

**UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE – UNIPLAC**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AMBIENTE E SAÚDE – PPGAS**

**EDUARDO DE SOUZA ANDRADE**

**FATORES AMBIENTAIS E DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADOS ÀS**  
**DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

**LAGES**

**2021**



**EDUARDO DE SOUZA ANDRADE**

**FATORES AMBIENTAIS E DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADOS ÀS  
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Dissertação de Mestrado, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde da Universidade do Planalto Catarinense, apresentado à Banca Examinadora, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ambiente e Saúde.

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup> Vanessa Valgas dos Santos

**LAGES**

**2021**

### Ficha Catalográfica

A553f Andrade, Eduardo de Souza.  
Fatores ambientais e de qualidade de vida relacionados às  
doenças inflamatórias intestinais/ Eduardo de Souza Andrade –  
Lages, SC, 2021.  
66 p.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Planalto Catarinense.  
Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde da Universidade  
do Planalto Catarinense.

Orientadora: Vanessa Valgas dos Santos

1. Doenças Intestinais. 2. Doença de Crohn. 3.  
Retocolite Ulcerativa. I. Santos, Vanessa Valgas dos.  
II Título.

CDD 616.34

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes e seus familiares, que prontamente contribuíram com esse trabalho: que eu possa retribuí-los através de produção de conhecimento.

À minha família que vivenciou, apoiou e principalmente lutou ao meu lado para que este sonho fosse possível. Especialmente à minha esposa Priscila e à minha filha Laura pelos momentos abdicados e aos desafios enfrentados. Amo vocês.

Ressalto também o apoio dos meus irmãos que, nos momentos mais difíceis, quando acreditava que não mais seria possível, fizeram-se presentes.

Destaco também a influência de uma pessoa muito especial em minha vida, Maria Emília Palma, a grande incentivadora e força propulsora deste Mestrado.

Agradeço a todos os professores e equipe do programa de PPGAS, nunca mediram esforços para que fosse nos oferecido o melhor, assim como a todos aqueles que fizeram parte da minha formação.

Agradecimento especial a minha professora e orientadora Vanessa Valgas, pela sua dedicação e apoio para que esse sonho se concretizasse.

Ao meu pai, que não chegou a concluir o ensino fundamental, mas sempre fez questão que seus filhos se dedicassem além graduação, parabéns Pai.

Por fim, o agradecimento especial a uma pessoa que não pode estar presente fisicamente para acompanhar mais essa vitória, mas que tenho certeza, estará sempre ao meu lado me apoiando, e que estará sempre viva em meu coração. Obrigada mãe, essa conquista é sua.

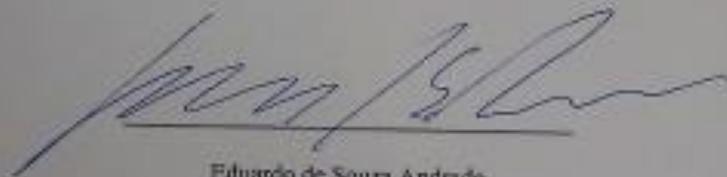
Obrigado Deus por tudo. Gratidão!



## DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE

Declaro que os dados apresentados nesta versão da Defesa de Dissertação intitulada de Fatores Ambientais e de Qualidade de Vida Relacionados às Doenças Inflamatórias Intestinais, são decorrentes de pesquisa própria e de revisão bibliográfica referenciada segundo normas científicas.

Lages, 28 de novembro de 2021.



Eduardo de Souza Andrade



Eduardo de Souza Andrade

**FATORES AMBIENTAIS E DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADOS ÀS  
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ambiente e Saúde da Universidade do Planalto Catarinense, para obtenção do título de Mestre em Ambiente e Saúde.

**Banca Examinadora:**

**Participação remota – Instrução normativa 04/PPGAS/2020**

**Nome Prof**

Profa. Dra. Vanessa Valgas dos Santos

Orientadora e Presidente da Banca Examinadora – PPGAS/UNIPLAC.

**Nome Prof**

Prof. Dr. Kristian Madeira

Examinador titular externo – UNESC.

**Nome Prof**

Profa. Dra. Cristina Keikko Yamaguchi

Examinadora titular interna PPGAS/UNIPLAC.



## RESUMO

**Introdução:** As doenças inflamatórias intestinais são patologias crônicas e de etiologia multifatorial. A incidência dessas doenças vem aumentando exponencialmente, possivelmente devido à mudança no estilo de vida das últimas décadas. Conseqüentemente essas doenças causam uma piora na qualidade de vida desses pacientes. **Objetivo:** o presente estudo teve como objetivo avaliar quais os principais fatores ambientais presentes nesses pacientes e qual o impacto dessas doenças na qualidade de vida. **Métodos:** Aplicação de questionários em pacientes com diagnósticos de doenças inflamatórias intestinais, atendidos em uma clínica privada da serra catarinense. Participaram da pesquisa 27 pacientes, em que inicialmente foi aplicado um questionário de perfil socio-demográfico e questionário de avaliação da qualidade de vida IBDQ-32 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.). **Resultados:** Dos 27 pacientes, 18 pacientes foram diagnosticados com retocolite ulcerativa e 9 diagnosticados com Doença de Crohn, ressalta-se que os pacientes com retocolite tiveram um diagnóstico mais tardio, quando comparados aos com Doença de Crohn. Quanto às características individuais, 50% dos pacientes com retocolite ulcerativa e 55,5% dos pacientes com Doença de Crohn não praticam exercícios físicos. O uso intenso de antibióticos durante a infância foi observado em 83,3% dos pacientes com retocolite ulcerativa. Investigando-se o histórico familiar, observa-se que características ambientais eram preponderantes no surgimento da doença, uma vez que apenas 11,1 % dos pacientes com retocolite ulcerativa apresentava história familiar para a doença. O estresse emocional apresentou resultados semelhantes entre os pacientes com retocolite e Crohn, onde 55,5% negaram qualquer estresse emocional no início dos sintomas e 44, 5% disseram que tiveram fatores estressantes para ambas as patologias. Em relação ao questionário IBDQ-32, pacientes com Doença de Crohn apresentam valores de escores menores no questionário que são refletidos em menor qualidade de vida, quando comparados com pacientes com retocolite ulcerativa. Nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais, os domínios com piores escores foram sistêmicos e emocionais. O domínio social foi o que obteve melhor média em relação à qualidade de vida tanto para pacientes com retocolite ulcerativa e Doença de Crohn. A amostra sugere ainda que quanto maior a quantidade de medicamentos utilizados pelos pacientes, pior a qualidade de vida. **Conclusão:** Os achados desta investigação assemelham-se aos encontrados na literatura quanto aos fatores ambientais, porém esta pesquisa destaca a alta nesta pesquisa a alta porcentagem do uso de antibióticos durante a infância na população estudada com retocolite ulcerativa, além disso, ressalta o impacto das doenças inflamatórias principalmente sobre a emocionalidade dos pacientes.

**Palavras-chaves:** Doença de Crohn. Retocolite Ulcerativa. Doenças inflamatórias intestinais.



## ABSTRACT

**Introduction:** Intestinal inflammatory diseases are chronic pathologies of multifactorial etiology. The incidence of these diseases has been increasing exponentially, possibly due to changes in lifestyle in recent decades. Consequently, these diseases cause a worsening in the quality of life of these patients. **Objective:** This study aimed to assess the main environmental and individual factors present in these patients and the impact of these diseases on quality of life. **Methods:** Application of questionnaires in patients diagnosed with inflammatory bowel diseases, attended at a private clinic in the Serra Santa Catarina. Twenty-seven patients participated in the research, where initially a questionnaire of the socio-demographic profile was applied and after a questionnaire to assess the quality of life IBDQ-32 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.). **Results:** Of the 27 patients, 18 patients were diagnosed with ulcerative colitis and 9 diagnosed with Crohn's Disease, it is noteworthy that patients with rectocolitis had a later diagnosis when compared to those with Crohn's Disease. As for individual characteristics, 50% of patients with ulcerative colitis and 55.5% of patients with Crohn's disease do not exercise. Intense use of antibiotics during childhood was observed in 83.3% of patients with ulcerative colitis. Investigating the family history, it is observed that environmental characteristics were prominent in the onset of the disease since only 11.1% of patients with ulcerative colitis had a family history of the disease. Emotional stress showed similar results between the two diseases, where 55.5% denied any emotional stress at the beginning of symptoms and 44.5% said they had it for both pathologies. Regarding the IBDQ-32 questionnaire, patients with Crohn's Disease have lower score values on the questionnaire, which are reflected in lower quality of life when compared to patients with ulcerative colitis. In patients with inflammatory bowel diseases, the domains with the worst scores were systemic and emotional, the latter having greater statistical significance, especially in the question referring to frustration, impatience, and restlessness. The social domain was the one that obtained the best mean in terms of quality of life for both patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Another important relationship was that the greater the amount of medication used by the patients, the worse their quality of life. **Conclusion:** Most environmental factors are similar to literature data, but the high percentage of antibiotic use during childhood in the studied population with ulcerative colitis and among the domains with the greatest impact of inflammatory diseases, emotionality is strongly affected in this population.

**Keywords:** Crohn's disease. Ulcerative colitis. IBDQ-32. Inflammatory bowel diseases.



## **IMPACTO E CARÁTER INOVADOR DA PRODUÇÃO INTELECTUAL**

O presente estudo tem relevância científica pois através deste, podemos identificar diversos fatores ambientais diretamente relacionados a complexa fisiopatologia das doenças inflamatórias intestinais (DII), já que esse trabalho demonstrou a relação desses fatores e o desenvolvimento destas.

Foi possível observar que diversas mudanças que a nossa sociedade vem apresentando nos últimos anos, principalmente no que se refere aos hábitos de vida, uso exacerbado de antibióticos, dieta com excesso de alimentos industrializados, pode ser a causa do desenvolvimento dessas doenças.

Através deste estudo também tem impacto social pois foi possível realizar uma identificação do perfil sociodemográfico dos pacientes com DII e assim relacionar diretamente ao desenvolvimento dessas doenças conforme o meio social que estão inseridos.

A identificação sociodemográfica desses pacientes pode ser uma importante ferramenta no auxílio na construção de medidas de saúde pública, pois essas doenças causam um grande impacto no nosso sistema de saúde pois são pacientes crônicos e muito deles com complicações recidivadas.

Enfim apresenta-se como um estudo inovador, diante da escasses de publicações que relacionam o fatores ambientais e o desenvolvimento das DII, podendo assim impactar e mudar a qualidade de vida tão afetada desses pacientes.



## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Complexa fisiopatologia das doenças inflamatórias intestinais.....    | 21 |
| Figura 2 – Escore total dos valores de IBDQ-32.....                              | 35 |
| Figura 3 – Escore geral IBDQ-32 para as DII.....                                 | 36 |
| Figura 4 – Investigação dos diferentes domínios nas RC e DC .....                | 38 |
| Figura 5 – Correlação entre utilização de medicação e a qualidade de vida.....   | 39 |
| Figura 6 – Número de medicamentos utilizados relacionados ao escore IBDQ-32..... | 40 |



## **LISTA DE QUADROS E TABELAS**

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1 – Fatores ambientais descritos pelos pacientes com doenças crônicas intestinais ... | 34 |
| Tabela 1 – Perguntas do Questionário IBDQ-32 com suas médias e desvio padrão (SD).....       | 37 |



## LISTA DE ABREVIATURAS

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| AINES                         | – Anti-inflamatórios não esteroidais           |
| CCR                           | – Carcinoma colorretal                         |
| DNA                           | – Ácido desoxirribonucleico                    |
| DNT                           | – Doenças não transmissíveis                   |
| DC                            | – Doença de Crohn                              |
| DII                           | – Doenças Inflamatórias Intestinais            |
| GWAS                          | – Associação com genoma total                  |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | – Peróxido de hidrogênio                       |
| IBDQ-32                       | – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-32. |
| IDH                           | – Índice de desenvolvimento humano             |
| IL-6                          | – Interleucina 6                               |
| IL-8                          | – Interleucina- 8                              |
| IGF-1                         | – Fator de crescimento tipo insulina I         |
| IMC                           | – Índice de massa corporal                     |
| Kg                            | – Quilogramas                                  |
| NF-κB                         | – Fator nuclear kappa B                        |
| Mg                            | – Miligramas                                   |
| mL                            | – Mililitro                                    |
| m <sup>2</sup>                | – Metros ao quadrado                           |
| OMS                           | – Organização mundial de saúde                 |
| ROS                           | – Espécies reativas de oxigênio                |
| RCU                           | – Retocolite Ulcerativa                        |
| TNFα                          | – Fator de necrose tumoral alfa                |



## SUMÁRIO

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>   | <b>17</b> |
| 2.1      | OBJETIVO GERAL.....  | 17        |
| 2.2      | OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                      | 17        |
| <b>3</b> | <b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                                | <b>19</b> |
| 3.1      | FATORES INDIVIDUAIS .....  | 22        |
| 3.1.1    | Fatores genéticos.....   | 22        |
| 3.1.2    | Microbiota.....  | 23        |
| 3.1.3    | Apendicectomia .....   | 24        |
| 3.1.4    | Fator emocional .....  | 25        |
| 3.1.5    | Fatores ambientais .....   | 25        |
| 3.1.6    | Tabagismo .....  | 26        |
| 3.1.7    | Dieta.....   | 27        |
| 3.1.8    | Obesidade .....  | 28        |
| 3.1.9    | Medicação.....   | 29        |
| <b>4</b> | <b>ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>                                    | <b>31</b> |
| <b>5</b> | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                 | <b>47</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS GERAIS .....</b>                                  | <b>49</b> |
|          | <b>ANEXOS .....</b>  | <b>53</b> |
|          | Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE..... | 53        |
|          | Anexo 2 – Questionário Perfil Socio-Demográfico .....            | 55        |
|          | Anexo 3 – Versão em Português do IBDQ 1- .....                   | 57        |



## 1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são distúrbios multifatoriais complexos, caracterizados por inflamação crônica que afeta principalmente, mas não exclusivamente, todos os segmentos do sistema digestivo, com maior acometimento intestinal (MARION-LETELLIER *et al.*, 2019).

