



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

MARCUS DELFRARO DE PAULA CASTRO

**PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS EM
PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE**

RIO DE JANEIRO
2011

MARCUS DELFRARO DE PAULA CASTRO

**PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS EM
PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello

RIO DE JANEIRO
2011

Castro, Marcus Delfraro de Paula.
C355 Prevalência das manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com doença inflamatória intestinal do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle / Marcus Delfraro de Paula Castro, 2011.
73f.

Orientador: Carlos Eduardo Brandão Mello.
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

1. Intestinos – Doenças inflamatórias. 2. Manifestações neuropsiquiátricas.
3. Prevalência. I. Mello, Carlos Eduardo Brandão. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. III. Título.

CDD – 616.34

MARCUS DELFRARO DE PAULA CASTRO

**PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS EM
PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Adilson José de Almeida
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Mário Barreto Corrêa Lima
Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas

DEDICATÓRIA

A Deus por todas as realizações. Aos meus pais, Zita e Walter, ao meu irmão, Eric, a minha esposa, Manuella, cuja ajuda e compreensão nas horas difíceis foram fundamentais para realização deste trabalho. E, especialmente, a minha amada filha, Amanda, riqueza que dá força a cada dia para superações.

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas do Serviço de Gastroenterologia: **Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello, Dra. Márcia Lyrio, Dra. Márcia Maria Amendola Pires, Dra. Alessandra Mendonça de Almeida Maciel** pela amizade, companheirismo, compreensão e ajuda na realização deste estudo.

A toda equipe do ambulatório de Gastroenterologia, **Claudia Sauer Oliveira de Moraes, Doraciara Moura de Paula Serafim, Ana Carolina Lima Galha e Necy Pires da Fonseca**, que compartilharam momentos de alegria e de ajuda no decorrer deste trabalho.

Aos pacientes, razão principal da necessidade de conhecimento, a única forma de reduzir seu sofrimento e possibilitar esperança.

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais são doenças crônicas, de etiologia ainda desconhecida, mas com inúmeros fatores associados já descritos. Dentre esses fatores, encontram-se os ambientais, os infecciosos, os genéticos e os imunológicos. Dentre as teorias para explicar o acometimento da doença há a “teoria da higiene”, onde a falta de estímulos infecto-parasitários ao intestino do indivíduo, levaria o organismo a apresentar uma resposta imunológica exacerbada a ele próprio. As duas principais DII são a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC), semelhantes entre si nos sintomas, mas diferentes no acometimento regional e na gravidade. A RCU limita-se ao cólon, de forma contínua e restrita a mucosa intestinal. A DC pode atingir qualquer segmento do trato digestório, de forma descontínua e podendo acometer todas as camadas da parede intestinal. Quando essas características não estão bem definidas ou sobrepostas, classificamos em colite indeterminada (CI), entidade clínica ainda mal entendida e muitas vezes ignorada como patologia. Além dos sintomas intestinais, existem as manifestações extra-intestinais nas DII. São classificadas em osteoarticulares: a artralgia, a osteopenia/osteoporose, a espondilite anquilosante, a sacroileíte; dermatológicas: o pioderma gangrenoso e o eritema nodoso; hepatobiliares: a colangite esclerosante, a colelitíase; oculares: a irite, a episclerite, a conjuntivite; renais: amiloidose e urolitíase; e neuropsiquiátricas: ansiedade, depressão, insônia, neuropatias, vasculites cerebrais, acidentes vasculares encefálicos, etc. O objetivo deste estudo é descrever as manifestações extra-intestinais nos pacientes atendidos regularmente no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Sendo realizadas entrevistas com esses pacientes no período de 2009 a 2011, preenchidos formulários para coleta de dados epidemiológicos, de manifestações extra-intestinais e o Inventário de Beck para a avaliação de depressão nesses pacientes. Foram encontrados dados semelhantes aos da literatura mundial quanto a epidemiologia da amostra, manifestações osteoarticulares e dermatológicas. As manifestações hepatobiliares, renais e oculares permaneceram abaixo do esperado. As manifestações neuropsiquiátricas foram condizentes com os achados da literatura mundial, sendo encontrado um caso de acidente vascular encefálico e 31% de pacientes com depressão. Os achados diferentes da literatura mundial podem ter sido influenciados pelo número amostral

baixo ou pela exclusão de alguns pacientes como diabéticos, alcoólatras e portadores de anti-HIV e de colite indeterminada. Mais estudos se fazem necessários para definir melhor a presença de manifestações neuropsiquiátricas nos pacientes portadores de DII.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal. Manifestações neuropsiquiátricas. Prevalência.

ABSTRACT

The inflammatory bowel diseases are chronic diseases of unknown etiology, but associated with many factors already described. Among these factors are environmental, infectious, immunologic and genetic factors. Among the theories to explain the onset of disease for the "hygiene theory", where the lack of infectious and parasitic stimuli to the gut, the body would provide for a heightened immune response to itself. The two major IBD are ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), in symptoms similar to each other but different regional involvement and severity. The RCU is limited to the colon continuously and restricted to the intestinal mucosa. CD can affect any segment of the digestive tract, so discontinuous and can affect all layers of the intestinal wall. When these characteristics are not well defined or overlapping, it is classified as indeterminate colitis (IC), a clinical entity still poorly understood and often ignored as pathology. In addition to the intestinal symptoms, there are extra-intestinal manifestations in IBD. They are classified into osteoarticular: arthralgia, osteopenia/osteoporosis, ankylosing spondylitis, sacroiliitis; dermatological: pyoderma gangrenosum and erythema nodosum; hepatobiliary: sclerosing cholangitis, cholelithiasis; ocular: iritis, episcleritis, conjunctivitis; renal: amyloidosis and urolithiasis; and neuropsychiatric disorders: anxiety, depression, insomnia, neuropathy, cerebral vasculitis, stroke, etc. The aim of this study is to describe the extra-intestinal manifestations in patients seen regularly at the clinic of Gastroenterology, University Hospital Gaffrée Guinle. Being conducted interviews with these patients during the period 2009 to 2011, filled out forms for collecting epidemiological data, the extra-intestinal manifestations and the Beck Inventory for assessing depression in these patients. Similar data to those of the world literature were found on the epidemiology of the sample, osteoarticular and dermatologic manifestations. Hepatobiliary, renal and ocular manifestations remained below expectations. The neuropsychiatric manifestations were consistent with findings of the literature. A case of stroke and 31% of patients with depression were found. The different findings reported from the literature may have been influenced by the low sample size or the exclusion of some patients such as diabetics, alcoholics and people with HIV and indeterminate colitis. More studies are needed to better define the presence of neuropsychiatric manifestations in patients with IBD.

Key words: Inflammatory bowel disease. Neuropsychiatric manifestation. Prevalence.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação da RCU quanto a gravidade do surto agudo (TRUELOVE; WITTS, 1955)	19
Quadro 2	Localização anatômica da Doença de Crohn	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Desordens do SNP descritas como manifestação extraintestinal na RCU	37
Tabela 2	Dados sócio-demográficos dos pacientes com DII atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011	43
Tabela 3	Distribuição das complicações na DII na amostra de 86 pacientes atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011	44
Tabela 4	Avaliação das manifestações extraintestinais nas DII na amostra de 86 pacientes atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011	45
Tabela 5	Avaliação de depressão e DII na amostra de 86 pacientes atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011	45
Tabela 6	Prevalência de depressão de acordo com o inventário de Beck em relação ao sexo e tipo de DII na amostra de 86 pacientes atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIED	<i>Autoimmune Inner Ear Disease</i>
AINE	Antiinflamatório não esteroide
ASA	Ácido aminossalicílico
ASCA	Anticorpos contra a levedura <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ATG16L1	<i>ATG16 autophagy related 16-like 1 (S. cerevisiae)</i>
AVE	Acidente vascular encefálico
CARD	Caspase recruitment domain
CDAI	Índice de Atividade da Doença de Crohn
CEP	Colangite esclerosante
CI	Colite Inespecífica ou Indeterminada
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
EA	Espondilite anquilosante
EM	Esclerose múltipla
EN	Eritema nodoso
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IL	Interleucina
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
NO	Neurite óptica
NOD	Nucleotide oligomerization domain
p-ANCA	Anticorpo perinuclear contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo
PCR	Proteína C reativa
RCU	Retocolite Ulcerativa
SI	Sacroileíte
SII	Síndrome do Intestino Irritável

SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TNF	Fator de necrose tumoral
TNFSF15	<i>Tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 15</i>
TVP	Trombose venosa profunda
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	RETocolite Ulcerativa	16
2.1.1	Histórico	16
2.1.2	Aspectos Epidemiológicos	16
2.1.3	Etiopatogenia	17
2.1.4	Manifestações Clínicas	18
2.1.5	Diagnóstico	19
2.1.6	Tratamento	20
2.2	Doença de Crohn	21
2.2.1	Histórico	21
2.2.2	Aspectos Epidemiológicos	21
2.2.3	Etiopatogenia	22
2.2.4	Manifestações Clínicas	24
2.2.5	Diagnóstico	24
2.2.6	Tratamento	25
2.3	Colite Inespecífica ou Indeterminada	28
2.3.1	Histórico	28
2.3.2	Definição	28
2.3.3	Aspectos Epidemiológicos	29
2.3.4	Manifestações Clínicas	29
2.3.5	Diagnóstico	29
2.3.6	Tratamento	30
3	MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais	31
3.1	OSTEOARTICULARES	31
3.2	HEPATOBILIARES	33
3.3	DERMATOLÓGICAS	34
3.4	OCULARES	35
3.5	RENais	35
3.6	NEUROPSIQUIÁTRICAS	36
4	OBJETIVOS	39
4.1	GERAL	39

