: 30-34	2,5: 32-36
5: $<28$	5: $<29$	5: $<30$	5: $<32$

**Velocidade de Hemossedimentação – VHS (mm/hora)**

0:  $< 20$  mm/hora

2,5: 20 a 50 mm/hora

5:  $> 50$  mm/hora

**Albumina (g/dl)**

0:  $< 3,5$  g/dl

5: 3,1 a 3,4 g/dl

10:  $> 3,0$  g/dl

**Soma do índice PCDAI (0-100)**

**Escore de 0-10:** sem atividade inflamatória

**Escore 11-30:** atividade inflamatória leve

**Escore  $> 31$ :** atividade inflamatória moderada-grave

**Quadro 2.** Índice de atividade da de colite ulcerativa em pediatria (PUCAI).

Adaptado de Turner D, et al. 2007

Item	Pontos
<b>DOR ABDOMINAL</b>	
Sem dor	<b>0</b>
Dor que pode ser ignorada	<b>5</b>
Dor que não pode ser ignorada	<b>10</b>
<b>SANGRAMENTO RETAL</b>	



Grupo de Estudos da Doença  
Inflamatória Intestinal do Brasil

Nenhum	0
Pequena quantidade <50% de fezes	10
Pequena quantidade na maioria das fezes	20
Grande quantidade >50% das fezes	30
<b>CONSISTÊNCIA DA MAIORIA DAS FEZES</b>	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Líquidas	10
<b>NÚMERO DE EVACUAÇÕES POR 24H</b>	
0 - 2	0
3 - 5	5
6 - 8	10
> 8	15
<b>EVACUAÇÕES NOTURNAS</b>	
Não	0
Sim	10
<b>ATIVIDADE</b>	
Sem limitação de atividade	0
Limitação ocasional de atividade	5
Atividade gravemente restringida	10
<b>Soma do índice de PUCAI (0-85)</b>	
<b>PUCAI &lt; 10:</b> sem atividade inflamatória	
<b>10- 34:</b> atividade inflamatória leve	
<b>35- 64:</b> atividade inflamatória moderada	
<b>&gt; 65:</b> atividade inflamatória grave	