Os dois tipos de doenças mais comuns de DII são a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU). Estas duas formas principais de DII têm ambas diversas manifestações clínicas e cursos de doença que se sobrepõem, mas características histopatológicas e mecanismos patogênicos distintos (QUARESMA; KAPLAN; KOTZE, 2019).

Os principais sintomas das DII no trato gastrointestinal são dor abdominal diária e aumento do número de evacuações, muitas vezes associado à presença de sangue e muco. Na DC, os sintomas mais comuns, de início tipicamente insidioso, são diarreia crônica e dor abdominal, também são observadas a presença de fístulas perianais, e sintomas sistêmicos com manifestações extra intestinais, onde os mais prevalentes são emagrecimento, anemia e artralgia (LAMB *et al.*, 2019).

Na RCU, a reposta inflamatória está localizada preferencialmente no reto e no intestino grosso. A apresentação da doença varia em distribuição, gravidade e duração da atividade inflamatória, onde os sintomas também apresentam-se com diarreia muco sanguinolenta, cólicas abdominais e sintomas extraintestinais como as manifestações hepatobiliares, urológicas, dermatológicas e oftalmológicas (MOTA *et al.*, 2007).

Embora a etiologia ainda não esteja totalmente elucidada, estudos recentes sugerem que fatores genéticos, ambientais e de microbiota estejam envolvidos na patogênese da DII (LODDO e ROMANO, 2015). Mas apesar de as DII apresentarem uma arquitetura genética complexa com mais de 200 variantes de genes associados às doenças, as características genéticas explicam menos de 25% da hereditariedade da DC ou RCU.

O rápido aumento na incidência nas últimas quatro décadas, incluindo em países da Ásia, onde antes as DII eram raras, sugere que a ocidentalização do estilo de vida e a urbanização são influências importantes no risco de doenças (MANNINEN, 2015).

Desta maneira, a ocidentalização em locais como Estados Unidos da América, Reino Unido e norte da Europa apresentam um elevado número de casos DII nestas regiões. Já países do sul da Europa, África do Sul, Austrália e Nova Zelândia são considerados países de

incidência intermediária, enquanto Ásia e América do Sul, locais de baixa incidência. Mas esse cenário, porém, vem se modificando rapidamente.

O Brasil embora ainda considerado área de baixa prevalência, vem apresentando aumento considerável no número de casos. Acredita-se também que os números reais sejam maiores por se tratarem de doenças sem exigência de notificação compulsória (SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008).

Mas como revelado anteriormente, chama a atenção o aumento exponencial que essas doenças vêm apresentando em países recém-industrializados da Ásia, Oriente Médio, África e América do Sul (LODDO e ROMANO, 2015).

Assim, os fatores ambientais possuem um papel crucial no desenvolvimento da DII. A dieta é considerada um gatilho fundamental, pois o aumento de consumo de alimentos ultra processados está relacionado ao aumento dos casos, principalmente com relação a presença de conservantes alimentares (LIMDI, 2018).

O uso de antibióticos, histórico de doenças infectocontagiosas e apendicectomia também são alguns fatores que recentemente têm sido apresentados como possíveis gatilhos para o desenvolvimento das DII, porém muito ainda precisa ser elucidado sobre a inter-relação destes fatores com as características genéticas e epigenéticas (ASSIS *et al.*, 2014).

A correlação entre quadro clínico, testes laboratoriais, alterações endoscópicas e histológicas são fundamentais para a definição diagnóstica, terapêutica e de seguimento dos pacientes com DII. Por outro lado, tais achados não são suficientes para estabelecer a real percepção do paciente em relação ao seu estado de saúde no dia a dia.

Vários índices têm sido usados para avaliar o grau de atividade da doença com base em fatores endoscópicos e clínico, mas sem avaliar o impacto da doença sobre a qualidade de vida dos pacientes, especialmente suas emoções e bem-estar social.

Mas as DII prejudicam substancialmente a qualidade de vida dos pacientes. Decorrentes de manifestações físicas da doença, associadas a visitas médicas, hospitalizações, efeitos adversos medicamentosos, tratamento médicos ou cirurgicos, levando muitos a comprometimento permanente das suas condições sociais.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a qualidade de vida é determinada pela extensão em que as ambições e as esperanças correspondem à experiência pessoal; pelas percepções do indivíduo sobre sua posição na vida, levando em conta o contexto da cultura e os sistemas de valores em que a pessoa vive, em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e conceitos, pela avaliação do estado atual em relação ao ideal, bem como o que as pessoas consideram como fatores importantes em suas vidas (WHO, 2020).

Diante deste conceito, compreendemos que as DII são um grupo de doenças crônicas que gera diversos sintomas como dor abdominal recorrente, náuseas, vômitos, emagrecimento e principalmente diarreia associada à incontinência fecal. Sob o ponto de vista do paciente, esses sintomas podem impactar diretamente na sua qualidade de vida, gerando limitação social e comprometimento emocional.

A falta de uma perspectiva em relação a sua cura também é outro fator acaba comprometendo a questão emocional desses pacientes e conseqüente a sua qualidade vida. Essa diminuição da qualidade de vida conseqüentemente podem influenciar o desenvolvimento de desordens psiquiátricas e conseqüentemente maior dificuldade na adesão ao tratamento.

Sendo assim, o entendimento de possíveis fatores desencadeadores é de extrema importância para que seja possível minimizar seus efeitos, notando-se que muitos desses são igualmente desencadeadores de outras doenças crônicas.

Mas é importante que se elucide que a diminuição na qualidade de vida não se restringe a episódios da doença ativa. Seu impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes continua mesmo quando está a mesma não está em atividade (SAJADINEJAD *et al.*, 2012).

As DII podem ter o seu surgimento relacionado a fatores emocionais e desta forma, a mensuração através de índices de qualidade de vida torna-se ferramenta importante para o seguimento e tratamento adequado dessas doenças. Dentre esses índices, o questionário IBDQ-32 é um questionário específico para DII com bons resultados de confiabilidade (ZAVALA-SOLARES; SALAZAR-SALAS e YAMAMOTO-FURUSHO, 2021).

Frente à busca constante sobre entender melhor a fisiopatologia das doenças inflamatórias intestinais e principalmente, os fatores que estimulam o seu desenvolvimento, esse trabalho se apresenta com o objetivo de identificar os principais gatilhos de origem ambientais e individuais relacionados ao possível surgimento da DC e RCU e igualmente, a relação do surgimento dessas doenças em indivíduos da mesma família.

Devido ao grande impacto na qualidade de vida que as DII causam na maioria dos seus pacientes este trabalho também busca, através de formulário padronizado, dimensionar esse impacto. Essas informações poderão facilitar a criação de políticas de saúde que possam oferecer melhor atendimento a esses pacientes, orientando-os quanto aos principais fatores de risco e maneiras de prevenção.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar os principais fatores ambientais e de qualidade de vida relacionados com doenças inflamatórias intestinais em pacientes com retocolite ulcerativa e Doença de Crohn.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever o perfil sociodemográfico dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais;
- Citar os fatores ambientais relacionados às doenças de Crohn e retocolite ulcerativa.
- Investigar os impactos das doenças inflamatórias intestinais nos diferentes domínios relacionados à qualidade de vida.



### 3 REVISÃO DE LITERATURA

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo complexo de patologias crônicas caracterizadas pela inflamação intestinal recorrente, com fases de atividade inflamatória, resultando em uma ampla variedade de sintomas com fases de remissão clínica ou ausência de sintomatologia (LODDO e ROMANO, 2015).

Entre os principais subtipos das DIIs, a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) são consideradas as principais representantes. Mas além destas patologias, existem também em menor número outras colites inespecíficas (ZHAO e BURISCH, 2019).

Historicamente existem relatos que datam da Grécia antiga sobre as doenças intestinais, mas devido à falta de avaliação histopatológica, as DIIs eram frequentemente confundidas com outras patologias como apendicite, tumor intestinal ou doenças infecciosas. Em 1806, a DC foi finalmente documentada por Combe e Saunders (FICHERA e KRANE, 2015), posteriormente em 1859, houve a descrição da RCU pelo médico Samuel Wilks (MULDER *et al.*, 2014). Desde então, foi possível a identificação e o crescimento no número de casos ao longo dos anos de ambas as patologias.

Em 2015 foram identificadas 11,2 milhões de pessoas atingidas pelas DIIs sendo considerado um problema de saúde pública, e estes dados estão aumentando anualmente com 1-20 por 100.000 novos casos (CLEYNEN *et al.*, 2019).

Atualmente as prevalências das doenças intestinais no mundo ocidental são de 50–200 por 100.000 indivíduos para a DC, e 120–200 por 100.000 pessoas para RCU (ALATAB *et al.*, 2020).

Apesar das DIIs serem mais comuns na América do Norte e Europa com aproximadamente 1,5 milhões e 2 milhões de pacientes respectivamente (NG *et al.*, 2017), regiões anteriormente consideradas de baixo risco como a América Latina e América Central estão apresentando um incremento no número de casos ao longo dos anos (CLEYNEN *et al.*, 2019), gerando um profundo impacto emocional, social e econômico na vida dos pacientes (KAPLAN, 2015).

De acordo com Delmondes e colaboradores (2015), no Brasil, não existem dados confiáveis sobre a incidência e prevalência de DIIs, uma vez que estas patologias não são de notificação obrigatória. Mas um estudo realizado no estado do Espírito Santo para mensurar a prevalência das DIIs revelou 14,1/100.000 pessoas com CD e 24,1/100.000 pessoas com RCU. Estes achados deixam o alerta sobre o aumento exponencial destas doenças na população brasileira, possivelmente relacionando a uma mudança de seu estilo de vida, com

alimentação mais industrializada últimos anos (LIMA MARTINS, VOLPATO e ZAGO-GOMES, 2018).

O diagnóstico das DIIs é baseado em três pilares: quadro clínico, achados endoscópicos (principalmente com lesões na colonoscopia), e exames complementares laboratoriais e patológicos (LAMB *et al.*, 2019). Desta forma, apesar da DC e a RCU apresentarem similaridades, estas patologias diferem entre si em algumas características que facilitam o diagnóstico diferencial.

Entre as manifestações clínicas das DIIs estão a urgência defecatória com diarreia mucossanguinolenta, a dor abdominal crônica, a perda de peso e a distensão abdominal. A resposta inflamatória na RCU tipicamente manifesta-se no reto e apresenta um sentido em direção ao crânio, de maneira contínua por todo o cólon (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018). Esta resposta inflamatória é geralmente restrita à mucosa ou submucosa, porém nos casos mais graves, poderá ser observado um acometimento das camadas mais profundas intestinais (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

Na DC, os pacientes também apresentam diarreia, dor abdominal, febre, mas muitas das manifestações são mais intensas que na RCU, resultando em emagrecimento, desnutrição e anemia. Além disso, a DC intercala períodos de acalmia com sintomas em atividade com acometimento transmural (LAMB *et al.*, 2019)

Uma das principais diferenças entre as duas patologias se dá pelo acometimento no trato gastrointestinal. Na DC poderão ser observadas lesões da boca ao ânus, enquanto que na RCU a patologia se limita ao intestino grosso (GAJENDRAN *et al.*, 2019).

É importante destacar que as DIIs afetam predominantemente o sistema gastrointestinal, mas poderão estar associadas ao desenvolvimento de várias outras manifestações extra intestinais, entre elas, as artropatias, as lesões mucocutâneas incluindo as oftalmológicas, e as doenças que afetam o sistema hepatobiliar, com destaque para a colangite esclerosante primária (LAMB *et al.*, 2019)

A colangite esclerosante primária é um processo inflamatório crônico e progressivo de origem desconhecida que atinge o trato biliar, levando à obliteração dos ductos biliares e colestase, sendo considerado um dos distúrbios mais comum nos pacientes com DIIs, principalmente naqueles com história de RCU (LAMB *et al.*, 2019).

A DII também é um fator de risco para câncer colorretal (CRC). Os motivos não estão plenamente esclarecidos, podendo ser decorrentes da combinação de fatores genéticos e ambientais, com repercussões epigenéticas, ou devido ao fato que a inflamação crônica, com geração de espécies reativas e mediadores inflamatórios, conhecidos fatores de risco na

patogênese da CRC (KIM e CHANG, 2014).

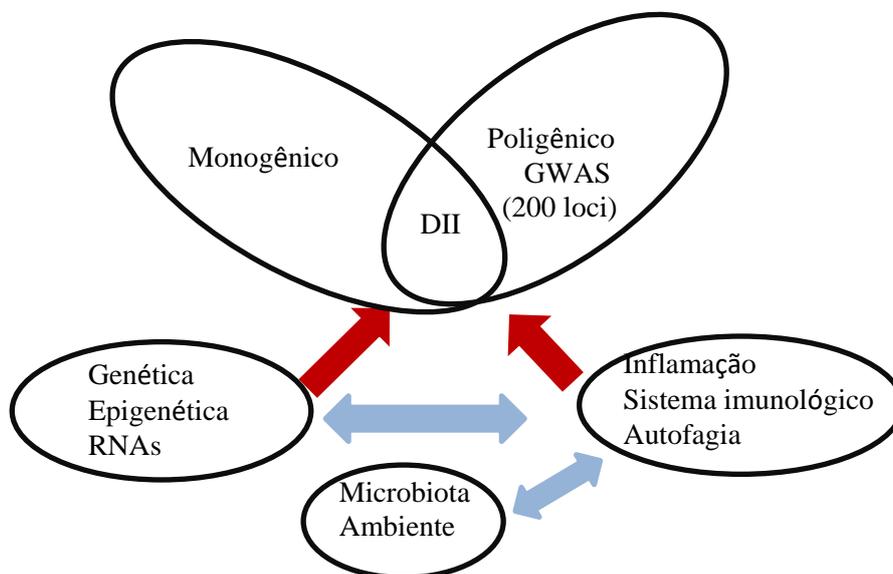
Embora as DIIs sejam caracterizadas por inflamação crônica do trato gastrointestinal, suas causas etiopatogênicas não estão completamente elucidadas. Existem determinados fatores com a suscetibilidade genética, os fatores ambientais, as alterações de microbiota e o sistema imunológico que parecem estar envolvidos na patogênese das DIIs, como ilustrado na Figura 1 (LODDO e ROMANO, 2015).