4.2	ESPECÍFICOS	39
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS	40
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	40
5.2	LOCAL DO ESTUDO	40
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	40
5.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
5.5	COLETA DE DADOS	41
5.6	ASPECTOS ÉTICOS	41
5.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
6	RESULTADOS	43
7	DISCUSSÃO	47
8	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	59
	APÊNDICE B - Formulário do Ambulatório de Gastroenterologia - HUGG	61
	ANEXO A - Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI)	66
	ANEXO B - Inventário de Depressão de Beck	68
	ANEXO C - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG	73

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são classificadas em duas categorias: uma de etiologia conhecida e subclassificada de acordo com o agente em infecciosa, física, isquêmica, induzida por drogas ou enterocolite imunológica; e a outra, idiopática, as quais pertencem a retocolite ulcerativa (RCU), a doença de Crohn (DC) e a colite inespecífica ou indeterminada (CI) (MINCIS, 2008).

As DII idiopáticas apresentam características distintas de acometimento do trato digestório apesar de serem semelhantes na sua sintomatologia. Evoluem com períodos de atividade e remissão, cursando na maioria dos casos com complicações intrínsecas ao trato digestório e sistêmicas, as manifestações extraintestinais. Estas patologias são cada vez mais frequentes devido a uma maior exposição da população aos fatores ambientais relacionados com a fisiopatologia da doença e com os fatores genéticos (DOZOIS; TREMAINE, 1997; MINCIS, 2008).

Os exames complementares têm apresentado grandes avanços, mas quando não se consegue definir o diagnóstico por meio desses é proposta a definição de Colite Indeterminada, que apresenta tanto características da DC quanto da RCU na sua descrição endoscópica e histológica (MINCIS, 2008).

A incidência e prevalência das DII vêm aumentando nas últimas três décadas nos países mais industrializados e naqueles em desenvolvimento. É mais comum na raça branca e, em particular, na população judaica não nascida em Israel, como os asquenazes, de origem europeia. Acometem em igual proporção ambos os sexos, predominando na população jovem, mas de acometimento bimodal, na segunda e quinta décadas de vida (BERNSTEIN et al., 1999; LAKATOS et al., 2004; LOFTUS et al., 2007; EDWARDS et al., 2008; SICILIA; VICENTE; GOMOLLÓN, 2009).

A mortalidade é baixa, em torno de 5%, mas o prejuízo no exercício das atividades laborativas ou escolares dos pacientes pode ser grande. As complicações podem acarretar um aumento das intervenções cirúrgicas, interferirem na evolução e agravar a morbidade da doença (SICILIA; VICENTE; GOMOLLÓN, et al., 2009).

Dentre as manifestações sistêmicas ou extraintestinais, destacam-se manifestações osteoarticulares: artrite, sacroileíte, espondilite anquilosante, osteopenia/osteoporose; oculares: irite, uveíte, conjuntivite; hepáticas: colangite esclerosante, colelitíase; cutâneas: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, psoríase,

tromboembólicas: tromboembolismo pulmonar (TEP) e trombose venosa profunda (TVP); renais: amiloidose, nefrolitíase; e neuropsiquiátricas: depressão, ansiedade, neuropatias periféricas, doenças desmielinizantes, surdez neurossensorial, miopatia, neurite óptica, doenças cérebro-vasculares, tromboembolismo cerebral, vasculite cerebral, dentre outras (WOLLINA et al., 2008; SCHEID; TEICH, 2007).

Na literatura médica, há poucos estudos relacionados às manifestações neuropsiquiátricas. É citada uma prevalência de aproximadamente 3% nessa população de pacientes, atingindo até 10% em alguns estudos (SCHEID; TEICH, 2007).

O objetivo desse trabalho é determinar a frequência de manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com DII no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 RETOCOLITE ULCERATIVA

2.1.1 Histórico

Samuel Wilks, na Inglaterra, realizou a necrópsia do primeiro caso de RCU no ano de 1859. Em 1875, Wilks e Moxon, baseados em achados anatômicos de pacientes falecidos por diarreia crônica, divulgaram as características da afecção, distinguindo-a de outras doenças disentéricas conhecidas na época. Essa patologia foi descrita como um processo inflamatório que comprometia o intestino grosso, com mucosa de aspecto hiperemiado, ulcerações e sangue na luz intestinal com exsudação amarelada (STEINWURZ, 2009).

Em 1885, Allchin descreve outro caso semelhante ao descrito por Wilks, mas com evolução grave da paciente. Em 1949, Warrens e Sommers classificaram a RCU em tipos A e B, onde no tipo A predominavam as vasculites, enquanto no tipo B predominavam os abscessos de cripta (SANTOS, 1999).

Em 1929, a RCU já era considerada uma patologia crônica, que comprometia apenas o cólon, com formas insidiosas ou fulminantes como megacólon tóxico, de caráter irreversível (SANTOS, 1999).

2.1.2 Aspectos Epidemiológicos

A Retocolite Ulcerativa afeta tanto homens como mulheres, em igual proporção, também sendo bimodal, assim como a DC, com um pico em torno dos 20 anos e outro por volta dos 50 anos de idade. A incidência da RCU varia de 3 a 7 casos por 100.000 habitantes, com uma prevalência em torno de 30 a 90 casos por 100.000 habitantes. Apresenta características semelhantes aos da DC, com uma maior predileção para os países ricos e em desenvolvimento e com algumas etnias, como os asquenazes, judeus da Europa Central e Oriental (LAKATOS et al., 2004; LOFTUS et al., 2007; EDWARDS et al., 2008; MARSHALL, 2008; SANTOS, 1999).

A “teoria da higiene” também é um fator importante para o aparecimento da doença. Pacientes que emigram de países menos endêmicos (baixo risco), antes da

época de pico da doença, para os países mais desenvolvidos, apresentam um risco maior de desenvolvê-la, sugerindo fatores ambientais envolvidos na patogênese (LIDAR; LANGEVITZ; SHOENFELD, 2009).

O tabagismo parece diminuir o risco de RCU, com alguns estudos mostrando a remissão dos sintomas com o uso de nicotina transdérmica. Outro fator observado na RCU é a apendicectomia, que tem um fator protetor para Retocolite Ulcerativa, apesar de ainda ser obscuro o seu mecanismo. O uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) pode deflagrar o processo inflamatório da RCU (LAKATOS et al., 2004; MARSHALL, 2008; SANTOS, 1999).

A RCU, apesar de fatores genéticos presentes, tem sua deflagração também associada a um supercrescimento bacteriano da flora intestinal, levando ao desequilíbrio da barreira imunológica da mucosa e desencadeia todas as alterações no sistema imune e as lesões macroscópicas características da doença (PODOLSKY, 2002).

Alguns fatores dietéticos podem estar envolvidos na etiologia da RCU como o leite de vaca, devido à sensibilidade à proteína do leite. Outros fatores investigados seriam aditivos químicos alimentares, ingestão de mercúrio, dieta pobre em fibras e excesso de açúcar refinado. Entretanto essa associação não está comprovada como etiologia da RCU (ABRAHAM; CHO, 2009).

2.1.3 Etiopatogenia

Embora descrita há várias décadas, a RCU ainda não possui etiologia definida, tendo fatores genéticos e ambientais sido envolvidos no seu aparecimento. O aumento de marcadores inflamatórios, o desequilíbrio da barreira imunológica entre microorganismos e hospedeiro, estresse oxidativo e resposta imune inapropriada estão entre os achados fisiopatológicos (ABRAHAM; CHO, 2009).

Linfócitos T ativados são encontrados na lâmina própria e no sangue periférico e secretam citocinas inflamatórias que irão ativar macrófagos e linfócitos B. Na RCU, ocorre reação imunológica Th2, ao contrário da DC onde predomina a resposta Th1. As citocinas produzidas são as quimiocinas, os fatores de crescimento, metabólitos do ácido araquidônico como prostaglandinas e leucotrienos

e radicais livres. Esses mediadores promovem a intensificação do processo inflamatório e a destruição tecidual (ABRAHAM; CHO, 2009).

A importância da interleucina 23 (IL-23) e seus receptores, a interleucina IL23R e a interleucina IL12RB1, é descrita na ativação do processo inflamatório. Além disso, existe uma associação genética significativa com a DII, a psoríase e a espondilite anquilosante. Níveis de IL23 e citocinas Th17 estão elevados tanto na DC quanto na RCU (ABRAHAM; CHO, 2009).

2.1.4 Manifestações Clínicas

O quadro clínico da RCU é frequentemente abrupto, com aparecimento de diarreia com muco, pus ou sangue, além de dores abdominais do tipo cólica. Pode resultar no aparecimento de sinais de desidratação, febre, anemia e toxemia nas formas mais graves. Geralmente a doença é restrita ao retossigmóide em 60 a 70% dos casos, mas pode acometer todo o intestino grosso em 30 a 40% (ABRAHAM; CHO, 2009).