A herança genética tanto da DC quanto da RCU ainda tem muito a ser explorada, mas provavelmente ocorre uma associação genes específicos e fatores ambientais (SOULARUE *et al.*, 2018)

A influência genética na etiologia das DIIs foi revelada através de dados epidemiológicos entre grupos étnicos, agregação familiar da DII, concordância em gêmeos e associação com síndromes genéticas, sendo demonstrado que a presença de um familiar com a doença aumenta em 8 a 10 vezes o risco de desenvolver a patologia (LODDO e ROMANO, 2015).

Mas a susceptibilidade genética justifica apenas em partes o desenvolvimento das DIIs, pois estas patologias resultam de interações complexas entre elementos externos e aqueles provenientes do hospedeiro, envolvendo aspectos relativos à microbiota intestinal, o sistema imunológico centralizado em torno da barreira celular epitelial intestinal, a composição genética do hospedeiro e fatores ambientais específicos. A associação entre os fatores de risco pode ser observada na Figura 1.

**Figura 1** – Complexa fisiopatologia das doenças inflamatórias intestinais



GWAS = Associação com genoma total.  
 Fonte: adaptado de Loddo e Romano (2015).

A interação destes fatores possivelmente causa uma adaptação no sistema imunológico, principalmente o sistema inato, causando o desenvolvimento da DII (LODDO; ROMANO, 2015).

### 3.1 FATORES INDIVIDUAIS

#### 3.1.1 Fatores genéticos

A ocorrência de DII em pessoas da mesma família sugere que a DC e a RCU têm bases genéticas em sua fisiopatologia. Os primeiros estudos tiveram como foco primário a DC e davam a impressão de que essa doença apresentava conotação genética mais forte que a RCU devido ao grande número de locos de susceptibilidade descoberto para essa relação, porém estudos mais recentes evidenciaram que esses locos também estão associados à RCU (LODDO e ROMANO, 2015).

Recentemente foram obtidas evidências objetivas que dão respaldo a essa teoria e dois exemplos dessas associações genéticas são a variante do gene NOD2 em pacientes com doença de Crohn ileal e de variante do gene de receptores de interleucina-23 tanto na DC como na RCU (ZHAO; BURISCH, 2019). Porém, a maioria das associações genéticas reportadas não é de defeitos pontuais em genes isolados, que sustentam vias pró-inflamatórias específicas, mas principalmente de locos que contém múltiplos genes (LAMB *et al.*, 2019)

A introdução de estudos de associação com o genoma total (*genome-wide-association studies* – GWAS) possibilitou um aumento exponencial de associações de variações genéticas com DII, pois esses utilizam base de dados mundial com pacientes bem fenotipados para DC e RCU (LODDO; ROMANO, 2015).

Através destes estudos genômicos, foi demonstrada a presença de aproximadamente 163 loci de risco genético para RCU e DC sendo que destes, 30 eram exclusivamente envolvidos a DC e 23 a RCU (EK; D'AMATO; HALFVARSON, 2014 e MANNINEN, 2015). A análise desses genes mostra a relação direta com a homeostase intestinal, incluindo função da barreira, restituição epitelial, defesa microbiana, regulação imune inata, espécies reativas de oxigênio, autofagia, regulação da imunidade adaptativa, estresse do retículo endoplasmático e vias metabólicas associadas à homeostase celular (KHOR, GARDET e XAVIER, 2011).

### 3.1.2 Microbiota

A microbiota intestinal é essencial em vários processos fisiológicos, incluindo metabolismo, imunidade e defesa do hospedeiro. A interação adequada entre a microbiota, o epitélio intestinal e as células imunes inatas e adaptativas favorece a homeostase intestinal e consequentemente, a prevenção das doenças inflamatória intestinal (HARRIS; CHANG, 2018).

O intestino é colonizado ao nascimento por uma microbiota complexa composta por aproximadamente  $10^{13}$  a  $10^{14}$  micro-organismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários (MANNINEN, 2015).

Inicialmente pensava-se que a doença poderia ser causada por um único patógeno de origem bacteriana, viral ou fúngica e as duas bactérias que tiveram maior relação foram *Mycobacterium avium* e *Escherichia coli* invasora (encontrada na mucosa ileal de pacientes com Crohn). Entretanto, ambas foram submetidas a estudos clínicos com uso de uso de antibióticos para suas respectivas erradicações, mas os pacientes continuavam com a doença e até o momento nenhum patógeno específico foi identificado (NISHIDA *et al.*, 2018).

O repetitivo fracasso em identificar patógenos verdadeiros chamou a atenção de investigadores para a possibilidade da microbiota entérica normal como possível indutor da inflamação intestinal crônica (GAJENDRAN *et al.*, 2019). A existência de reatividade imunológica contra micróbios intestinais é conhecida há muito tempo, como demonstrado pelos diversos anticorpos séricos contra uma série de microrganismos, incluindo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), sem que efetivamente possam ser usados como biomarcadores da doença (NISHIDA *et al.*, 2018).

É amplamente aceito que uma resposta imunobiológica aos antígenos da microbiota intestinal, os chamados padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), é central na patogênese da DII. Este fator leva a entender que a resposta imunológica é direcionada a microbiota intestinal, causando uma reatividade a bactérias entéricas que gera alterações na composição de microbiota intestinal e uma atividade inflamatória crônica (MANNINEN, 2015).

A microbiota intestinal tem relação direta com a dieta e consequentemente com a resposta inflamatória intestinal. Alterações quali e quantitativas da microbiota estão diretamente relacionadas a hábitos alimentares, principalmente nos primeiros anos de vida, considerado um período de sensibilidade e de determinação se a sensibilidade é robusta e

eficaz ou se fraca e falha, o que torna os indivíduos propensos a doenças inflamatórias intestinais (LAMB *et al.*, 2019).

### 3.1.3 Apendicectomia

O apêndice humano contém abundantes folículos linfóides, sugerindo um papel imunológico para esse "órgão" (SISCHO; BRODER, 2011). No entanto, o apêndice é frequentemente ignorado, sendo classificado como uma parte vestigial do sistema. Esta região é constantemente exposta a micróbios de vários tipos, coletivamente chamados de microbioma intestinal (PIOVANI *et al.*, 2019). Curiosamente, ao contrário do apêndice humano, o apêndice do coelho foi reconhecido por desempenhar um papel central não apenas na imunidade local da mucosa, mas também imunidade sistêmica (DASSO e HOWELL, 1997).

Nos Estados Unidos, estima-se que o risco para o desenvolvimento de apendicite é de 6,7% nas mulheres e 8,7% em homens, tornando esta resposta inflamatória a emergência clínico-cirúrgica mais comum, com pico de incidência durante a segunda ou terceira década de vida (CHELUVAPPA, 2019)

A teoria mais popular para a causalidade da apendicite está relacionada com a obstrução luminal do apêndice, vedação de secreções e bactérias intestinais, resultando em aumento da pressão intraluminal, com isquemia da mucosa e infecção por patógenos intestinais, exigindo intervenção cirúrgica (BHANGU *et al.*, 2015).

Mas a apendicectomia parece ser um fator importante para o desenvolvimento de DII. Inicialmente, as primeiras publicações sugeriram uma relação negativa entre a apendicectomia e as DII, e posteriormente surgiram estudos apontando uma possível relação positiva (CHELUVAPPA, 2014; CHELUVAPPA, 2019).

Desta maneira, foram discutidas duas teorias sobre a associação das DII e pacientes apendicetomizados. A primeira teoria sugeria que os mesmos fatores genéticos e/ou ambientais envolvidos no desenvolvimento da resposta inflamatória no apêndice, se assemelham aos relacionados com o aparecimento das DII.

Atualmente sabe-se que a apendicite seguida de apendicectomia reduz ou previne a fisiopatologia da colite ulcerativa. Esta observação foi descrita por Koutroubakis *et al.*

O papel dos fatores ambientais no surgimento DII permanece um tópico que necessita maior investigação. Diante disso, é necessário compreender as peculiaridades de cada região e o impacto que os fatores de risco exercem nessa população a fim de formular estratégias que

visem conter o crescimento preocupante da incidência dessas doenças (THOMAS *et al.*, 2019).

### **3.1.4 Fator emocional**

A importância dos fatores emocionais associados as DII foram relatadas pela primeira vez em 1930, onde psiquiatras e gastroenterologistas sugeriram que eventos e experiências emocionais estavam relacionados a exacerbação dos sintomas intestinais. Nesta época, a DII era considerada uma patologia psicossomática tendo uma forte relação com o estresse e fatores psicológicos (SAJADINEJAD *et al.*, 2012).

Suspeita-se que períodos de estresse emocional ou físico (ex: cirurgias) desempenhe um papel na patogênese das DII que induz o desenvolvimento dos sintomas da doença, mas existem dados insuficientes que pacientes submetidos a estresse contínuos durante toda a vida tenham um risco aumentado (MANNINEN, 2015).

Os mecanismos do estresse ainda são desconhecidos porém, os possíveis efeitos se relacionam a diminuição da secreção mucosa e conseqüentemente, um aumento da permeabilidade intestinal (SOULARUE *et al.*, 2018). Teste experimental mostrou que o estresse psicológico induz respostas pró-inflamatório na mucosa, fator que pode contribuir para o desenvolvimento de DII (MAWDSLEY *et al.*, 2006). Em um estudo prospectivo, indivíduos com níveis mais baixos de estresse tiveram um risco reduzido (BITTON *et al.*, 2008). São necessários mais ensaios clínicos controlados e randomizados para avaliar possíveis intervenções psicológicas na diminuição do estresse e redução das taxas de atividade da doença (NG *et al.*, 2017).

### **3.1.5 Fatores ambientais**

Considera-se que os fatores ambientais desempenham um papel importante na mediação do risco de DII. Salvo o tabagismo, nenhum outro fator ambiental único demonstrou evidência de ter uma função causal definida (LAMB *et al.*, 2019).

### 3.1.6 Tabagismo

O elo entre as o DII e tabagismo é estabelecido e reproduzido, e decreta a condução clínica, ainda que a ligação fisiopatológica entre o tabaco e a inflamação intestinal não tenha sido totalmente esclarecida (LAMB *et al.*, 2019).

A resposta imunológica, alterações dos níveis de citocinas, alterações na composição do muco, efeitos vasculares e pró-trombóticos, bem como alterações na permeabilidade intestinal, têm sido sugeridos com razões para explicar o efeito do tabagismo na DII. Porém, o que intriga em diversos estudos clínicos, é que o tabagismo tem efeito oposto em determinados tipo de DII. Enquanto na DC é responsável por uma piora no curso clínico, na RCU apresenta-se como tendo um efeito protetor. Isso representa diferenças fundamentais da patogênese da DC e da RCU (LAMB *et al.*, 2019).

O uso do tabaco revelou ser um fator de risco importante para o desenvolvimento de diversas doenças, mas contraditoriamente, a colite ulcerativa segue um curso mais benigno em fumantes que em não fumantes. Além disso, as taxas de surto e hospitalização, a necessidade de esteroides orais e mais importante, os índices de colectomia, são menores em fumantes que em não fumantes (BASTIDA e BELTRÁN, 2011).

Os primeiros indícios deste efeito protetor ocasionado pelo tabaco ocorreram inicialmente em 1982 por Harries e colaboradores, que determinou ser a RC uma doença de não fumantes (HARRIES, BAIRD e RHODES, 1982).

Posteriormente em um estudo com 230 pacientes, apenas 8% eram fumantes comparados com 44% de controles idênticos (SOMERVILLE *et al.*, 1984). Já em outra investigação realizada com famílias afetadas pela RC, 28% eram fumantes, enquanto 72% eram ex-fumantes ou não fumantes (LEE e LENNARD-JONES, 1996).

Em contrapartida, a porcentagem de fumantes em grupos de pacientes com DC é significativamente maior do que na população controle pareada por sexo e idade. As observações iniciais que o tabagismo estaria associado ao incremento da DC foram realizadas logo após as observações do controverso papel protetor do tabaco na RC (SOMERVILLE *et al.*, 1984). Um estudo coorte demonstrou que o tabagismo aumenta em significativamente o risco para as crises intestinais quando comparado com pacientes que nunca fumaram (PARKES; WHELAN; LINDSAY, 2014).

Desta maneira, pode-se dizer que o cigarro está associado com maiores complicações intestinais e redução da qualidade de vida na DC. Igualmente o tabagismo é uma importante

influência ambiental naqueles pacientes com predisposições genéticas para a doença (HO *et al.*, 2019).

Vale ressaltar que várias hipóteses plausíveis foram propostas para responder o motivo pelo qual o tabaco exacerba a DC e protege contra a RC, mas nenhuma foi comprovada. Essa dicotomia pode ser simplesmente o resultado de que fumar apresenta efeitos diferentes no intestino delgado e grosso (COLOMBEL, WATSON e NEURATH, 2008)

### 3.1.7 Dieta

Um dos fatores utilizados para justificar as variabilidades globais de DII observadas nas diferentes regiões estava baseada nos hábitos alimentares. Contudo, numerosos estudos não conseguiram chegar a um consenso quanto ao impacto da dieta na prevalência da DII.

Uma das justificativas para os estudos investigando a ingesta e as DII serem inconclusivos era a incapacidade dos pacientes em recordar as características de suas ingestas na infância e adolescência, uma vez que as DII poderiam ser o resultado de possíveis exposições deletérias durante a infância, da mudança dos hábitos alimentares ao longo de suas vidas, e as modificações da dieta durante os períodos com manifestações sintomáticas de DII (FORBES *et al.*, 2017; SOOD *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, as investigações coorte finalmente trouxeram luz ao possível papel da ingesta nas DII. Um destes estudos foi realizado na França com 67.581 participantes revelando que o consumo elevado de proteínas como a carne vermelha ou o peixe, bem como de derivados do leite, estavam associados com um número aumentado de DII (JANTCHOU *et al.*, 2013).

Complementando os achados anteriores, um estudo com 170.776 mulheres evidenciou que a ingesta elevada de fibras oriundas de frutas e vegetais, reduziam a incidência de DC, mas não para RC (ANANTHAKRISHNAN *et al.*, 2013). Subsequentemente, o mesmo grupo de pesquisa revelou que a ingesta de gorduras poli-insaturadas de cadeias longas reduziam o risco de RC, enquanto que a alimentação com gorduras trans aumentavam esta incidência para a DC (ANANTHAKRISHNAN *et al.*, 2014).

Sendo assim, conclui-se que a ocidentalização da dieta com elevado consumo de proteínas, gorduras e açúcares, com baixa ingesta de fibras oriundas de frutas e vegetais, são fatores de risco para as DII.

Um dos motivos para as modificações ocasionadas pela alimentação são baseadas nas alterações do microbioma intestinal, onde os ácidos graxos saturados modulam a flora

intestinal, com respostas inflamatórias desencadeando o desenvolvimento das doenças. Por isso, as gorduras trans frequentemente presente em fast-foods, associada com o consumo de grandes quantidades de açúcar e reduzida ingestão de fibras, foram relacionadas a uma maior frequência das DII (LIMDI, 2018).

Os papéis das fibras solúveis são diversos no trato digestório, pois é fonte nutricional para as bactérias que habitam o intestino grosso e, sob a influência de enzimas secretadas por estes microrganismos, são decompostas, não causando irritação mecânica nas paredes intestinais. Esta fração de fibra também aumenta o volume de matéria fecal excretado. Além disso, as fibras solúveis têm a capacidade de se ligar aos ácidos biliares, reduzindo a absorção de gordura e de compostos cancerígenos e íons tóxicos de metais pesados do intestino, impedindo assim sua absorção para sangue e linfa (LAVELLE e SOKOL, 2020).

Vale ressaltar que durante a exacerbação da DII, é recomendado limitar a ingestão de fibras. Esta advertência é devido ao fato que durante a manifestação da doença, as fibras insolúveis desempenham uma função mecânica no trato digestório, exercendo efeitos irritantes na parede intestinal (FORBES *et al.*, 2017).

Na população pediátrica com DII há evidências da diminuição do processo inflamatório com dietas que restringem o consumo de carboidrato (COHEN *et al.*, 2014; OBIH *et al.*, 2016) A restrição de laticínios, grãos e açúcar refinado em pacientes com moderada a elevada atividade inflamatória demonstraram benefícios aos pacientes (KAKODKAR *et al.*, 2015).

Na mesma ideia de evidenciar o papel deletério da ingesta alimentar um trabalho evidenciou que dietas ricas em ácidos graxos ômega 6 e carne vermelha estão entre os hábitos dietéticos prejudiciais, bem como, a baixa ingesta de frutas e verduras (LEVY *et al.*, 2019). Tendo isso em mente, conclui-se que a dieta é considerada um fator de risco no surgimento e desenvolvimento das DII.

### **3.1.8 Obesidade**

De 1980 a 2013, a proporção de adultos com excesso de peso aumentou 28% nos países desenvolvidos e perto de 60% nos países em desenvolvimento, fazendo com que a obesidade atingisse um status epidêmico nos EUA. Atualmente estima-se que 2,1 bilhões de adultos no mundo estejam acima do peso com o índice de massa corporal (IMC) maior que 25 kg/m<sup>2</sup>, dos quais 600 milhões são considerados obesos (IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>) (NG *et al.*, 2014; SINGH *et al.*, 2017).

Além disso, trabalhos estão demonstrando que a incidência anual estimada de DII varia de 10 a 30 casos por 100.000 pessoas nos países ocidentais. Através de estudos com análise de tendência temporal, foi sugerido que a incidência das DII está aumentando ao longo do tempo, especialmente em países recém-industrializados. E esta prevalência está sendo observadas em paralelo com o aumento da obesidade, sugerindo um possível vínculo ambiental compartilhado entre essas duas condições (SWANSON, HARPER e ZISMAN 2018; SINGH *et al.*, 2017).

Devido ao fato de que a obesidade é uma doença inflamatória crônica com liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, uma associação entre as DII e a obesidade foi investigada. Estudos têm revelado que a obesidade impacta negativamente no desenvolvimento e na terapia medicamentosa em pacientes com doenças autoimunes, sugerindo que a obesidade influencia negativamente o curso clínico da DII e pode aumentar o ônus da doença e do tratamento (SWANSON, HARPER e ZISMAN, 2018).

Pesquisas também demonstram uma relação positiva entre a obesidade e o risco de DII. Um estudo realizado no Reino Unido em 524 pacientes com DII evidenciou uma associação entre obesidade no diagnóstico de DC, mas esta relação não foi observada com RCU. Neste estudo também foi revelado que o aumento do IMC, aumenta paralelamente o risco para DC, relevando uma relação de "resposta à dose", em contrapartida, os baixos valores de IMC parecem estar associado à redução da CD, mas com um aumento do risco de RCU, levando os autores a sugerir que a obesidade pode estar associada a uma forma distinta com a DC (MERRICK *et al.*, 2018).

### **3.1.9 Medicação**

Os fatores ambientais parecem ter uma influência importante na expressão da DII. Estes fatores também revelam que as variabilidades geográficas ocasionam uma significativa na incidência de doenças, onde há a prevalência das doenças áreas urbanas, quando comparadas com as áreas rurais (KUENZIG, NGUYEN e BENCHIMOL, 2019; SONG *et al.*, 2019).

Como essas doenças ocorriam em jovens começou-se a suspeitar que os eventos desencadeados na infância pudessem modular as funções imunológicas e conseqüentemente, a patogênese das DII. E as infecções poderiam representar esses eventos (SONG *et al.*, 2019).

Foi postulado que as infecções seriam capazes de ocasionar uma DII através de

resposta cruzada contra as proteínas na mucosa intestinal. Bem como, que as infecções infantis determinavam exposições a antibióticos ou anti-inflamatórios não-esteroidais, que poderiam precipitar o surgimento da doença.

Desta forma, os primeiros dados que suportaram a ideia de que os antibióticos poderiam contribuir para a DC foram realizados por Wurzelmann, Lyles e Sandler (1994). Este trabalho demonstrou que o uso de antibióticos na infância eram considerado potencial fature de risco ambiental para a DII (HVIID, SVANSTRÖM e FRISCH, 2011).

Interessantemente, o uso de antibióticos não parece estar relacionado com a ocorrência de colite ulcerativa, e este achado suporta a ideia de que diferentes mecanismos patogênicos estejam envolvidos no desenvolvimento da DC e da RC (UNGARO *et al.*, 2014).

Medicamentos como anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), reposição hormonal pós-menopausa e contraceptivos também são fatores para o aumento no risco de DII, embora os mecanismos sejam pouco compreendidos (LAMB *et al.*, 2019).

## 4 ARTIGO CIENTÍFICO

Apresentação em formato de artigo científico seguindo a Instrução Normativa 02/PPGAS/2017 do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde.

### **OS FATORES DE RISCO RELACIONADOS ÀS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA**

#### **INTRODUÇÃO**

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são distúrbios multifatoriais complexos, caracterizados por inflamação crônica de todos os segmentos do sistema digestivo, com maior acometimento intestinal. Os dois tipos de doenças mais comuns são a doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) (MARION-LETELLIER *et al.*, 2019).

Os principais sintomas das DII no trato gastrointestinal são dor abdominal diária e aumento do número de evacuações, muitas vezes associado a presença de sangue e muco. Na DC, é comum a presença de fistulas perianais, enquanto as manifestações extra intestinais mais prevalentes são emagrecimento, anemia e artralgia (LAMB *et al.*, 2019).

No contexto atual de um sistema de saúde que sobrevive com dificuldades financeiras, as DII ajudam a impactar ainda mais essa realidade, pois são doenças crônicas que geram frequentes internamentos, consultas ambulatoriais e uso contínuo de medicamentos de alto custo, ressaltando que a maioria dos pacientes acometidos são jovens que muitas vezes estarão impossibilitados de uma rotina de trabalho convencional (MULTIPROP, 2019). Todos esses fatores devem ser considerados na busca do entendimento da fisiopatologia das DII.

Embora a etiologia ainda não esteja totalmente elucidada, estudos recentes sugerem que fatores genéticos, ambientais e de microbiota estejam envolvidos na patogênese da DII (LODDO e ROMANO, 2015). Possivelmente, pacientes geneticamente predispostos apresentam gatilhos ambientais que, associados a alguma alteração da microbiota, geram uma resposta inflamatória exacerbada na mucosa intestinal (MANNINEN, 2015).

As DIIs estão diretamente ligadas as sociedades industrializadas e principalmente, pelos hábitos gerados por essas. A prevalência de DII é maior nos países ocidentais como EUA e países nórdicos. Por outro lado, chama a atenção o aumento exponencial que essas doenças vêm apresentando em países recém-industrializados da Ásia, Oriente Médio, África e América do Sul (LODDO e ROMANO, 2015).

Os fatores ambientais possuem papel crucial no desenvolvimento da DII. A dieta é considerada um gatilho fundamental, pois o aumento de consumo de alimentos ultra processados está relacionado ao aumento dos casos apresentando relação com conservantes alimentares (LIMDI, 2018).

O uso de antibióticos, histórico de doenças infectocontagiosas e apendicectomia também são alguns fatores de risco que recentemente têm sido apresentados como possíveis gatilhos para o desenvolvimento das DII, porém muito ainda precisa ser elucidado sobre a inter-relação destes fatores com as características genéticas e epigenéticas (ASSIS *et al.*, 2014).

As doenças inflamatórias intestinais impactam significativamente a qualidade de vida de seus pacientes, levando muitos a comprometimento permanente das suas condições sociais. Sendo assim, o entendimento de possíveis fatores desencadeadores é de extrema importância para que seja possível minimizar seus efeitos, notando-se que muitos desses são igualmente desencadeadores de outras doenças crônicas.

Neste sentido, o objetivo desta pesquisa foi conhecer alguns dos fatores ambientais que relacionados ao surgimento das doenças inflamatórias intestinais e o impacto destas doenças nos diferentes domínios da vida dos pacientes e assim, facilitar o estabelecimento de metas para a redução de riscos dessas doenças na população.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de estudo de característica transversal e analítico, no qual foram investigados os fatores ambientais e sociais relacionados ao desenvolvimento das doenças inflamatórias intestinais e seus impactos na qualidade de vida dos pacientes acometidos pelas DII.

O estudo foi realizado em uma clínica particular da Serra Catarinense especializada em diagnóstico e tratamento de doenças do aparelho digestivo, localizada em Lages, município do estado de Santa Catarina, na região sul do Brasil.

Participaram desta pesquisa pacientes que já tinham o diagnóstico de alguma forma de DII, e que entre Setembro/2020 à Junho/2021, foram submetidos à consulta de rotina.

Os pacientes foram convidados a integrar o grupo de maneira voluntária e anônima e após receberem uma explicação clara sobre a investigação, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Número do Protocolo de aprovação no Comitê de Ética 35342020.9.0000.5368). Ressalta-se que as investigações foram realizadas em um segundo momento no qual os questionários de perfil sociodemográfico, fatores de risco e de qualidade

de vida IBDQ-32 foram aplicados.

Quanto à investigação sobre qualidade de vida, utilizou-se o score IBDQ-32, com um total de 32 questões abordando diferentes dimensões do indivíduo. As 32 perguntas são compostas por 10 perguntas envolvendo aspectos intestinais, 12 emocionais, 5 sistêmicos e 5 sociais. As opções de respostas se dão por múltipla escolha, com sete alternativas por pergunta. O escore 1 representa a pior qualidade de vida e em contrapartida o escore 7 representa a melhor qualidade de vida. Obtendo-se o a soma dos escores das 32 perguntas tem-se um padrão da qualidade de vida do indivíduo, sendo possível caracterizar as áreas com maior impacto negativo em sua vida. É importante salientar que as perguntas fazem referência aos sintomas nas últimas duas semanas que antecederam a aplicação do questionário, ou seja, as respostas representam a situação atual do indivíduo, e não representam períodos anteriores.

Os dados coletados dos questionários dos pacientes foram tabulados em uma planilha de Excel e posteriormente, foi realizada análise descritiva das características gerais da população estudada, mediante a apresentação das frequências e percentuais absolutos através do programa Sestatnet (<http://www.sestatnet.ufsc.br/>). Também se utilizou a média e desvio padrão, bem como, o teste não paramétrico U de Mann-Whitney, teste ANOVA de comparação múltipla e investigação de correlação. Para confecção dos gráficos foi utilizado o programa GraphPad Prisma 8.0.

## **RESULTADOS**

### **Aspectos Sociodemográficos**

Participaram da investigação 27 pacientes, sendo que 20 eram mulheres e eram 7 homens. Destes, 9 pacientes foram diagnosticados com DC (5 mulheres e 4 homens) e 18 pacientes com RCU (15 mulheres e 3 homens).

A média de idade dos pacientes foi de  $34,85 \pm 12,74$  anos, e quando questionados sobre a idade com que receberam o diagnóstico de doença intestinal, os pacientes com DC relataram média de idade de  $29,88 \pm 9,86$  anos e os com RCU a idade foi de  $37,33 \pm 13,59$ .

Ressalta-se que a idade do diagnóstico oscilou entre meses a anos. Na DC, o paciente mais jovem diagnosticado com a doença ainda não havia completado o primeiro ano de vida, já o paciente mais velho a receber o diagnóstico tinha 43 anos. Já no grupo RCU a variação da idade do diagnóstico também foi oscilante com idades entre 14 e 53 anos.