Existe uma forma grave, fulminante, com aparecimento de megacólon tóxico, que pode evoluir para perfuração e toxemia, e até mesmo o óbito desses pacientes. Além do megacólon tóxico, as complicações mais frequentes são: perfurações, abscessos, fístulas e câncer de cólon após dez anos de doença ativa. Com 25 anos de doença, o risco de câncer colorretal é de 35%. Podem ser acompanhadas de manifestações sistêmicas ou extraintestinais (ABRAHAM; CHO, 2009), que serão descritas em capítulos a parte.

A RCU possui inúmeras classificações. A classificação de Truelove e Witts é uma das mais fáceis e mais utilizadas na prática clínica (quadro 1) (DANI; CASTRO, 1993).

	Leve	Moderada	Grave
Nº de evacuações	≤ 4	4 – 5	≥ 6
Sangue vivo nas fezes	+/-	+	++
Temperatura	Normal	Valores intermediários	Média Noturna ≥ 37,5°C ou ≥ 37,8°C em 2 dias dentro de 4 dias
Pulso	Normal	Intermediário	> 90 bpm
Hemoglobina (g/dl)	> 10,5	intermediária	< 10,5
VHS (mm/1ª hora)	< 30	Intermediário	> 30

Fonte: Dani e Castro (1993).

Quadro 1: Classificação da RCU quanto a gravidade do surto agudo (TRUELOVE; WITTS, 1955)

2.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico da RCU é baseado na sintomatologia e nos exames complementares: laboratoriais e endoscópicos com realização de biópsias para análise histológica (QUILICI; MISZPUTEN, 2007).

A detecção de anticorpos perinucleares contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo (p-ANCA) na ausência de anticorpos contra a levedura *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) negativo mostra uma maior caracterização para o diagnóstico de RCU (QUILICI; MISZPUTEN, 2007).

Hemograma completo, bioquímica e eletrólitos, avaliação hepática, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) visam avaliar a presença de anemia, hepatite medicamentosa ou de colangite esclerosante (CEP) e a atividade da doença, considerados estes exames inespecíficos (QUILICI; MISZPUTEN, 2007).

A colonoscopia com avaliação histológica é o padrão ouro no diagnóstico da RCU. Ao exame endoscópico, visualiza-se a continuidade e o carácter ascendente das lesões ulceradas pelo retossigmóide, podendo se estender até a válvula ileocecal, a friabilidade da mucosa com o apagamento da trama vascular e a presença de sangramento. Na análise histológica, a presença de abscessos de cripta e o acometimento mais superficial das lesões sugerem o diagnóstico de RCU (QUILICI; MISZPUTEN, 2007).

2.1.6 Tratamento

O tratamento da RCU é medicamentoso e cirúrgico, muitas vezes combinados. As medicações mais empregadas no tratamento constituem os derivados do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), corticoides, os imunossupressores como azatioprina e 6-mercaptopurina e os antibióticos (QUILICI; MISZPUTEN, 2007).

Sulfassalazina e mesalazina são os mais usados na terapêutica médica, geralmente em doses que variam de 3 a 4 g diários, têm ótima ação no intestino grosso, podendo ainda serem utilizadas apresentações em forma de supositórios ou enemas para aqueles quadros limitados ao retossigmóide, formas leves e moderadas (QUILICI; MISZPUTEN, 2007).

A corticoterapia é indicada para as formas mais graves da doença. A prednisona é a apresentação oral mais difundida e a hidrocortisona a mais usada nos pacientes internados. A dose de prednisona varia de 40 a 60 mg ao dia, com redução gradativa da dose após o controle dos sintomas (QUILICI; MISZPUTEN, 2007).

Azatioprina e 6-mercaptopurina são os imunossupressores empregados na RCU, sendo classe de escolha para a retirada do corticoide nos pacientes de difícil controle. A dose diária varia de 1,5 a 3,5 mg/Kg de azatioprina e de 1,0 a 2,5 mg/Kg de 6-mercaptopurina (QUILICI; MISZPUTEN, 2007).

Os antibióticos mais usados são a ciprofloxacina e o metronidazol, importantes para a redução da atividade da doença, para a cicatrização das fístulas e para a esterilização colônica, diminuindo assim o estímulo bacteriano frente ao processo inflamatório intenso na mucosa intestinal (QUILICI; MISZPUTEN, 2007).

O tratamento cirúrgico da RCU é considerado curativo dos sintomas gastrointestinais, já que a doença é restrita ao cólon, mas este procedimento não impede o aparecimento das manifestações extraintestinais, mais especificamente a CEP, onde se observa uma íntima relação entre as duas patologias, a ponto de se dizer com propriedade que “os pacientes portadores de CEP têm retocolite ulcerativa” (RODRIGUEZ-MORANTA; SORIANO-IZQUIERDO; GUARDIOLA, 2007).

A colectomia total com ileostomia definitiva ou a confecção de bolsas de delgado com anastomose de reto são os procedimentos cirúrgicos mais comuns e devem ser considerados quando o paciente apresenta uma forma fulminante da

doença, ou refratária a terapêutica medicamentosa, ou com mais de 10 anos de doença colônica, com presença do pioderma gangrenoso, onde o risco de cancerização é elevado (RODRIGUEZ-MORANTA; SORIANO-IZQUIERDO; GUARDIOLA, 2007).

2.2 DOENÇA DE CROHN

2.2.1 Histórico

A doença de Crohn foi descrita por Dalziel, em 1913, ao analisar peças anatomopatológicas que apresentavam lesões localizadas e, por vezes, descontínuas, e áreas em salto no jejuno e nos segmentos médio e terminal do íleo e no cólon. A DC foi notificada antes da I Guerra Mundial e, talvez, por esse motivo, não obteve repercussão na comunidade médica, o que só veio a ocorrer com a publicação de Crohn, Ginsburg e Oppenheimer, em 1932 (STEINWURZ, 2009).

O acometimento de outras porções do trato digestório foi verificado anos depois, sendo então denominada Doença de Crohn, única e exclusivamente porque quando era referendada na literatura, surgia o nome do primeiro autor do artigo original, Crohn (STEINWURZ, 2009).

Em 1948, a DC e a RCU foram classificadas no grupo das Doenças Inflamatórias Intestinais, por apresentarem características implícitas à terminologia e várias outras que justificavam o estudo em conjunto. No Brasil, a Doença de Crohn foi negligenciada por anos, tornando-se nestes últimos 25 anos uma entidade clínica melhor conhecida (STEINWURZ, 2009).

2.2.2 Aspectos Epidemiológicos

A DC é uma doença crônica, de causa ainda desconhecida e com grande morbidade para seus pacientes. Apresenta também início bimodal: a primeira na infância e adolescência e a segunda por volta da quinta década de vida, acometendo de forma semelhante homens e mulheres (STEINWURZ, 2009). Sua

incidência vem aumentando para aproximadamente 7 casos por 100.000 habitantes e prevalência de 144 por 100.000 habitantes (LOFTUS et al., 2007).

A DC ainda é considerada uma doença de países ricos, mas vem apresentando um grande aumento nos países considerados em desenvolvimento, como o Brasil. Tem uma íntima relação com a “hipótese da higiene”, onde o organismo não é acometido por infecções intestinais ou parasitoses, ou esteja exposto a condições insalubres, acabando por desencadear uma resposta inflamatória exacerbada contra o próprio tubo digestório. Esta teoria está fundamentada na baixa incidência e prevalência da doença nos países subdesenvolvidos da África (LIDAR; LANGEVITZ; SHOENFELD, 2009; STEINWURZ, 2009).

Algumas pesquisas indicam como possíveis agentes etiológicos causadores da DC o vírus do sarampo e *Mycobacterium avium paratuberculosis*, mas sem comprovação desses dados na literatura. *Bacteroides necrophorum*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas maltophilia*, *Helicobacter hepaticus*, *Shigella sp*, *Chlamydia sp*, *Listeria sp*, *Escherichia coli* enteropatogênica, *Wolinella sp*, *Coxsackie vírus*, *Reovírus*, vírus *Influenza B*, dentre outros, também foram sugeridos como causadores de DII (KORZENIK, 2005; LIDAR; LANGEVITZ; SHOENFELD, 2009).

2.2.3 Etiopatogenia

A DC ainda tem uma etiologia desconhecida, mas diversas pesquisas levam a conclusão de que há um conjunto de fatores que deflagram a doença, como ambientais, infecciosos e genéticos, já que a incidência é maior em membros da mesma família e em grupos raciais como os asquenazes, judeus provenientes da Europa Central e Oriental (STEINWURZ, 2009).

As alterações imunológicas detectadas na DC levaram a pesquisa de novas formas terapêuticas, sendo o fator genético o mais importante para o seu surgimento. A primeira mutação observada foi no gene CARD15/NOD2, localizada no locus IBD1 do cromossomo 16. Outros polimorfismos ligados às DII foram observados no gene receptor da interleucina-23 (IL-23R), variantes da TNFSF15, presentes em pacientes asiáticos, e as ATG16L1 (TAMBOLI, 2008; STEINWURZ, 2009; VAVRIKA; ROGLER, 2009).