Os pacientes foram arguidos sobre os fatores ambientais que poderiam estar envolvidos no surgimento das DII, estes dados estão apresentados no Quadro 1 a seguir:

**Quadro 1 – Fatores ambientais descritos pelos pacientes com doenças crônicas intestinais**

|   | <b>Doença de Crohn</b><br>n ( % ) | <b>Retrocolite Ulcerativa</b><br>n ( % ) |
|---|-----------------------------------|--|
| <b>Tabaco</b>   |                                   |  |
| Já fumaram  | 4 (44,5%)                         | 5 (27,7%)                                |
| Nunca fumaram   | 5 (55,5%)                         | 12 (66,6%)                               |
| Ainda fumam   |                                   | 1 (5,5%)                                 |
| <b>Álcool</b>   |                                   |  |
| Não consomem  | 6 (66,6%)                         | 10 (55,5%)                               |
| Ingesta regular   | 3 (33,3%)                         | 8 (45,5%)                                |
| <b>Exercício físico</b>   |                                   |  |
| 1 x semana  | 1 (11,1%)                         | 1 (5,5%)                                 |
| 2 x semana  | 1 (11,1%)                         | 5 (27,7%)                                |
| 3 x ou mais na semana   | 2 (22,2%)                         | 3 (16,6%)                                |
| Não praticam  | 5 (55,5%)                         | 9 (50%)                                  |
| <b>Consumo de Carne Vermelha:</b>   |                                   |  |
| Mais que 3x na semana   | 3 (33,3%)                         | 7 (38,8%)                                |
| Consome 2-3x na semana  | 6 (66,6%)                         | 6 (33,3%)                                |
| Consumo 1x na semana  | 0                                 | 5 (27,7%)                                |
| <b>Consumo de alimentos com carne processada:</b>                         |                                   |  |
| Mais que 3x na semana   | 1 (11,1%)                         | 1 (5,5%)                                 |
| Consome 2-3x na semana  | 2 (22,2%)                         | 3 (16,6%)                                |
| Consumo 1x na semana  | 2 (22,2%)                         | 9 (50%)                                  |
| Nega consumo  | 4 (44,5%)                         | 5 (27,7%)                                |
| <b>Uso prolongado de antibióticos ou com frequência ao longo da vida?</b> |                                   |  |
| Sim   | 5 (55,5%)                         | 15 (83,3%)                               |
| Não   | 4 (44,5%)                         | 3 (16,6%)                                |
| <b>Índice de Massa Corporal</b>   |                                   |  |
| IMC < 18 kg/m <sup>2</sup>  | 0                                 | 0  |
| IMC 18 até 25 kg/m <sup>2</sup>   | 1 (11,1%)                         | 11 (61,1%)                               |
| IMC 25 – 29,9 kg/   | 5 (55,5%)                         | 4 (22,2%)                                |
| IMC 30 – 34,9   | 1 (11,1%)                         | 2 (11,1%)                                |
| IMC 35 – 39,9   | 2 (22,2%)                         | 1 (5,5%)                                 |
| <b>Histórico familiar:</b>  |                                   |  |
| Positiva  | 4 (44,5%)                         | 2 (11,1%)                                |
| Negativa  | 4 (44,5%)                         | 16 (88,9%)                               |
| Não soube informar  | 1 (11,1%)                         |  |
| <b>Estresse emocional próximo ao momento do diagnóstico:</b>              |                                   |  |
| Sim   | 4 (44,5%)                         | 8 (44,5%)                                |
| Não   | 5 (55,5%)                         | 10 (55,5%)                               |

Fonte: elaborado pelo Autor (2021).

Dos dados acima, dá-se ênfase ao sedentarismo entre os grupos, onde 55,5% dos pacientes com DC e 50% dos pacientes com RCU não praticam exercícios físicos. Também ressalta-se o uso prolongado de antibióticos durante a infância, onde 83,3% dos pacientes com RCU relevaram elevada utilização da medicação. Também para a RCU, observou-se o forte

impacto ambiental revelado pela ausência de histórico familiar em 88,9% dos pacientes. E o estresse emocional como separação conjugal ou dos pais, demissões, mudanças de cidade, morte de pessoas próximas demonstram resultados semelhantes entre as duas doenças, sendo que 55,5% negaram qualquer estresse emocional no momento do início dos sintomas e 44,5% disseram que tiveram algum estresse emocional e em seguida iniciaram com os sintomas.

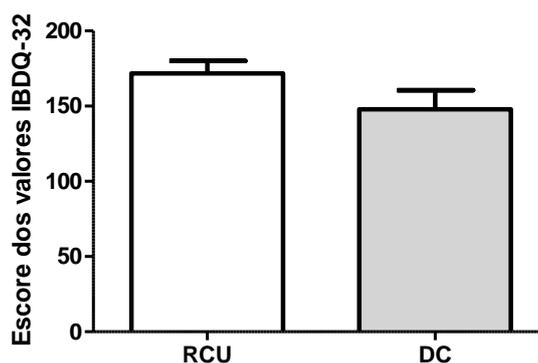
## AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

### ESCORE IBDQ – 32

De acordo com a classificação definida no questionário, escores de até 100 pontos representam baixa qualidade de vida; escore entre 101-150 pontos uma qualidade de vida regular; escore entre 151-199 representam qualidade de vida boa e >200: qualidade de vida excelente.

Os resultados desta pesquisa apontam que a média dos escores dos pacientes com RCU foi de 171,67 (min: 101; máx.: 214), já a pontuação média na DC foi de 147,89 (min: 80; máx.: 201) (Figura 2), não apresentando diferença significativa entre os grupos, com  $p > 0,05$ , mas mesmo sem a significância estatística, a amostra sugere valores considerados com baixa qualidade de vida para a DC e qualidade de vida regular para pacientes com RCU.

**Figura 2** – Escore total dos valores de IBDQ-32



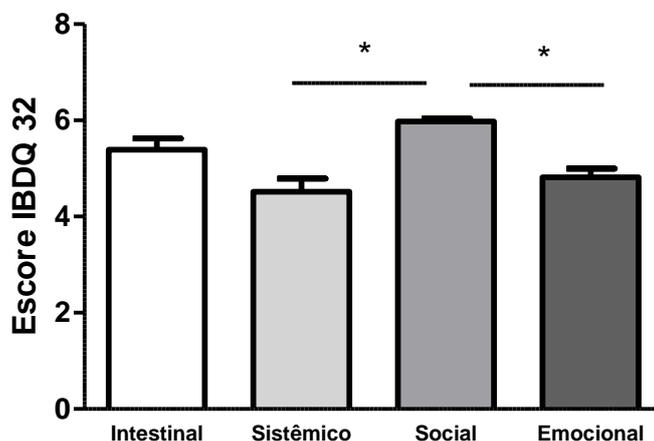
Fonte: elaborado pelo Autor (2021).

Foi realizado o teste não paramétrico de U Mann-Whitney onde não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p = 0,0895$ ).

Investigando-se as diferenças entre os distintos domínios afetados pelas DII sem diferenciação das doenças RCU e DC, observou-se na Figura 3 que os piores escores de

qualidade de vida foram observados nos aspectos sistêmicos e emocionais, sendo estes significativamente menores quando comparados com os domínios sociais.

**Figura 3** – Escore geral IBDQ-32 para as DII



Fonte: elaborado pelo Autor (2021).

Através do teste ANOVA seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn's observa-se valores significativamente reduzidos quando comparados com o domínio social,  $p < 0,05$ .

Quando foi analisada em cada domínio as perguntas que mais impactavam negativamente na qualidade de vida dos pacientes, observou-se que nos domínio intestinal inchaço e cólicas intestinais eram reclamações tanto de pacientes com RCU ( $4,28 \pm 2,44$ ) quanto com DC ( $4,33 \pm 1,58$ ).

No domínio sistêmico, a manutenção do peso corporal em pacientes com RCU ( $3,67 \pm 2,60$ ) e cansaço, fadiga e exaustão ( $3,67 \pm 1,41$ ) nos pacientes com DC foram as principais queixas.

Em se tratando do domínio social, evitar lugares que não tinham banheiro próximos ( $5,67 \pm 2,24$ ) e a diminuição da atividade sexual ( $4,67 \pm 2,24$ ) foram as perguntas com maiores impactos para os pacientes com RCU e DC respectivamente

Já na emocionalidade, sentimentos de frustração, impaciência e inquietude impactavam profundamente tanto os pacientes com nos pacientes com RCU e DC ( $4,00 \pm 1,50$  e  $2,89 \pm 0,78$ ).

**Tabela 1** – Perguntas do Questionário IBDQ-32 com suas médias e desvio padrão (SD).

|   | <b>RCU</b>  |      | <b>DC</b>   |      |
|---|-------------|------|-------------|------|
|   | Média       | SD   | Média       | SD   |
| <b>Intestinais</b>  |             |      |             |      |
| Com que frequência você tem evacuado nas duas últimas semanas?  | 6,17        | 1,29 | 5,44        | 2,40 |
| Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve diarreia?   | 5,56        | 1,62 | 5,11        | 2,52 |
| Com que frequência, nas últimas duas semanas, você teve cólicas na barriga?   | 5,00        | 2,03 | <b>4,33</b> | 1,58 |
| Com que frequência, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por dores na barriga?   | 5,17        | 2,07 | 5,00        | 2,00 |
| De uma maneira geral, nas últimas duas semanas, quanto problema você teve com a eliminação de grande quantidade de gases?   | 4,50        | 1,76 | 4,67        | 1,94 |
| Quanto tempo, nas últimas duas semanas, você sentiu inchaço na barriga?   | <b>4,28</b> | 2,44 | 4,44        | 2,24 |
| Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve problemas de sangramento retal com suas evacuações?   | 5,33        | 2,11 | 5,56        | 2,07 |
| Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por ter que ir ao banheiro evacuar e não conseguiu, apesar do esforço?                                      | 6,11        | 1,37 | 5,67        | 2,12 |
| Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por evacuar acidentalmente nas suas calças?   | 6,89        | 0,32 | 6,44        | 0,53 |
| Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu enjoado?   | 6,11        | 1,53 | 5,11        | 2,09 |
| <b>Sistêmicos</b>   |             |      |             |      |
| Com que frequência se sentiu cansado, fatigado e exausto, nas últimas duas semanas?   | 4,33        | 1,66 | <b>3,67</b> | 1,41 |
| Quanta disposição física você sentiu que tinha, nas últimas duas semanas?   | 4,44        | 1,42 | 4,00        | 1,66 |
| Com que frequência, nas últimas duas semanas, você sentiu mal estar?  | 5,11        | 2,32 | 4,44        | 2,01 |
| Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve problemas para ter uma boa noite de sono ou por acordar durante a noite?  | 4,33        | 2,06 | 5,00        | 1,58 |
| De uma maneira geral, nas duas últimas semanas, quanto problema você teve para manter o seu peso como você gostaria que fosse?  | <b>3,67</b> | 2,60 | 3,89        | 1,45 |
| <b>Sociais</b>  |             |      |             |      |
| Com que frequência, nas duas últimas semanas, você não foi capaz de ir à escola ou ao seu trabalho, por causa do seu problema intestinal?                               | 6,33        | 1,00 | 5,00        | 1,73 |
| Com que frequência, nas últimas duas semanas, você teve que atrasar ou cancelar um compromisso social por causa de seu problema intestinal?                             | 6,33        | 1,32 | 5,78        | 1,64 |
| Quanta dificuldade você teve para praticar esportes ou se divertir como você gostaria de ter feito, por causa dos seus problemas intestinais, nas duas últimas semanas? | 5,89        | 1,54 | 5,00        | 2,12 |
| Com que frequência, nas duas últimas semanas, você evitou ir a lugares que não tivessem banheiros (privada) bem próximos?   | <b>5,67</b> | 2,24 | 5,89        | 1,54 |
| Quanto diminuiu sua atividade sexual, nas duas últimas semanas, por causa do seu problema intestinal?   | 5,78        | 1,48 | <b>4,67</b> | 2,24 |
| <b>Emocionais</b>   |             |      |             |      |
| Com que frequência, nas últimas duas semanas, você se sentiu frustrado, impaciente ou inquieto?   | <b>4,00</b> | 1,50 | <b>2,89</b> | 0,78 |
| Com que frequência, nas últimas duas semanas, você se sentiu preocupado com a possibilidade de precisar de uma cirurgia, por causa do seu problema intestinal?          | 5,78        | 1,93 | 5,00        | 1,94 |
| Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve problemas por medo de não achar um banheiro?  | 5,78        | 1,73 | 5,67        | 1,58 |
| Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu deprimido e sem coragem?   | 5,17        | 1,58 | 4,78        | 1,86 |
| Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu preocupado ou ansioso?   | 4,56        | 2,20 | 3,00        | 1,66 |
| Quanto tempo, nas últimas duas semanas, você se sentiu tranquilo e relaxado?  | 4,67        | 1,68 | 3,89        | 1,69 |

Continua...

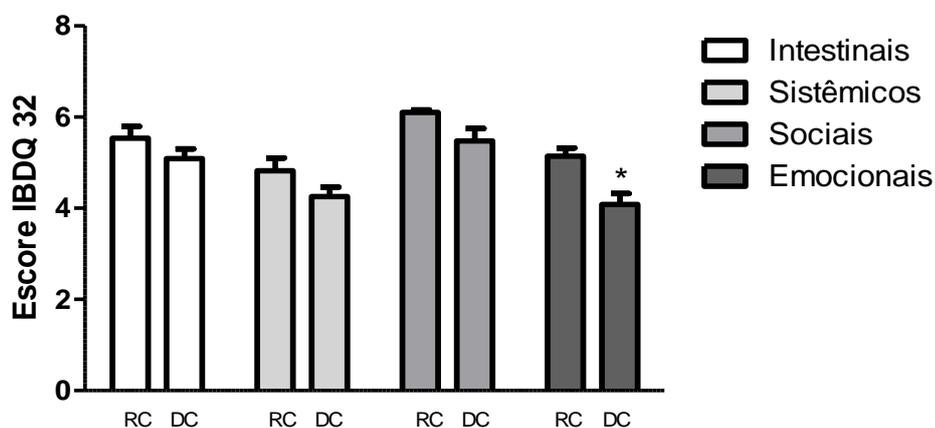
|  | <b>RCU</b> |      | <b>DC</b> |      |
|--|------------|------|-----------|------|
|  | Média      | SD   | Média     | SD   |
| Quanto do tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu vergonha por causa do seu problema intestinal?  | 5,89       | 1,75 | 3,78      | 2,59 |
| Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu vontade de chorar?                                 | 4,94       | 2,07 | 4,00      | 2,40 |
| Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu raiva por causa do seu problema intestinal?        | 5,06       | 2,31 | 4,11      | 2,20 |
| Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu irritado?                                       | 4,61       | 1,75 | 3,33      | 1,73 |
| Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu falta de compreensão por parte das outras pessoas? | 5,94       | 1,21 | 3,56      | 2,13 |
| Quanto satisfeito, feliz ou agradecido você se sentiu com sua vida pessoal, nas duas últimas semanas?  | 5,00       | 1,28 | 4,78      | 1,56 |

Fonte: elaborado pelo Autor (2021).

Em negrito na Tabela acima, são observados os valores que obtiveram os maiores impactos nas vidas dos pacientes revelados pelas menores médias.

Em contrapartida, quando se faz a diferenciação entre as duas doenças, observa-se que o domínio emocional é o que possui a maior significância estatística, possuindo o menor escore na DC ( $4,08 \pm 0,84$ ) comparado com a RCU ( $5,14 \pm 0,63$ ).

**Figura 4** – Investigação dos diferentes domínios nas RC e DC



Fonte: elaborado pelo Autor (2021).

Foi realizado o teste de ANOVA de duas vias seguidos do teste de Bonferroni onde no domínio emocional, observaram valores significativos entre RC e DC ( $P < 0,01$ ).

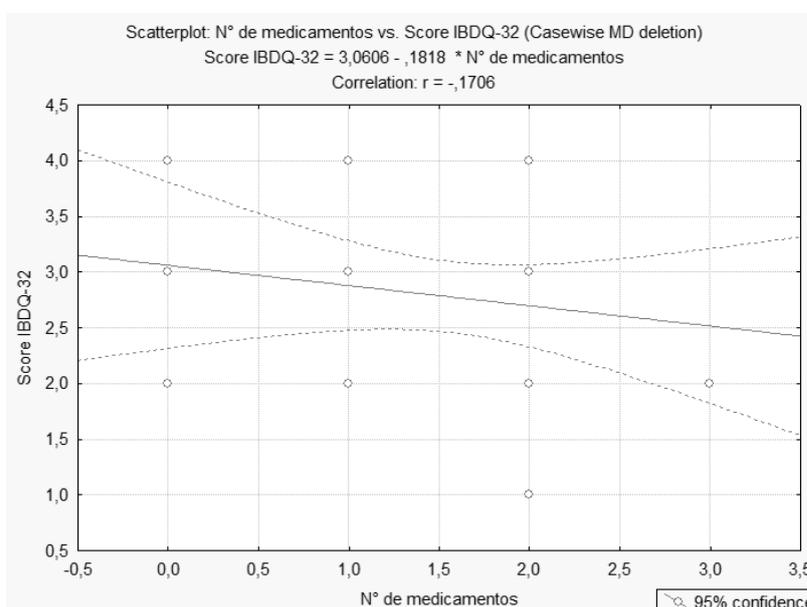
Os pacientes também foram questionados quanto a utilização e ao número de medicamentos que utilizavam para o tratamento das DII.

Observou-se que 3 pacientes (11,11%) não faziam utilização de nenhuma medicação,

7 pacientes (25,92%) de pelo menos um medicamento, 16 pacientes (59,25%) de 2 medicamentos e 1 paciente (3,7%) da combinação de três medicações. Sendo que destes. A mesalazina (n= 16 - 59,26%) e a azatioprina (n=12 - 44,44%) foram os mais utilizados.

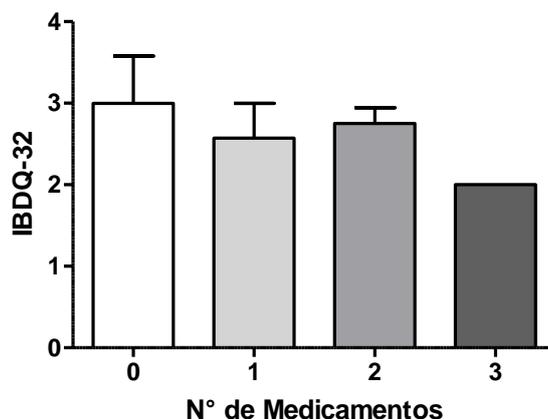
Ao ser realizada a correlação entre número de medicamentos utilizados (0, 1, 2 ou 3) e o escore de qualidade de vida onde nominou-se valores de IBDQ-32 <100 como 1, entre 101-150 como 2, 151-199 como 3 e > que 200 como 4, observou-se uma correlação negativa entre ambos de  $r = -0,1706$ , revelando que quanto maior a utilização de medicação pelos pacientes, menor a qualidade de vida dos mesmos (Figura 5).

**Figura 5** – Correlação entre utilização de medicação e a qualidade de vida



Fonte: elaborado pelo Autor (2021).

Ao ser avaliado a média e o desvio padrão destes dados, os resultados mostraram que pacientes sem medicação têm a média de valores no IBDQ-32 de  $3,0 \pm 0,57$ ; pacientes com uma medicação  $2,57 \pm 0,428$ ; pacientes fazendo uso de duas medicações tiveram valor médio de IBDQ-32 de  $2,75 \pm 0,19$  e com três medicações valor IBDQ-32 igual a 2. Como o n da amostra foi restrito, não foi possível realizar a análise estatística inferencial dos dados mas estes valores podem ser observados na Figura 6.

**Figura 6** – Número de medicamentos utilizados relacionados ao escore IBDQ-32

Fonte: elaborado pelo Autor (2021).

## DISCUSSÃO

Em serem divididas mundialmente de maneira diferente, observa-se uma maior incidência nas regiões do hemisfério norte, em comparação com outras regiões, onde são tidas como menos prevalentes. Entretanto, atualmente é possível observar uma elevação no quantitativo de casos, como, por exemplo, no Japão, Coreia do Sul, Cingapura, Norte da Índia e América Latina.

No Brasil a incidência das DII tem crescido de maneira importante ao longo dos anos. A DC em 1988 atingia 0,08 por 100.000 pessoas, e entre 2001-2005 a mesma era prevalente entre 3,5 para cada 100.000 pessoas. A RCU também teve sua incidência aumentada entre as DII, entre 1991 e 1995, a retocolite acometia 0,68 pessoas/100.000 e posteriormente 5,48 pessoas em 100.000 no ano de 2015 (KOTZE *et al.*, 2020).

Investigando-se a prevalência de RCU e DC, no trabalho de Gasparini (2018) realizado no Estado de São Paulo entre os anos de 2012 e 2015, foi evidenciado que os portadores de DC somavam 10.451 (46,16%), e os de RCU somavam 12.187 (53,83%) indivíduos. Nesta pesquisa realizada na Serra Catarinense, houve uma preponderância de pacientes diagnosticados com RCU quando comparados com DC.

Em um estudo realizado por Brito *et al.*, (2020), que objetivaram descrever o perfil epidemiológico das internações hospitalares de pacientes acometidos por DII no Brasil, em sua avaliação quanto ao sexo dos pacientes, foram observados que 24.929 casos (53,55%) de internações eram de pacientes do sexo feminino e 21.617 casos (46,44%) de internações do sexo masculino.

Para Brito, *et al.*, (2020), um dos principais motivos para a maior prevalência do sexo feminina dá-se pelo fato de que as mulheres procuram mais frequentemente os serviços de saúde, podendo ter haver na verdade subnotificação dos casos em homens, resultando em um diagnóstico tardio.

Em um estudo apresentado por NG *et al.*, (2017), demonstrou-se que em países recém-industrializados a prevalência das DIIs é baixa, mas em razão da incidência crescente identificada em diversos desses países, acredita-se que este número esteja crescendo. Os estudos de tendências temporais de países recém-industrializados na Ásia e na América do Sul foram esparsos, mas todos mostraram mudança percentual anual estável ou crescente. Por exemplo, no Brasil, observa-se uma mudança percentual anual para doença de Crohn de + 11 • 1% (IC 95% 4 • 8 a 17 • 8) e uma mudança percentual anual para colite ulcerosa de + 14 • 9% (10 • 4 a 19 • 6) de 1988 a 2012 de 1998 a 2008. Em contraste, um estudo nacional na Coreia do Sul mostrou incidência estável de 2006 a 2012.

No presente estudo, dos 27 pacientes, 20 eram mulheres e apenas 7 homens. Quanto ao diagnóstico da doença, 9 pacientes foram diagnosticados com DC (5 mulheres e 4 homens) e 18 pacientes com RCU (15 mulheres e 3 homens). Apesar do número de pacientes serem restritos quando comparados com investigações de grande porte, observa-se que neste trabalho, para a RCU que a prevalência das mulheres é cinco vezes maior que a dos homens.

Dall'Oglio *et al.*, (2020) observou que a colite ulcerosa foi a doença mais comum, apresentada por 47 pacientes (70,2%), enquanto 16 (23,8%) tinham doença de Crohn e quatro casos (6%) eram indeterminados.

Em contrapartida, outros trabalhos não apontam diferenciação entre sexo feminino e masculino no que se refere às taxas de doenças inflamatórias intestinais, com distribuição relativamente equalizada entre homens e mulheres, considerados múltiplos estudos (PONDER; LONG, 2013, M'KOMA, 2013).

Ademais, trabalhos relatam que 41,39% dos casos de DII são observados em pacientes da cor/raça branca, esta população é mais afetada por múltiplos fatores como hábitos alimentares e fatores genéticos. Nesta pesquisa, 66,6% dos pacientes com DC e 88,88% dos pacientes com RCU se autodenominam caucasianos (dados não mostrados), mas sabe-se majoritariamente, a população do Brasil é parda e que equivocadamente se denomina caucasiana.

No trabalho de Souza, Belasco e Aguilar-Nascimento (2008), a à cor da pele de 95 (43,2%) pacientes eram brancos, 106 (48,2%) pardos, 17 (7,7%) negros e 2 (0,9%) amarelos.

Quanto a investigação sobre a idade que os pacientes receberam o diagnóstico de

doença intestinal, para a DC a média de idade foi de 29,88  $\pm$ 9,86 anos e para RCU 37,33  $\pm$ 13,59 anos. A idade do diagnóstico variou no grupo DC de 0 a 43 anos, demonstrando que o participante mais jovem a receber o diagnóstico ainda não havia completado o primeiro ano de vida. Já no grupo RCU a variação da idade do diagnóstico se situou entre 14 a 53 anos.

Ainda no estudo de Brito *et al.*, (2020), em relação a análise da faixa etária, os autores observaram uma maior incidência de casos de internação de pacientes de 30 a 39 anos. Sob este aspecto, o menor número de casos está contido na faixa etária inferior a 1 ano (956 casos, ou 2,05%).

Conforme a idade evolui, nos grupos de 1-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos e 15-19 anos, notaram um leve aumento, posteriormente na faixa etária de 20-29 com um aumento considerável, sendo que o pico ocorre entre 30-39 anos. Dando seguimento para o que foi analisado, é possível observar uma diminuição, ainda que não muito expressiva em relação aos 40-49 anos, se comparados ao grupo anterior, e, a partir daí continua-se reduzindo, de forma que, após os 80 anos, têm-se 1.638 casos (3,51%).

Lima *et al.*, (2013) relata que é raro acontecerem DII na população pediátrica, mas que quando ocorre, é frequente encontrar um diagnóstico tardio, isso porque, na maioria das vezes confundem-se as DII com outras doenças. Nesse sentido, as DII cursam com um forte impacto negativo no crescimento e desenvolvimento dessas crianças, com elevada morbidade.

Consolidam-se os resultados com a literatura, que evidencia o fato de as DIIs afetarem principalmente os jovens, onde é possível destacar prevalência na incidência da DC entre a segunda e terceira décadas de vida; na RCU, a maior taxa ocorre entre a terceira e quarta décadas, podendo continuar elevada até a sétima década, especialmente no sexo masculino (BERNSTEIN *et al.*, 2010).

No estudo realizado por Souza, Belasco e Aguilar-Nascimento (2008) que objetivou descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) no estado de Mato Grosso, dos 220 pacientes e quanto ao tabagismo 136 (61,8%) não fumavam e 84 (38,2%) fumaram ou fumam.

Parkes, Whelan e Lindsay (2014) realizaram uma pesquisa para verificar se fumar confere alguma proteção contra o desenvolvimento de RCU e, naqueles com doença já diagnosticada, levando a doença mais branda em paciente tabagista.

No estudo de Harries, Baird e Rhodes (1982), a evidência de um efeito protetor de tabagismo em pacientes com RCU está bem estabelecida. Em um questionário de 230 pacientes com RCU, 192 com DC e 230 controles comparados por idade e sexo, descobriram que 42% dos pacientes com DC, 44% do grupo controle fumavam e apenas 8% dos pacientes

com RCU eram fumantes ( $P < 0,001$ ).

No estudo de Lakatos *et al.*, (2013) a maioria de pacientes com colite ulcerativa eram fumantes em comparação aos pacientes com DC ou controles (44% vs. 27% vs. 20%  $P < 0,001$ ) e a maioria (87%) dos pacientes com RCU pararam de fumar antes de iniciar com os sintomas gastrointestinais. Um estudo de coorte recente da Hungria examinou 1.420 pacientes com doença inflamatória intestinal incluindo 914 pacientes com RCU e 506 com DC, encontraram prevalência de tabagismo de 14,9% e 47,0% respectivamente em comparação com uma prevalência de 36% no geral da população adulta.