Outro aspecto importante é o fato da DC atingir indivíduos de países desenvolvidos, ou em desenvolvimento, ou que vivem em centros urbanos, em detrimento aos que vivem em zonas rurais, ou indivíduos que exercem mais atividades intelectuais do que físicas. Mas, não há uma comprovação de que esses fatores ambientais estejam relacionados diretamente ao aparecimento da doença, mas, sim, na regulação da sua intensidade de apresentação (STEINWURZ, 2009).

A função do epitélio intestinal não se resume à absorção de nutrientes, líquidos e eletrólitos, mas, também como barreira imunológica entre hospedeiro e possíveis agressores como antígenos, patógenos e outras substâncias. Além dos enterócitos, a mucosa intestinal é rica em linfócitos B e T, macrófagos e mastócitos. Essas células secretam citocinas e interagem com linfócitos T, células dendríticas e polimorfonucleares, além de expressarem os receptores *Toll-like*, que estão ligados à resposta imune inata, importante no reconhecimento de infecção e a sua resposta imune adaptativa. Uma hipótese para o aparecimento da DC é que essa inflamação intestinal crônica seria decorrente de uma resposta imunológica agressiva e descontrolada a um grupo de bactérias entéricas (STEINWURZ, 2009).

Os antígenos transportados ou apresentados pelas células M (células com micropregas) são captados por macrófagos, que produzem e liberam interleucinas-1 e 6 e fator de necrose tumoral (TNF). Em seguida, linfócitos T e B são ativados e produzem imunoglobulinas, com ativação do complemento, macrófagos, granulócitos e mastócitos (STEINWURZ, 2009).

Estas últimas células liberam mediadores imunoinflamatórios, como histamina, leucotrienos, radicais livres, interferon γ , prostaglandinas, fator de necrose tumoral α , dentre outros. Juntamente com um defeito na regulação/controle da barreira imunológica, esses mediadores podem ter sua resposta amplificada e levar a vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e ativação de células inflamatórias, causando lesão tecidual. Além disso, haveria um defeito na apoptose das células Th1, tornando a inflamação crônica. No caso do polimorfismo do gene receptor da IL23R, o caminho patológico se dá via Th17 (STEINWURZ, 2009).

2.2.4 Manifestações Clínicas

A DC apresenta-se de forma intermitente, a gravidade dos sintomas pode variar de leve a grave, sendo uma das formas de classificação mais utilizadas a que mede o Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) (ANEXO A). É uma patologia que acomete qualquer segmento do trato digestório, os sintomas variam conforme a localização da lesão. O quadro 2 mostra as localizações mais frequentes da doença. Os sintomas mais comuns são: distensão abdominal, diarreia com presença ou não de muco, pus ou sangue, tenesmo, dor abdominal, emagrecimento, anorexia, vômitos e sangramento retal (STEINWURZ, 2009).

As complicações intestinais incluem perfuração, abscessos, fístulas, principalmente perianais, estenoses e obstrução (inflamatórias ou fibróticas), megacólon tóxico e, por fim, neoplasia intestinal, esta última mais comum em pacientes com acometimento pancolônico e com mais de dez anos de doença (STEINWURZ, 2009).

<i>Localização</i>	<i>Frequência relativa (%)</i>
Ileocolônica	39,2
Ileal	29,0
Colônica	19,5
Jejuno-ileal	9,0
Gástrico-duodenal	2,3
Outras: perianal, oral etc	1,0
TOTAL	100

Fonte: Steinwurz (2009)

Quadro 2: Localização anatômica da Doença de Crohn

2.2.5 Diagnóstico

Devido ao quadro bastante diversificado, o diagnóstico da DC é difícil, muitas vezes confundido com outras patologias como a apendicite. Diferentemente da RCU, a DC acomete qualquer região do trato digestório de forma descontínua e transmural. Exames laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e histológicos são necessários, além de anamnese e exame físico criteriosos (STEINWURZ, 2009).

Dentre os exames laboratoriais inespecíficos, os exames coprológicos, incluindo coproculturas são oportunos para afastar causas bacterianas, virais e parasitológicas. Pesquisa de *Clostridium difficile*, de citomegalovírus em pacientes imunossuprimidos, lactoferrina e calprotectina também são testes promissores (STEINWURZ, 2009).

Testes negativos para p-ANCA e positivos para ASCA sugerem DC, servem para os casos indefinidos de DII, mas não são patognomônicos. Hemograma completo, bioquímica, enzimas e provas de função hepáticas, albumina, teste para HIV são exames de suporte e de diagnóstico diferencial. A PCR avalia a atividade inflamatória da doença durante o seu curso (STEINWURZ, 2009).

A avaliação endoscópica, junto com a histologia, é a mais importante ferramenta para o diagnóstico da DC. Analisando a localização da doença durante o exame como descontínua, a presença de úlceras aftóides e acometimento ileal são todos dados indicativos de doença de Crohn. Hoje, a enteroscopia e a cápsula endoscópica podem ajudar no diagnóstico de lesões de intestino delgado não acessíveis à endoscopia digestiva alta ou à colonoscopia (STEINWURZ, 2009).

A avaliação radiológica, realizada por meio do trânsito de delgado, tomografia computadorizada de abdome e pelve, enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética são úteis para identificar outros sítios da doença, assim como, também, para identificar complicações como estenoses, abscessos ou fístulas. A colangiressonância e a densitometria óssea também são úteis como ferramentas diagnósticas para a caracterização de CEP ou osteopenia/osteoporose, respectivamente (STEINWURZ, 2009).

A histologia na DC não mostra boa sensibilidade, visto que o achado de granuloma incompleto, que é patognomônico para Crohn, só é encontrado em aproximadamente 20% das avaliações histológicas (STEINWURZ, 2009).

2.2.6 Tratamento

O tratamento da DC pode ser clínico ou cirúrgico, devendo este último ser reservado para as complicações ou quando da impossibilidade de obter-se remissão da doença. Atualmente, o objetivo do tratamento é a remissão clínica, endoscópica e histológica, ao contrário do que se pretendia há alguns anos, quando somente a

remissão clínica era almejada. Este panorama mudou após a comprovação de que a atividade endoscópica contínua da doença aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de cólon e após o advento de medicações imunomodulatórias recentemente introduzidas na prática clínica que garantem a remissão endoscópica (STEINWURZ, 2009).

A escolha terapêutica depende da localização e da gravidade da doença. As drogas mais comumente utilizadas são: sulfassalazina e mesalazina, derivados do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA); corticoides como prednisona, budesonida e hidrocortisona; imunossupressores como azatioprina e metotrexato; e, recentemente, os biológicos infliximabe, adalimumabe e certolizumabe (STEINWURZ, 2009).

Os derivados do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) são geralmente indicados nas formas leves e moderadas da doença, de localização ileocolônica, devido a sua liberação ocorrer na porção terminal do íleo e no cólon. A dose recomendada é de 4g diários, reduzindo-se progressivamente após a remissão da doença até os índices de manutenção (STEINWURZ, 2009).

Os antibióticos como metronidazol e ciprofloxacina são também indicados para a acometimento colônico ou perianal da DC, com comprovada diminuição do escore de atividade inflamatória do CDAI (STEINWURZ, 2009).

Os corticóides são excelentes para o controle das formas mais graves da doença, com bom efeito em curto prazo, mas não são indicados para o controle e remissão da doença, além de apresentarem riscos e efeitos colaterais importantes quando utilizados por períodos prolongados, tais como: infecções, complicações pós-cirúrgicas, osteoporose, acne, edema facial, hipertensão arterial etc. A dose preconizada de prednisona é de 40 a 80 mg ao dia, de acordo com o peso do paciente. A dose de budesonida é de 9 mg ao dia, cuja apresentação ainda não se encontra disponível no Brasil, mesmo sendo a droga de escolha definida pelo consenso europeu de Doença de Crohn. A hidrocortisona venosa é uma arma importante para o tratamento das formas graves que necessitam de internação, na dose de 300 a 600 mg ao dia, seguido de redução gradativa (STEINWURZ, 2009).

A azatioprina é o imunossupressor mais utilizado para o tratamento da DC. É um derivado purínico que é metabolizado em 6-mercaptopurina e ambas têm na tioguanina o seu princípio ativo. Ambos os medicamentos são indicados para pacientes dependentes de corticoides e 5-ASA, na manutenção após retirada dos

corticoides, na prevenção de recorrências pós-cirúrgicas, como coadjuvantes dos biológicos (STEINWURZ, 2009).

Os imunossupressores também têm boa resposta na cicatrização das fístulas em 31% dos casos contra 6% do placebo, e seu efeito somente é alcançado após três meses de uso com dose diária de 1,5 a 3,5mg /Kg de azatioprina e de 1,0 a 2,5mg/Kg de 6-mercaptopurina, constituindo-se nas melhores drogas para controle da DC (STEINWURZ, 2009).

O metotrexato, na dose de 15 a 25 mg ao dia, também é eficaz no controle da doença e é mais usado naqueles pacientes com intolerância a azatioprina. Essa droga é mais hepatotóxica, devendo o médico realizar controle periódico das enzimas hepáticas (STEINWURZ, 2009).

Finalmente, a terapia biológica tem mostrado sua eficácia no tratamento das formas refratárias da DC e das formas fistulizantes e estenosantes e é a última geração em tratamento para a DC. No Brasil, há somente duas apresentações disponíveis: infliximabe e adalimumabe. O primeiro é um anticorpo anti-TNF α quimérico, isto é, 75% humano, e age impedindo a inflamação e seu processo descontrolado. Já o adalimumabe é um anti-TNF α totalmente humano com o mesmo mecanismo de ação (HANAUER et al., 2006; RODRIGUEZ-MORANTA; SORIANO-IZQUIERDO, A.; GUARDIOLA, 2007; PACHE; ROGLER; FELLE, 2009).

Outras drogas já aprovadas para o tratamento da DC, mas ainda não disponíveis em nosso país, são o certolizumabe-pegol e o natalizumabe, ambos com eficácia comparada às drogas já mencionadas anteriormente (STEINWURZ, 2009). Todavia, os pacientes que irão receber terapia biológica devem realizar pesquisa para tuberculose e hepatites virais previamente e não podem apresentar qualquer outro quadro infeccioso (LIDAR; LANGEVITZ; SHOENFELD, 2009; STEINWURZ, 2009).

O tratamento cirúrgico deve se restringir às formas refratárias a medicamentos ou às complicações, existindo inúmeras técnicas cirúrgicas para cada apresentação da doença (RODRIGUEZ-MORANTA; SORIANO-IZQUIERDO, A.; GUARDIOLA, 2007).

2.3 COLITE INESPECÍFICA OU INDETERMINADA

2.3.1 Histórico

A Colite inespecífica ou indeterminada (CI) foi originalmente descrita em 1978 para descrever peças cirúrgicas de pacientes submetidos à colectomia por DII, quando a histologia não era característica nem de Doença de Crohn, nem de Retocolite Ulcerativa. Posteriormente, este termo foi empregado para indicar os pacientes não operados com diagnóstico de DII restrito ao cólon, mas que o diagnóstico claro de DC ou RCU não pode ser feito devido a sobreposição de características das duas entidades (MEUCCI, 2008).

2.3.2 Definição

Algumas definições são usadas para tentar caracterizar a CI. Pediatras, patologistas, gastroenterologistas e cirurgiões usam as definições mais variadas. Patologistas definem como peças cirúrgicas de colectomia com fatores sobrepostos da DC e RCU à microscopia ou com dados insuficientes para tomar alguma decisão (GUINDI; RIDDELL, 2004; GEBOES et al., 2008).

Pediatras definem como uma colite crônica em que não conseguem claramente definir sua etiologia com base em história clínica, exame físico, características radiológicas, endoscópicas e histológicas; ou, presença de inflamação exclusiva do cólon, mas sem características de DC ou RCU (GUINDI; RIDDELL, 2004; GEBOES et al., 2008).

Os gastroenterologistas e cirurgiões definem como doença claramente do tipo inflamatória intestinal, mas sem evidências suficientes para fazer um diagnóstico definitivo de RCU ou DC, mesmo após análises radiológicas, endoscópicas e histológicas. Pacientes com características clínicas de uma ou outra, mas sem a comprovação histológica ou com ambas as características histológicas na mesma peça também são considerados casos de CI (GEBOES et al., 2008).

2.3.3 Aspectos Epidemiológicos

Estudos mostraram que este diagnóstico gira em torno de 5 a 15% dos casos, embora mais de dois terços desses pacientes possam ser reclassificados em DC ou RCU quando as evidências clínicas, radiológicas ou endoscópicas são levadas em conta. Acredita-se que a maioria dos casos de CI representa meramente um diagnóstico provisório. De fato, estudos comprovaram que mais de 80% desses casos são reclassificados como DC ou RCU ao longo da evolução da doença, de forma que apenas poucos casos permanecem como CI, podendo então ser considerados como entidade clínica real (GUINDI; RIDDELL, 2004; GEBOES et al., 2008).

As razões mais comuns para as dificuldades no diagnóstico da CI são: preservação do reto, envolvimento das mucosas confluentes favorecendo a RCU, mas com presença de lesões salteadas a colonoscopia, o que favorece a DC, a sobreposição de colites infecciosas e mudança de padrão devido à terapia medicamentosa. Esses problemas ocorrem geralmente na fase inicial da doença, mas a maioria dos casos evolui com o passar dos anos para um diagnóstico mais claro, com tendência para a RCU (GUINDI; RIDDELL, 2004; GEBOES et al., 2008).

2.3.4 Manifestações Clínicas

Pouco se conhece das manifestações clínicas da CI, mas os pacientes têm maior semelhança com a RCU do que com a DC devido ao seu acometimento colônico, embora alguns relatos indiquem que esses pacientes apresentam uma forma mais agressiva da doença, quando comparados aos portadores de RCU, necessitando de maiores doses de imunossupressores ou de colectomias (GUINDI; RIDDELL, 2004; GEBOES et al., 2008).

2.3.5 Diagnóstico

Avanços tecnológicos com base em marcadores genéticos podem levar a um melhor esclarecimento da CI. A dosagem do p-ANCA e do ASCA podem

caracterizar mais facilmente uma CI em RCU ou DC. A associação de ASCA positivo e p-ANCA negativo e vice-versa está muito relacionada com o diagnóstico de DC e RCU, respectivamente, permanecendo como CI aqueles pacientes ASCA negativo e p-ANCA negativo (GUINDI; RIDDELL, 2004; GEBOES et al., 2008).

Atualmente, o diagnóstico de CI é feito após avaliação criteriosa e temporal de todos os aspectos envolvidos: clínico, endoscópico, radiológico e histológico. O quadro clínico é de DII clássica, aliado a sorologia negativa (p-ANCA e ASCA negativos), radiologia, endoscopia e histologia apresentando características de DC e RCU sobrepostas ou insuficientes para se fazer o diagnóstico (GUINDI; RIDDELL, 2004; GEBOES et al., 2008).

2.3.6 Tratamento

A distinção entre RCU e DC tem implicações importantes, incluindo a escolha de tratamento médico, momento da cirurgia, prognóstico e curso da doença (GUINDI; RIDDELL, 2004; GEBOES et al., 2008).

O tratamento da colite inespecífica é semelhante ao preconizado para a RCU, visto que o seu acometimento é colônico. Por apresentar formas mais agressivas e refratárias, a cirurgia não está descartada e deve muito bem ser avaliada com relação a sua indicação. As medicações utilizadas são as mesmas descritas para a RCU e DC, permanecendo o uso de biológicos ainda questionável para a CI (GUINDI; RIDDELL, 2004; GEBOES et al., 2008).

3 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinaIS

A natureza e o alcance dos sintomas gastrointestinais nas DII é o grande alvo para os pacientes e seus médicos. Mas, 36% desses pacientes apresentam manifestações sistêmicas ou extraintestinais, em quase todos os órgãos, tornando-se importante sua avaliação e conduta. Como as manifestações extraintestinais mais importantes e mais frequentes: osteoarticulares, manifestações dermatológicas, doenças hepatobiliares e oculares. Mas, também são importantes outras manifestações como as renais e as neuropsiquiátricas, alvo de grande interesse na avaliação clínica (ISAACS, 2008; SHORES; BLOOMFELD, 2010).

3.1 OSTEOARTICULARES

Dentre as manifestações osteoarticulares, são descritas artralguas, artrites, sacroileíte, espondilite anquilosante, osteopenia e osteoporose. As artrites são tradicionalmente classificadas em periféricas e axiais. Ao contrário das artralguas, edema, hiperemia e danos às articulações visíveis à radiologia são necessários para o diagnóstico de artrite (SHORES; BLOOMFELD, 2010; LEVINE; BURAKOOF, 2011; VAVRICKA et al., 2011).

A artropatia periférica é subclassificada em dois tipos: tipo 1, ou pauciarticular, afeta no máximo cinco articulações, articulações que suportam peso (joelhos e tornozelos), não leva à deformidade articular, possui caráter agudo e auto-limitado; e tipo 2, ou poliarticular, afeta mais que 5 articulações, de forma simétrica e não está relacionada com a atividade inflamatória intestinal. Para os casos de artrites periféricas a sulfassalazina mostrou resultados promissores no seu controle (SHORES; BLOOMFELD, 2010; LEVINE; BURAKOOF, 2011; VAVRICKA et al., 2011).

As artropatias axiais compreendem a sacroileíte e a espondilite anquilosante. São doenças reumatológicas crônicas, que acometem o esqueleto axial, tanto a coluna vertebral quanto a articulação sacroilíaca. Ambas não estão associadas à atividade ou remissão da doença intestinal (SHORES; BLOOMFELD, 2010).

A espondilite anquilosante pode ser encontrada em até 10% dos pacientes portadores de DII e parece haver um aumento da prevalência de HLA-B27 em pacientes portadores de DII que apresentam sacroileíte. A melhor terapêutica atualmente é a classe de biológicos, com bons resultados obtidos com infliximabe (SHORES; BLOOMFELD, 2010; LEVINE; BURAKOOF, 2011; VAVRICKA et al., 2011).