Na pesquisa realizada, os pacientes foram questionados acerca dos fatores ambientais associados ao surgimento das doenças intestinais. Para a DC 44,44% afirmaram que já haviam fumado e 55,56% afirmaram que nunca haviam fumado, sendo que no momento da investigação, nenhum paciente mantinha o hábito do tabagismo. Já na RCU 27,78% já fumaram e 66,67% nunca fumaram. Neste grupo houve um participante (5,55%) que se declarou tabagista ativo, sendo assim, observa-se que dos vinte e sete participantes da pesquisa, apenas um se mantinha tabagista.

Domenech *et al* (2011) realizaram um estudo de coorte de dez anos de 556 pacientes com RCU, constatando que nesses pacientes com doença limitada na entrada na coorte a progressão para pancolite foi reduzida em fumantes vs. não fumantes populações (14% vs. 26% respectivamente;  $p = 0,04$ ). Em contraste, fumar não afetou a resposta a tiopurina ou progressão da doença nos 60 pacientes com RCU dependente de esteroides, incluída em um estudo espanhol recente.

De acordo com os efeitos prejudiciais do tabagismo sobre o desenvolvimento, progressão e intervenção cirúrgica, a cessação do tabagismo parece ser benéfica para pacientes com DC. Um estudo investigou 474 pacientes com DC que fumaram mais de dois cigarros por dia e os incentivou à cessação na forma de aconselhamento e terapia de reposição de nicotina, destes 59 pacientes (12%) que se abstiveram de fumar por pelo menos um ano já demonstraram efeito benéfico em relação a progressão da doença assim como aqueles não tabagista (COSNES *et al.*, 2001).

Mas um dos dados que chama a atenção nesta investigação é a relação das DII e a exposição a antibióticos. Uma pesquisa britânica realizada por Troelsen e Jick (2020) investigou a associação entre DII e uso prévio de antibióticos, demonstrando que em 461 casos de RCU e 683 de doença de Crohn o uso anterior de metronidazol e quinolonas foi associado a um risco ligeiramente aumentado de DC.

Em outra pesquisa, também britânica, de coorte, com acompanhamento de crianças

maiores de 2 anos até os 19 anos, com um total de 464 casos de doenças inflamatórias intestinais, concluiu-se que quanto mais jovem se tem exposição continuada a antibióticos, maior a chance de desenvolver DII (CHEN, ZHONG, WEN, *et al.*, 2017).

O presente estudo, por sua vez, foi possível demonstrar forte correlação com uso de antibiótico durante a infância e desenvolvimento de DII, no qual 83,3% dos pacientes revelaram frequente utilização.

Na revisão apresentada por Chen, Zhong, Wen, *et al.* (2017) os autores buscaram avaliar os escores de qualidade de vida em pacientes com DII, e por conseguinte avaliar o melhor método para utilizar os instrumentos de qualidade de vida específicos para DII, auxiliando os médicos e pesquisadores a escolher os instrumentos apropriados para DII. Baseado nas características, propriedades de medição e aplicações dos instrumentos, o IBDQ-32 foi o mais amplamente usado e teve a evidência mais forte de ser confiável, válido e responsivo para pacientes adultos com DII.

Apesar do escore IBDQ – 32 já ser padronizado e com boa validação para a avaliação dos pacientes com DII, até o momento, existem poucos estudos de validação deste questionário. O estudo realizado por Zavala-Solares, Salazar-Salas e Yamamoto-Furusho (2021) foi a primeira validação para a América Latina e este estudo foi focado na validade e confiabilidade do IBDQ-32 e a correlação com cada domínio do IBDQ-32. Concluiu-se que o domínio sistêmico teve uma correlação fraca com o domínio emocional/fadiga, mas uma forte correlação com do domínio saúde mental.

Zavala-Solares, Salazar-Salas e Yamamoto-Furusho (2021) afirmam que em uma validação chinesa do IBDQ-32, encontrou-se uma forte correlação entre o domínio sistêmico na doença de Crohn ( $p < 0,001$ ) como a maior correlação obtida e menor para o domínio do intestino ( $p < 0,001$ ).

No estudo acima, o domínio emocional é o que possui a maior significância estatística, principalmente na doença de Crohn. O aspecto social foi o que obteve a melhor média de escore em ambas as doenças, demonstrando que os pacientes mantêm suas atividades sociais regularmente, inclusive em relação a atividade sexual.

Outra informação com poucas evidências até o momento é a relação entre o número de medicações em uso e o resultado do escore do escore IBDQ-32. Neste trabalho, encontrou-se uma relação direta de quanto mais medicações em uso maior o escore, o que pode nos remeter ao fato de que um melhor seguimento desses pacientes levará a um ajuste adequado das medicações a serem utilizadas e conseqüentemente, melhor qualidade de vida.

## CONCLUSÃO

As informações coletadas neste estudo se assemelham com a maioria dos dados encontrados na literatura brasileira em relação a dados sociodemográficos dos pacientes acometidos com DII, sendo que a maioria dos pacientes do sexo feminino teve o seu diagnóstico na segunda década de vida para doença de Crohn e na terceira década para RCU.

No que se refere à compreensão dos fatores relacionados a fisiopatologia, um teve resultado considerável, presente na maioria dos pacientes, que é o aumento de consumo de antibióticos durante a infância, dado esse diretamente relacionado à maior disponibilidade desses medicamentos para a população geral nas últimas décadas e intimamente associado à melhora de índices de desenvolvimento humano (IDH).

Em relação a avaliação da qualidade de vida através do questionário IBDQ-32, o domínio emocional se apresentou com maior efeito nesses pacientes principalmente no que tange aos sentimentos de frustração, impaciência e inquietude. Em oposição, o domínio que se apresentou com menor impacto foi o social, refletido pela manutenção das atividades sociais.

Finalmente, observou-se que quanto maior o número de medicamentos utilizados, pior a qualidade de vida, refletindo a importância do seguimento adequado que objetive a otimização da terapêutica necessária aos pacientes acometidos pelas diferentes formas de DII.

## REFERÊNCIAS

HARRIES, A. D.; BAIRD, A.; RHODES, J. Non-Smoking: A Feature of Ulcerative Colitis. **British Medical Journal** (Clinical research ed.), v. 284, n. 6317, p. 706, 1982.

LAMB, C. A.; et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 68, p. s1–s106, 2019.

LODDO, I.; ROMANO, C. Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis. **Frontiers in Immunology**, v. 6, n. NOV, p. 6–11, 2015.

MANNINEN, P. I. A. Inflammatory Bowel Diseases An epidemiological survey with twenty-year follow-up. [s.l: s.n.]. 2015.

MARION-LETELLIER, R.; et al. Inflammatory Bowel Diseases and Food Additives: To Add Fuel on the Flames! **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1111, 2019.

NG, S. C.; et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, 2017.

PARKES, G. C.; WHELAN, K.; LINDSAY, J. O. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 8, p. 717–725, 2014.

QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 259–264, 2019.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação do perfil sociodemográfico dos pacientes com DII é importante ferramenta de auxílio na construção de medidas de saúde pública de apoio adequado. Nesse ínterim, o presente estudo não apenas forneceu com igualmente ajudou a fortalecer esses dados.

O conhecimento de fatores de exposição ambientais desses pacientes é fundamental para a correlação com a fisiopatologia das DII, destacando-se neste estudo a identificação da relação direta com uso de antibióticos, medicamento que hoje tem seu uso banalizado principalmente na infância, fazendo nos repensar seu uso racional no contexto da assistência de saúde de qualidade.

Sobre a qualidade de vida, a consideração de que quanto maior o número de medicamento pior a qualidade de vida, faz nos refletir quanto a importância de do seguimento adequado e voltado às necessidades individuais de cada paciente que, apesar de muitas vezes ter sua autoestima comprometida, não demonstra comprometimento de suas atividades sociais.

Este trabalho apresentou muitas considerações importantes que poderão ser utilizadas futuramente em benefícios desses pacientes, apesar de muitos de seus dados terem sido limitados pelo momento pandêmico em que vivemos.



## REFERÊNCIAS GERAIS

- ALATAB, S.; *et al.* The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 17–30, 2020.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N.; *et al.* A Prospective Study of Long-term Intake of Dietary Fiber and Risk of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. **Gastroenterology**, v. 145, n. 5, p. 970–977, 2013.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N.; *et al.* Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn’s disease. **Gut**, v. 63, n. 5, p. 776–784, 2014.
- CHELUVAPPA, R. Identification of New Potential Therapies for Colitis Amelioration Using an Appendicitis-Appendectomy Model. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 25, n. 3, p. 436–444, 2019.
- CLEYNEN, I.; *et al.* Inflammatory Bowel Disease (IBD)—A Textbook Case for Multi-Centric Banking of Human Biological Materials. **Frontiers in Medicine**, v. 6, n. October, p. 1–8, 2019.
- COHEN, S. A.; *et al.* Clinical and mucosal improvement with specific carbohydrate diet in pediatric crohn disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 59, n. 4, p. 516–521, 2014.
- COLOMBEL, J. F.; WATSON, A. J. M.; NEURATH, M. F. The 10 remaining mysteries of inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 57, n. 4, p. 429–433, 2008.
- DASSO, J. F.; HOWELL, M. D. Neonatal appendectomy impairs mucosal immunity in rabbits. **Cellular Immunology**, v. 181, n. 3, p. 29–37, 1997.
- DELMONDES, L. M.; *et al.* Clinical and Sociodemographic Aspects of Inflammatory Bowel Disease Patients. **Gastroenterology Research**, v. 8, n. 3–4, p. 207–215, 2015.
- EK, W. E.; D’AMATO, M.; HALFVARSON, J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. **Annals of Gastroenterology**, v. 27, n. 4, p. 294–303, 2014.
- FICHERA, A.; KRANE, M. K. Crohn’s disease: Basic principles. **Crohn’s Disease: Basic Principles**, p. 1–298, 2015.
- FORBES, A.; *et al.* ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 2, p. 321–347, 2017.
- GAJENDRAN, M.; *et al.* A comprehensive review and update on ulcerative colitis. **Disease-a-Month**, n. xxxx, 2019.
- HARRIES, A. D.; BAIRD, A.; RHODES, J. Non-Smoking: A Feature of Ulcerative Colitis. **British Medical Journal (Clinical research ed.)**, v. 284, n. 6317, p. 706, 1982.
- HARRIS, K. G.; CHANG, E. B. The intestinal microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: new insights into complex disease. **Clinical Science**, v. 132, n. 18, p. 2013–

2028, 2018.

HO, S. M.; et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 25, n. Supplement\_2, p. S13–S23, 2019.

HVIID, A.; SVANSTRÖM, H.; FRISCH, M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. **Gut**, v. 60, n. 1, p. 49–54, 2011.

JANTCHOU, P.; et al. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 145, n. 5, p. 970–977, 2013.

KAPLAN, G. G. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 12, p. 720–727, 2015.

KHOR, B.; GARDET, A.; XAVIER, R. J. Genetics and pathogenesis of IBD. **Nature**, v. 474, n. 7351, p. 307–317, 2011.

KIM, E. R.; CHANG, D. K. **Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis** *World Journal of Gastroenterology*, 2014.

LAMB, C. A.; *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 68, p. s1–s106, 2019.

LAVELLE, A.; SOKOL, H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, 2020.

LEE, J. C. W.; LENNARD-JONES, J. E. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. **Gastroenterology**, v. 111, n. 3, p. 587–596, 1996.

LICHTENSTEIN, G. R.; *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. **American Journal of Gastroenterology**, v. 113, n. 4, p. 481–517, 2018.

LIMA MARTINS, A.; VOLPATO, R. A.; ZAGO-GOMES, M. DA P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. **BMC Gastroenterology**, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018.

LODDO, I.; ROMANO, C. Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis. **Frontiers in Immunology**, v. 6, n. NOV, p. 6–11, 2015.

MANNINEN, P. I. A. **Inflammatory Bowel Diseases An epidemiological survey with twenty-year follow-up.** [s.l: s.n.]. 2015.

MARION-LETELLIER, R.; *et al.* Inflammatory Bowel Diseases and Food Additives: To Add Fuel on the Flames! **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1111, 2019.

MERRICK, V. M.; *et al.* Real-life Anti-tumor Necrosis Factor Experience in More Than 500 Patients: High Co-immunosuppression Rates But Low Rates of Quantifying Treatment Response. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 66, n. 2, p. 274–280, 2018.

- MOTA, E. S.; *et al.* Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 27, n. 4, p. 349–363, 2007.
- MULDER, D. J.; *et al.* A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 5, p. 341–348, 2014.
- NG, S. C.; *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, 2017.
- NISHIDA, A.; *et al.* Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Clinical Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 1, 2018.
- OBIH, C.; *et al.* Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. **Nutrition**, v. 32, n. 4, p. 418–425, 2016.
- PARKES, G. C.; WHELAN, K.; LINDSAY, J. O. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 8, p. 717–725, 2014.
- PIOVANI, D.; *et al.* Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. **Gastroenterology**, v. 157, n. 3, p. 647- 659.e4, 2019.
- QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 259–264, 2019.
- RADFORD-SMITH, G. L.; *et al.* Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. **Gut**, v. 51, n. 6, p. 808–813, 2002.
- SAJADINEJAD, M. S.; *et al.* Psychological issues in inflammatory bowel disease: An overview. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2012, p. 1–11, 2012.
- SISCHO, L.; BRODER, H. L. CRITICAL REVIEWS IN ORAL BIOLOGY & MEDICINE. **J Dent Res**, v. 90, n. 11, p. 1264–1270, 2011.
- SOMERVILLE, K. W.; *et al.* Smoking and Crohn's disease. **British Medical Journal**, v. 289, n. 6450, p. 954–956, 1984.
- SOOD, A.; *et al.* Diet and inflammatory bowel disease: The Asian Working Group guidelines. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 38, n. 3, p. 220–246, 2019.
- SOULARUE, E.; *et al.* Enterocolitis due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review. **Gut**, v. 67, n. 11, p. 2056–2067, 2018.
- UNGARO, R.; *et al.* Antibiotics associated with increased risk of New-Onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 109, n. 11, p. 1728–1738, 2014.