Pacientes com DII têm maior risco de desenvolver osteoporose e osteopenia que a população em geral, com risco relativo 40% maior de fratura. A prevalência de osteopenia e osteoporose varia muito dependendo da população em estudo, com taxas de 22-77% e 17-41% respectivamente. Devido à alta prevalência, médicos devem reconhecer os riscos para o desenvolvimento de osteoporose nos pacientes e indicar formas apropriadas de prevenção e tratamento (ALI; LAM; BRONZE, 2009).

O osso é um órgão que sofre remodelação constante e o desequilíbrio na formação e reabsorção óssea leva à formação da osteoporose. Várias desordens gastrointestinais podem cursar com osteoporose, incluindo DII, doença celíaca e doença hepática crônica. A etiologia da osteoporose é multifatorial, com fatores como idade, uso de corticoides, desnutrição e má absorção de vitamina D e cálcio, imobilizações e estados inflamatórios subjacentes (ALI; LAM; BRONZE, 2009; SHORES; BLOOMFELD, 2010).

Níveis de muitos ativadores dos osteoclastos pró-inflamatórios, incluindo TNF- α , Interleucina 1 α e 1 β (IL-1 α , IL-1 β), IL-6, IL-11, IL-17, prostaglandina E2, etc, estão aumentados em pacientes com DII. Evidências indicam que a interleucina IL-6 seja um fator patogênico na osteoporose, que resulta na perda dos esteróides sexuais (ALI; LAM; BRONZE, 2009).

Terapias com drogas anti-TNF- α , como infliximabe, melhoram a densidade mineral óssea e alteram os marcadores séricos de remodelação óssea. A osteocalcina, um marcador de formação óssea, aumenta durante o tratamento com infliximabe (ALI; LAM; BRONZE, 2009).

3.2 HEPATOBILIARES

As manifestações extraintestinais hepatobiliares merecem também uma grande atenção por parte dos médicos, pois a prevalência dessas manifestações não é pequena. A colangite esclerosante primária (CEP) está presente em cerca de 7,5% dos pacientes com DII, enquanto que a colelitíase pode ser encontrada em torno de 13 a 34% na DC (SOLÍS HERRUZO; SOLÍS-MUÑOZ, 2007; LEWIS; BERG, 2010).

Embora a causa da CEP na DII ainda seja desconhecida, inúmeros mecanismos patológicos foram propostos. Alguns incluem bacteremia portal crônica, metabólitos tóxicos decorrentes de sais biliares pela ação da flora intestinal, infecções virais crônicas, isquemia vascular e alterações genéticas na regulação imunológica. A CEP pode afetar pessoas de qualquer idade, mas mais comumente envolve homens com menos de 45 anos (60-75%). Também se tem sugerido um fator protetor do tabagismo, mas tal benefício seria contrariado pelo aumento no risco de colangiocarcinoma (SOLÍS HERRUZO; SOLÍS-MUÑOZ, 2007; LEWIS; BERG, 2010; LEVINE; BURAKOOF, 2011; VAVRICKA et al., 2011).

A CEP provavelmente se desenvolve por algum mecanismo auto-imune, sugerido pela presença de hipergamaglobulinemia, elevadas taxas de IgM, presença de auto-anticorpos inespecíficos, complemento ativado, imunocomplexos circulantes, expressão do antígeno HLA aberrante no epitélio biliar e altos níveis de TNF- α . Linfócitos T, tanto CD4 e CD8-, predominam no infiltrado portal dos pacientes portadores de CEP (SOLÍS HERRUZO; SOLÍS-MUÑOZ, 2007; LEWIS; BERG, 2010).

Um problema que atrai a atenção dos pesquisadores é a associação temporal pobre entre doenças intestinais e hepáticas, incluindo o desenvolvimento de CEP anos após colectomia. Uma justificativa para isto seria que linfócitos T gerados durante o processo inflamatório intestinal podem atuar como linfócitos de memória que permaneceram na circulação entero-portal agindo como causadores da inflamação hepática quando devidamente estimulados (SOLÍS HERRUZO; SOLÍS-MUÑOZ, 2007; LEWIS; BERG, 2010).

A colelitíase está descrita em 13 a 34% dos pacientes com diagnóstico de DC, principalmente naqueles com acometimento de íleo terminal, onde são reabsorvidos os sais biliares. O mecanismo mais provável para a formação de

cálculos biliares é uma alteração no ciclo entero-hepático dos sais biliares, que ficam diminuídos quando o íleo terminal está doente ou foi ressecado cirurgicamente. Tentando compensar essa diminuição, o fígado sintetiza uma maior quantidade de sais biliares, propiciando a formação de cálculos biliares de colesterol na vesícula biliar (SOLÍS HERRUZO; SOLÍS-MUÑOZ, 2007; LEWIS; BERG, 2010; LEVINE; BURAKOFF, 2011).

3.3 DERMATOLÓGICAS

Eritema nodoso e pioderma gangrenoso são as manifestações dermatológicas mais importantes e, assim como outras manifestações extraintestinais, podem ou não aparecer concomitantemente com a doença inflamatória ativa. O diagnóstico é feito pelo exame físico e geralmente não necessitam de biópsias cutâneas para avaliação (SHORES; BLOOMFELD, 2010; LEVINE; BURAKOFF, 2011; VAVRICKA et al., 2011).

A psoríase está associada a várias doenças, dentre elas encontram-se artrite psoriática, DII, principalmente, a DC e, ainda especulativamente, infecções virais, alcoolismo, hipertensão, pneumonia, cirrose hepática, urticária, artrite reumatoide, diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares (FERNANDES et al., 2000; WOLLINA et al., 2008). O infliximabe é o tratamento de escolha tanto para psoríase quanto para DC, mas há relatos de indução de psoríase em pacientes portadores de DC que iniciam o tratamento com os biológicos (WOLLINA et al., 2008).

O pioderma gangrenoso é a manifestação dermatológica mais grave e ocorre entre 1 a 2% dos pacientes com DII. Sua lesão pode aparecer em qualquer parte do corpo, mas tem predileção pelos membros inferiores. Inicia-se como uma pápula vermelha, progride para pústula enegrecida e, em seguida, a necrose central deixa uma úlcera escavada com bordas arroxeadas. Finalmente, uma zona de eritema circunda toda a úlcera (SHORES; BLOOMFELD, 2010).

O eritema nodoso é a manifestação mais comum, com incidência de 15%. Caracteriza-se por nódulos avermelhados e elevados nas superfícies extensoras dos membros, especialmente os tornozelos, e são resultado de processo inflamatório septal da camada gordurosa da pele (SHORES; BLOOMFELD, 2010).

3.4 OCULARES

As manifestações oculares ocorrem em 4 a 12% dos pacientes com DII. Uveíte e irite são mais frequentemente encontradas na RCU, enquanto que episclerite é mais comum na DC. Outras complicações oculares descritas são: ceratite, conjuntivite, esclerite, papilite, vasculite da retina e miosite orbital, geralmente associadas a doença intestinal ativa (MANGANELLI; TURCO; BALESTRAZZI, 2009; SHORES; BLOOMFELD, 2010; LEVINE; BURAKOFF, 2011).

A episclerite é uma inflamação da episclera apresentada com hiperemia da conjuntiva e da episclera. Geralmente, é indolor e pode ocorrer de forma nodular ou difusa. A esclerite é rara, com dor aguda e periorbital, e perda visual em até 30% dos casos. O diagnóstico é clínico e informações adicionais podem ser obtidas por angiografia com fluoresceína (MANGANELLI; TURCO; BALESTRAZZI, 2009; SHORES; BLOOMFELD, 2010).

A uveíte anterior na DII é classificada como uma inflamação não-infecciosa, com dor, fotofobia, lacrimejamento, visão turva, hiperemia ocular e ceratite. Geralmente, está associada a manifestações articulares (MANGANELLI; TURCO; BALESTRAZZI, 2009; SHORES; BLOOMFELD, 2010; LEVINE; BURAKOFF, 2011).

A vasculite da retina pode envolver vasos arteriais e venosos com peri ou endovasculite. A periflebite é a manifestação mais frequente. Angiofluoresceinografia é a investigação principal para as vasculites de retina. A papilite é a inflamação da ponta óptica do nervo com relação aos fenômenos imunológicos e vasculares. Pode ser transitória e reversível, mas pode também evoluir com atrofia óptica (MANGANELLI; TURCO; BALESTRAZZI, 2009).

3.5 RENAIIS

As manifestações renais ocorrem em 4 a 23% dos pacientes portadores de DII. Os mecanismos fisiopatológicos dessas manifestações se dividem em três grupos: o primeiro inclui manifestações reativas frequentemente associadas com atividade inflamatória intestinal; o segundo grupo inclui doenças independentes da doença intestinal que refletem uma maior suscetibilidade à auto-imunidade; e o terceiro grupo inclui manifestações devido a distúrbios metabólicos diretamente

relacionados a DII como má absorção, síndrome do intestino curto após ressecção e supercrescimento bacteriano (OIKONOMOU et al., 2011; LEVINE; BURAKOFF, 2011).

A incidência de nefrolitíase é maior nas DII, 12 a 28%, do que na população em geral, 5%. É, ainda, maior na DC do que na RCU. As nefrolitíases são geralmente formadas de ácido úrico ou de oxalato de cálcio e tem relação direta com os defeitos de absorção de nutrientes e eletrólitos pelo trato digestório (OIKONOMOU et al., 2011; LEVINE; BURAKOFF, 2011).

A amiloidose secundária é rara, mas apresenta-se como uma séria complicação das DII. A amiloidose renal provou ser uma das mais letais manifestações extraintestinais. Pode-se apresentar como síndrome nefrótica ou como insuficiência renal, dependendo da localização dos depósitos amilóides nos rins (OIKONOMOU et al., 2011).

3.6 NEUROPSIQUIÁTRICAS

As manifestações neurológicas das DII são raras, podendo ser classificadas em três grupos distintos: doenças cerebrovasculares como consequência de evento trombótico ou tromboembólico; vasculites sistêmicas e cerebrais; e neuropatias e desmielinização cerebral imunomediadas. Dentre as manifestações psiquiátricas destacam-se a depressão, ansiedade e insônia (SCHEID; TEICH, 2007; BERMEJO; BURGOS, 2008).

Desordens do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) apresentam seis mecanismos fisiopatológicos relacionados com as DII: má absorção e desnutrição, principalmente de vitaminas; agentes metabólicos tóxicos; infecções como complicação da imunossupressão empregada; efeitos adversos de terapia medicamentosa; tromboembolismo; e alterações imunológicas (SCHEID; TEICH, 2007; BERMEJO; BURGOS, 2008).

Neuropatias axonais desmielinizantes e surdez neurossensorial são manifestações neurológicas do SNP bastante associadas à RCU, sendo a incidência das neuropatias de 1,9%. Na tabela 1 são descritas algumas das desordens neurológicas do SNP na RCU (AKBAYIR et al., 2005; GARCIA CALLEJO et al.,

2005; PRESCINOTTO et al., 2006; SCHEID; TEICH, 2007; BERMEJO; BURGOS, 2008; KARMODY et al., 2009).

Tabela 1: Desordens do SNP descritas como manifestação extraintestinal na RCU

<i>Manifestação/Localização</i>
Neuropatia desmielinizante aguda e crônica
Neuropatia axonal sensitiva e sensório-motor
Plexopatia braquial
Síndrome de Melkersson-Rosenthal
Neuropatia autonômica
Neurite óptica
Surdez neurosensorial
Miopatia inflamatória

Fonte: Adaptado de SCHEID, R et al. Neurologic manifestations of ulcerative colitis. *Eur J Neurol.* v. 14, p. 483-92, 2007.

A associação da surdez neurosensorial com a RCU é bem conhecida, mesmo antes da descrição por McCabe na doença auto-imune do ouvido interno (AIED). Em 1973, Levitan observou sua presença em 46% da população com DII. Na década seguinte muitos casos de surdez foram descritos concomitantemente com a terapêutica com corticoides e sulfassalazina (AKBAYIR et al., 2005; GARCIA CALLEJO et al., 2005; PRESCINOTTO et al., 2006; BERMEJO; BURGOS, 2008; KARMODY et al., 2009).

A DC também está associada à síndrome de Melkersson-Rosenthal, que se caracteriza pela presença de paralisia facial recorrente, edema de face e lábios e inicia-se antes dos 20 anos de idade (SANTOS et al., 2001).

Eventos tromboembólicos como os acidentes vasculares cerebrais e as trombozes venosas são manifestações neurológicas do SNC e têm como etiologia o estado de hipercoagulabilidade inespecífica, bem como as vasculites cerebrais também foram aventadas como hipóteses (SANTOS et al., 2001; SCHEID; TEICH, 2007; BERMEJO; BURGOS, 2008).

Epilepsia, lesões da substância branca e mielopatia também foram correlacionadas com as DII, mas apenas citadas na literatura mundial na forma de relatos de casos ou pequena série de casos (GEISSLER et al., 1995; SCHEID; TEICH, 2007; BERMEJO; BURGOS, 2008).

Com o advento da terapia com biológicos, algumas manifestações neurológicas também foram descritas. Os anti-TNF's têm sido associados a casos raros de neurite óptica, convulsões ou exacerbação de sintomas clínicos ou radiológicos de doenças desmielinizantes. Uma das contra-indicações formais ao uso dos biológicos é a presença de neurite óptica (NO) ou esclerose múltipla (EM) nos pacientes candidatos à terapia anti-TNF. Acredita-se que altas doses dos anti-TNF's estejam relacionados a deflagração de certas doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doenças desmielinizantes (VADIKOLIAS et al., 2007; RUTGEERTS; VERMEIRE; VAN ASSCHE, 2009; PANACCIONE et al., 2010). Outros quadros associados ao uso de anti-TNF foram o aparecimento de paraplegia aguda, cefaléia, meningite, doença do neurônio motor e encefalopatia semelhante ao observado na pré-eclâmpsia ou na encefalopatia hipertensiva (RAJENDRA et al., 2003; HEDGE; GAYOMALI; RICH, 2005; VADIKOLIAS et al., 2007; ZAMVAR et al., 2009).

A depressão constitui uma entidade muito importante social e economicamente em nosso país. Recentes revisões sistemáticas sobre o papel da depressão e ansiedade na DII revelaram que a maioria dos estudos disponíveis demonstraram níveis altos de ansiedade e depressão em pacientes com doença ativa. Resultados inconsistentes foram encontrados sobre se a frequência de ansiedade e depressão foi maior na Doença de Crohn do que na Retocolite Ulcerativa. A depressão também foi fator de falha terapêutica com os biológicos (PERSOONS et al., 2005; GRAFF; WALKER; BERNSTEIN, 2009).

Os distúrbios do sono, mais especificamente a insônia, são bem definidos como manifestações extraintestinais das patologias que acometem o trato digestório, principalmente a síndrome do intestino irritável (SII). Mas também foi observada sua presença nas DII, com frequência maior na DC que na RCU, mesmo com a doença em remissão (RANJBARAN et al., 2007).

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Identificar as manifestações neuropsiquiátricas nos indivíduos portadores de DII acompanhados no HUGG.

4.2 ESPECÍFICOS

Identificar as manifestações extraintestinais dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG.

Determinar a prevalência das manifestações neuropsiquiátricas nessa amostra populacional.

Confrontar os achados estatísticos com os dados da literatura mundial.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo é observacional e transversal, onde se pretende identificar a prevalência das manifestações extraintestinais, especialmente as neuropsiquiátricas, no universo populacional de pacientes com DII atendidos no ambulatório do HUGG.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos nesse estudo pacientes entre 20 e 80 anos de idade que fazem acompanhamento regular no ambulatório de DII do Setor de Gastroenterologia do HUGG, entrevistados no período de 2009 a 2011, com o diagnóstico firmado de DC ou RCU, com base nos achados do exame clínico, colonoscopia e histopatologia. Exames complementares adicionais foram realizados para melhor caracterização do quadro, como trânsito de delgado e testes sorológicos de ASCA e p-ANCA. Todos os dados foram registrados em formulários e questionários confeccionados para o estudo.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da avaliação indivíduos portadores de *diabetes mellitus* (DM), história confirmada de alcoolismo (> 40 g/dia) e soropositividade para anti-HIV, visto que poderiam apresentar sintomas neurológicos inerentes a essas patologias. Também foram excluídos pacientes com diagnóstico de colite indeterminada, pois esta entidade clínica ainda não foi comprovada como verdadeira doença.

5.5 COLETA DE DADOS

Foram utilizados os seguintes formulários e questionários durante entrevista clínica realizada no ambulatório de Gastroenterologia no período de 2009 a 2011. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), Inventário de Depressão de Beck (ANEXO B) e Formulário do Ambulatório de Gastroenterologia do HUGG (APÊNDICE B).

Para aqueles pacientes que apresentassem algum sinal ou sintoma neurológico, foram disponibilizados outros exames complementares, tais como: audiometria, tomografia computadorizada (TC) de crânio, eletroneuromiografia e fundoscopia.

O Inventário de Depressão de Beck (IDB) foi criado em 1961 por Aaron Beck e colaboradores, sendo definido como uma medida de auto-avaliação da depressão. É constituído de 21 itens cada um com 4 alternativas numeradas (0 a 3), onde o paciente deverá assinalar a resposta com a qual mais se identificar. O resultado é o somatório dos números assinalados, resultando na classificação em: ausência de depressão, depressão leve, moderada e severa.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os exames propostos já fazem parte da rotina de investigação diagnóstica referente às patologias relacionadas no projeto. Dessa forma, o estudo não trouxe prejuízo ou riscos para os pacientes nele inseridos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG (ANEXO C).

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados e tabulados no programa do Excel, versão 2007 para Windows. Para caracterização da amostra foram utilizadas frequências absolutas e relativa. Para estatística descritiva de idade foram utilizados média e desvio-padrão. A análise de associação entre as variáveis foi realizada pelo teste Qui-quadrado, com correção de Yates, ou para tendência teste de Fisher quando

apropriado. Os valores de “ p ” encontrados foram considerados estatisticamente significativos quando inferiores a 0,05. Todos estes testes foram realizados utilizando-se o programa estatístico SPSS 14.0.