WHO. **WHO | WHOQOL: Measuring Quality of Life** Health statistics and information systems (WHO), 2020.

WURZELMANN, J. I.; LYLES, C. M.; SANDLER, R. S. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 39, n. 3, p. 555–560, 1994.

ZHAO, M.; BURISCH, J. Impact of Genes and the Environment on the Pathogenesis and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. **Digestive Diseases and Sciences**, n. 0123456789, 2019.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Você está sendo convidado a participar em uma pesquisa. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão em participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir. Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você. Se você concordar em participar, basta preencher os seus dados e assinar a declaração concordando com a pesquisa. Se você tiver alguma dúvida pode esclarecê-la com o responsável pela pesquisa. Obrigado(a) pela atenção, compreensão e apoio.

Eu, \_\_\_\_\_,  
residente e domiciliado \_\_\_\_\_  
portador da Carteira de Identidade, RG \_\_\_\_\_,  
nascido(a) em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_, concordo de livre e espontânea vontade *em participar como voluntário* da pesquisa: **INVESTIGAÇÃO DOS FATORES DE RISCO MODIFICÁVEIS E NÃO MODIFICÁVEIS NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Eu, \_\_\_\_\_, portador(a) do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas

#### **Estou ciente que:**

1. O estudo se propõe a investigar entre os pacientes com doenças inflamatórias intestinais os fatores de risco modificáveis e não modificáveis, bem como a prevalência dessas doenças na região do Planalto Catarinense.
2. Este estudo é importante pois existem evidências convincentes de que estilo de vida associado com fatores de risco tais como obesidade abdominal e global, sedentarismo, fatores nutricionais e tabagismo aumentam o risco do desenvolvimento de desenvolver a doença, no entanto existe uma redução na prevalência da doença em pacientes com a prática de esportes e a dieta rica em fibras, desta maneira, pretendemos investigar o impacto dos fatores ambientais no surgimento dessas enfermidades.
3. Para conseguir os resultados desejados, durante as consultas, aqueles pacientes que livremente queiram participar da investigação serão questionados a respeito do estilo de vida (hábitos alimentares, sedentarismo, comportamentos de risco como o uso de tabaco, comportamento sexual), bem como será realizada medidas antropométricas como peso e altura. Ressaltamos se você assinar este termo, coletaremos do seu

prontuário informações sobre parâmetros bioquímicos, hematológicos e endoscópicos.

4. Dos benefícios indiretos, o estudo pretende elucidar o papel do ambiente frente ao surgimento das doenças inflamatórias intestinais, podendo servir de norte para estudos futuros, beneficiando outros pacientes a respeito desta relação tão danosa.
5. A pesquisa é importante de ser realizada pois aumentará o grau de conhecimento à respeito das dos fatores de risco oriundos do ambiente, também chamados de fatores modificáveis e sua relação sobre os fatores não modificáveis.
6. Destaca-se que os pesquisadores conhecem e respeitam as diretrizes éticas da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), por este motivo os participantes terão garantia a respeito da observância do direito à autonomia, não maleficência, beneficência e justiça.
7. Declara-se que a participação do paciente na pesquisa será encerrada quando as informações desejadas forem obtidas ou quando o mesmo desejar não mais participar do estudo. Como não há riscos previsíveis, a pesquisa será encerrada quando os objetivos e os dados do estudo forem alcançados. Ressalta-se que será enviada uma declaração de comunicação ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da suspensão ou do encerramento da investigação, e que após o consentimento do mesmo, a mesma dar-se-á por encerrada. Esta decisão segue a Resolução 466/2012, que estabelece que toda pesquisa só pode ser finalizada com o consentimento do Comitê de Ética

Sendo assim:

8. Se no transcorrer da pesquisa, eu tiver alguma dúvida ou por qualquer motivo necessitar posso procurar a pesquisador VANESSA VALGAS DOS SANTOS, professora da UNIPLAC no telefone (49) 999906898
9. Tenho a liberdade de não participar ou interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação. A desistência não causará nenhum prejuízo a minha saúde ou bem estar físico, nem interferirá no meu tratamento médico.
10. As informações obtidas neste estudo serão mantidas em sigilo e; em caso de divulgação em publicações científicas, os meus dados pessoais não serão mencionados.
11. Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados ao final desta pesquisa, a mesma estará disponível na Biblioteca da UNIPLAC. Além disso, estudos da microbiota intestinal serão devolvidos aos pacientes.

DECLARO, outrossim, que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto voluntariamente em participar desta pesquisa e assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.

Lages, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

(Nome do paciente e assinatura)

Responsável pelo projeto: Dra. Vanessa Valgas dos Santos

Endereço: Rua Av. Castelo Branco, nº170, Bairro Universitário - Lages - SC - Brasil

Setor: Curso de Mestrado em Ambiente e Saúde, Bl. 1 – sala 1226

Telefone para contato: (49) 999906898

E-mail:

vanessavalgas@uniplaclages.edu.br

## Anexo 2 – Questionário Perfil Socio-Demográfico

|  |   |
|--|---|
| Sexo   | <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino  |
| Idade  |   |
| Situação conjugal                                    | <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Víuvo <input type="checkbox"/> Separado  |
| Raça   | <input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Pardo <input type="checkbox"/> Preto   |
| Escolaridade   | <input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Fundamental I <input type="checkbox"/> Fundamental II<br><input type="checkbox"/> Ensino médio <input type="checkbox"/> Ensino superior  |
| Renda (salário mínimo em reais)                      | <input type="checkbox"/> 1-2 salários <input type="checkbox"/> 2-3 salários <input type="checkbox"/> 3-4 salários <input type="checkbox"/> mais de 5  |
| Profissão  | Exposição a produtos químicos?  |
| Tabagismo  | <input type="checkbox"/> Nunca fumou <input type="checkbox"/> Já fumou <input type="checkbox"/> Ainda fuma<br><input type="checkbox"/> Fumava no momento do diagnóstico   |
| Consumo de álcool                                    | <input type="checkbox"/> Nunca bebeu <input type="checkbox"/> 1x na semana <input type="checkbox"/> 2-3x semana <input type="checkbox"/> mais de 3x   |
| Comportamento sexual                                 | <input type="checkbox"/> Mantém comportamento sexual de risco <input type="checkbox"/> Esporadicamente tem comportamento de risco <input type="checkbox"/> Nunca manteve comportamento sexual de risco  |
| Exercício Físico                                     | <input type="checkbox"/> Não faz <input type="checkbox"/> Sim<br>Se sim, número de vezes e tempo de atividade?  |
| CoMorbidades   | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Quais?  |
| IMC<br>Peso<br>Altura                                | <input type="checkbox"/> < 20 kg/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> 25-30 kg/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> 30-35 kg/m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> > 35 kg/m <sup>2</sup><br>Se obeso, quanto tempo acha que tem excesso de peso? |
| Estresse emocional no momento do diagnóstico         | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Separação, morte, demissão...  |
| Consumo de carne vermelha                            | <input type="checkbox"/> 1 vez/semana <input type="checkbox"/> 2-3 vezes/semana <input type="checkbox"/> mais que 3 vezes semana.   |
| Consumo de alimentos processados                     | <input type="checkbox"/> 1 vez/dia <input type="checkbox"/> 2-3 vezes/dia <input type="checkbox"/> mais que 3 vezes dia<br>Exemplos: embutidos, enlatados....   |
| Uso de medicações durante a infância e adolescência. | Quais e com que frequência?   |
| Realização prévias de cirurgias.                     | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Apendicectomia <input type="checkbox"/> Outras. Quais?  |
| História familiar de doença inflamatória intestinal. | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não   |



**Anexo 3 – Versão em Português do IBDQ 1-**

Com que frequência você tem evacuado nas duas últimas semanas? Por favor, indique com que frequência tem evacuado nas últimas duas semanas, escolhendo uma das seguintes opções:

1. Mais frequente do que nunca
2. Extremamente frequente
3. Muito frequente
4. Moderado aumento na frequência
5. Pouco aumento
6. Pequeno aumento
7. Normal, sem aumento na frequência das evacuações

2- Com que frequência se sentiu cansado, fatigado e exausto, nas últimas duas semanas?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

3- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você se sentiu frustrado, impaciente ou inquieto?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

4- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você não foi capaz de ir à escola ou ao seu trabalho, por causa do seu problema intestinal?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

5- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve diarreia?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

6- Quanta disposição física você sentiu que tinha, nas últimas duas semanas?

1. Absolutamente sem energia
2. Muito pouca energia
3. Pouca energia
4. Alguma energia
5. Uma moderada quantidade de energia
6. Bastante energia
7. Cheio de energia

7- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você se sentiu preocupado com a possibilidade de precisar de uma cirurgia, por causa do seu problema intestinal?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes

5. Bem poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

8- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você teve que atrasar ou cancelar um compromisso social por causa de seu problema intestinal?

1. Sempre

2. Quase sempre

3. Muitas vezes

4. Poucas vezes

5. Bem poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

9- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você teve cólicas na barriga?

1. Sempre

2. Quase sempre

3. Muitas vezes

4. Poucas vezes

5. Bem poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

10- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você sentiu mal estar?

1. Sempre

2. Quase sempre

3. Muitas vezes

4. Poucas vezes

5. Bem poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

11- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve problemas por medo de não achar um banheiro?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

12- Quanta dificuldade você teve para praticar esportes ou se divertir como você gostaria de ter feito, por causa dos seus problemas intestinais, nas duas últimas semanas?

1. Grande dificuldade, sendo impossível fazer estas atividades
2. Grande dificuldade 3.  
Moderada dificuldade
4. Alguma dificuldade
5. Pouca dificuldade
6. Raramente alguma dificuldade
7. Nenhuma dificuldade

13- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por dores na barriga?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

14- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve problemas para ter uma boa noite de sono ou por acordar durante a noite?

1. Sempre
2. Quase sempre

3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

15- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu deprimido e sem coragem?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

16- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você evitou ir a lugares que não tivessem banheiros (privada) bem próximos?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

17- De uma maneira geral, nas últimas duas semanas, quanto problema você teve com a eliminação de grande quantidade de gases?

1. O principal problema
2. Um grande problema
3. Um importante problema
4. Algum problema
5. Pouco problema
6. Raramente foi um problema
7. Nenhum problema

18- De uma maneira geral, nas duas últimas semanas, quanto problema você teve para manter o seu peso como você gostaria que fosse?

1. O principal problema
2. Um grande problema
3. Um importante problema
4. Algum problema
5. Pouco problema
6. Raramente foi um problema
7. Nenhum problema

19- Muitos pacientes com problemas intestinais, com frequência têm preocupações e ficam ansiosos com sua doença. Isto inclui preocupações com câncer, preocupações de nunca se sentir melhor novamente, preocupação em ter uma piora. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu preocupado ou ansioso?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

20- Quanto tempo, nas últimas duas semanas, você sentiu inchaço na barriga?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

21- Quanto tempo, nas últimas duas semanas, você se sentiu tranquilo e relaxado?

1. Nunca

2. Raramente
3. Bem poucas vezes
4. Poucas vezes
5. Muitas vezes
6. Quase sempre
7. Sempre

22- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve problemas de sangramento retal com suas evacuações?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

23- Quanto do tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu vergonha por causa do seu problema intestinal?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

24- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por ter que ir ao banheiro evacuar e não conseguiu, apesar do esforço?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

25- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu vontade de chorar?

1. Sempre

2. Quase sempre

3. Muitas vezes

4. Poucas vezes

5. Bem poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

26- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por evacuar acidentalmente nas suas calças?

1. Sempre

2. Quase sempre

3. Muitas vezes

4. Poucas vezes

5. Bem poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

27- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu raiva por causa do seu problema intestinal?

1. Sempre

2. Quase sempre

3. Muitas vezes

4. Poucas vezes

5. Bem poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

28- Quanto diminuiu sua atividade sexual, nas duas últimas semanas, por causa do seu problema intestinal?

1. Absolutamente sem sexo
2. Grande limitação
3. Moderada limitação
4. Alguma limitação
5. Pouca limitação
6. Raramente limitação
7. Sem limitação alguma

29- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu enjoado?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

30- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu irritado?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes
5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

31- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu falta de compreensão por parte das outras pessoas?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Muitas vezes
4. Poucas vezes

5. Bem poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

32- Quanto satisfeito, feliz ou agradecido você se sentiu com sua vida pessoal, nas duas últimas semanas?

1. Muito insatisfeito, infeliz a maioria do tempo
2. Geralmente insatisfeito, infeliz
3. Um pouco insatisfeito, infeliz
4. Geralmente satisfeito, agradecido
5. Satisfeito a maior parte do tempo, feliz
6. Muito satisfeito a maior parte do tempo, feliz
7. Extremamente satisfeito, não poderia estar mais feliz ou agradecido

**PONTUAÇÃO DO IBDQ** As questões que compõem cada domínio apresentam-se no questionário de maneira não ordenada, para que sejam evitados vieses nas respostas.

Cada questão dentro de cada um dos domínios aferidos tem sete alternativas de respostas. Cada opção de resposta vale seu próprio número em pontos, sendo 1 pior qualidade de vida e 7 a melhor, somando-se o total de pontos obtidos em cada domínio. A soma simples de todos os domínios resultará no escore total obtido pelo paciente.

Abaixo são relacionadas os domínios e suas respectivas questões:

- 1- Questões do componente sintomas intestinais: 01, 05, 09, 13, 17, 20, 22, 24, 26, 29 (Escore podem variar de 10 a 70 pontos).
- 2- Questões do componente sintomas sistêmicos: 02, 06, 10, 14, 18 (Escore podem variar de 5 a 35 pontos).
- 3- Questões do componente aspectos sociais: 04, 08, 12, 16, 28 (Escore podem variar de 5 a 35 pontos).
- 4- Questões do componente aspectos emocionais: 03, 07, 11