6 RESULTADOS

O ambulatório de Gastroenterologia do HUGG dispõe de 125 pacientes cadastrados com diagnóstico de DII. Destes, 93 pacientes foram entrevistados no período de 2009 a 2011. Todos preencheram os formulários confeccionados para o estudo. Foram excluídos sete pacientes ao todo do estudo, três com diagnóstico de DM, um por alcoolismo, um por anti-HIV positivo e dois com diagnóstico de CI. Finalmente, 86 pacientes foram admitidos no estudo.

Na primeira etapa do estudo realizou-se a análise epidemiológica da amostra estudada de 86 pacientes. Trinta e oito (44,2%) pacientes apresentaram DC e 48 (55,8%) RCU. Destes, 66 (76,8%) eram do sexo feminino e 20 (23,2%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 47,5 anos \pm 13,53 anos. Quanto à etnia da amostra, 56 (65,1%) pacientes eram brancos, 11 (12,8%) eram negros e 19 (22,1%) eram pardos. Setenta (81,3%) pacientes negaram tabagismo. Apenas dois (2,3%) casos de apendicectomia foram relatados na amostra (Tabela 2).

Tabela 2: Dados sócio-demográficos dos pacientes com DII atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011

Variável	Classificação	DC n(%)	RCU n(%)	Total n(%)	p valor
Etnia	B	26 (46,4%)	30 (53,5%)	56 (65,1%)	0,76
	N	5 (45,4%)	6 (54,5%)	11 (12,8%)	
	P	7 (36,8%)	12 (63,1%)	19 (22,1%)	
Sexo	Masculino	10 (50%)	10 (50%)	20(23,2%)	0,61
	Feminino	28 (42,4%)	38 (57,5%)	66 (76,7%)	
Tabagismo	Sim	7 (43,7%)	9 (56,2%)	16 (18,6%)	1,00
	Não	31 (44,2%)	39 (55,7%)	70 (81,3%)	
Apendicectomia	Sim	1 (50%)	1 (50%)	2 (2,3%)	1,00
	Não	37 (44%)	47 (55%)	84 (97,6%)	

B: branco; N: negro; P: pardo. DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa.

A presença de complicações também foi descrita na amostra estudada: três pacientes com abscesso perianal, nove com estenose de íleo terminal ou de delgado, treze com fístulas, sendo oito fístulas perianas, três fístulas de delgado, uma fístula entero-cecal e uma fístula entero-vaginal e três de perfuração de alça intestinal (duas de íleo e uma de intestino delgado) (Tabela 3).

A presença de complicações também foi descrita na amostra estudada: três pacientes com abscesso perianal, nove com estenose de íleo terminal ou de delgado, treze com fístulas, sendo oito fístulas perianais, três fístulas de delgado, uma fístula entero-cecal e uma fístula entero-vaginal e três de perfuração de alça intestinal (duas de íleo e uma de intestino delgado) (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição das complicações na DII na amostra de 86 pacientes atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011

Complicação	DC	RCU	Total n (%)
Fístulas	11	2	13 (15,1)
Estenoses	7	2	9 (10,4)
Abscesso	2	1	3 (3,5)
Perfuração	3	0	3 (3,5)

DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa. DII: doença inflamatória intestinal.

Dentre os 86 pacientes, 55 (64%) apresentaram algum tipo de manifestação extraintestinal, sendo que 42 (48,8%) apresentaram manifestações osteoarticulares. Foram encontrados 5 (5,8%) pacientes com quadro de espondilite anquilosante (EA), 3 (3,5%) com sacroileíte (SI), 1 (1,1%) com osteoporose e 33 (38,3%) com algum tipo de artralgia, sendo 21 do tipo monoartralgia e 12 do tipo poliartalgia.

Com relação às manifestações dermatológicas, foram observadas em 8 (9,3%) pacientes, sendo 2 (2,3%) casos de psoríase e 6 (7%) de eritema nodoso (EN).

Quanto às manifestações oculares, foram observados 2 (2,3%) casos, sendo um de irite e um de episclerite.

As manifestações hepatobiliares (7%; n=6) estiveram presentes também na amostra com um caso de CEP e cinco de colelitíase.

A urolitíase foi a única manifestação renal associada às DII encontrada no estudo, com 4 (4,6%) casos.

Dentre as manifestações neurológicas foi encontrado apenas um (1,1%) caso de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico confirmado após realização de TC de crânio. As manifestações psiquiátricas foram registradas em um (1,1%) caso de insônia e 26 (30,2%) casos de depressão, classificados por meio do Inventário de Depressão de Beck (Tabela 4). Desses 26 casos, 20 (77%)

apresentavam a forma leve da doença, 3 (11,5%) casos apresentavam a forma moderada e 3 (11,5%) casos a forma grave de depressão (Tabela 5).

Dos 26 casos de depressão, a distribuição por DII foi semelhante, 13 (50%) casos para DC e 13 (50%) para RCU. Sendo 22 (84,6%) pacientes do sexo feminino e 4 (15,3%) do sexo masculino (Tabela 6).

Tabela 4: Avaliação das manifestações extraintestinais nas DII na amostra de 86 pacientes atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011

Variável	Classificação	DC	RCU	Total n(%)	p valor
Osteoarticulares	EA	3	2	5 (5,8)	0,30
	SI	3	0	3 (3,5)	
	osteoporose	1	0	1 (1,1)	
	artralgia	17	16	33 (36,3)	
Dermatológicas	psoríase	2	0	2 (2,3)	1,00
	EN	4	2	6 (7)	
Hepatobiliares	CEP	0	1	1 (1,1)	1,00
	colecistite	1	4	5 (6)	
Oculares	irite	1	0	1 (1,1)	1,00
	episclerite	0	1	1 (1,1)	
Renais	urolitíase	0	4	4 (4,6)	
Neurológicas	AVE	1	0	1 (1,1)	
Psiquiátricas	insônia	1	0	1 (1,1)	1,00
	depressão	13	13	26 (30,2)	

DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; EA: espondilite anquilosante. SI: sacroileíte; EN: eritema nodoso; CEP: colangite esclerosante primária. AVE: acidente vascular encefálico.

Tabela 5: Avaliação de depressão e DII na amostra de 86 pacientes atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011

Depressão	DC	RCU	Total	p valor
Leve	11	9	20 (77%)	0,17
Moderada	0	3	3 (11,5%)	
Grave	2	1	3 (11,5%)	

DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa.

Tabela 6: Prevalência de depressão de acordo com o inventário de Beck em relação ao sexo e tipo de DII na amostra de 86 pacientes atendidos no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG no período de 2009 a 2011

Depressão	Mulheres	Homens	Total	<i>p</i> valor
DC	10	3	13 (50%)	0,59
RCU	12	1	13 (50%)	
Total	22 (84,6%)	4 (15,3%)	26(100%)	

DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa.

7 DISCUSSÃO

A DII é uma doença crônica, de causa desconhecida, com manifestações intestinais e extraintestinais, que inclui as neuropsiquiátricas.

A avaliação das características epidemiológicas da amostra populacional estudada não revelou uma diferença significativa na distribuição do sexo entre RCU e DC, sendo 48 (55,8%) e 38 (44,2%) pacientes, respectivamente. A DII foi mais prevalente no sexo feminino que no masculino, na proporção de 3:1, com predomínio de brancos. Foram encontrados 56 (65,1%) pacientes de etnia branca e 30 (34,9%) de negros (12,8%) e pardos (22,1%). A presença de indivíduos, em sua maioria do sexo feminino, não coincidiu com os achados da literatura, que já evidenciou maior proporcionalidade entre os sexos, com discreta maioria de mulheres.

Edwards e colaboradores (2008) realizaram estudo de prevalência e incidência de base populacional, no período de 1980 a 2004, em Barbados, onde a população é composta de 90% de descendentes africanos. Os resultados desse estudo não confirmaram os encontrados em nosso estudo, com relação à raça e o sexo, onde foi discretamente maior na população feminina, mas com proporção de 1,38:1; e na distribuição entre as DII, onde houve maior número de casos de RCU do que de DC, com proporção de 2,48:1.

Loftus e colaboradores (2007) também realizaram grande estudo de incidência e prevalência na população de Olmsted, em Minnesota, Estados Unidos, encontrando 89% de caucasianos, semelhantes aos estudos europeus e, também, aos encontrados em nosso estudo.

Bernstein e colaboradores (1999) realizaram estudo na Província de Manitoba, Canadá, onde havia grande miscigenação racial e uma população residente em sua maioria em zonas urbanas (60%), sendo observado, também, semelhança na distribuição entre os sexos.

Outro dado epidemiológico avaliado foi a idade dos pacientes. A média de idade observada foi de 47,5 anos de idade, variando entre 20 e 78 anos. A maioria dos estudos descreve a média da idade em que foi feito o diagnóstico da DII, enquanto que em nosso estudo não foi possível encontrar esta variável, tendo em vista a falta de dados fidedignos nos prontuários dos pacientes para estimar a data de início da DII.

O tabagismo foi encontrado em 16 pacientes, distribuídos em 7 (43,7%) casos de DC e 9 (56,2%) de RCU. A apendicectomia foi realizada em apenas dois pacientes, de forma que 84 (97,6%) pacientes negaram a realização da cirurgia. Esses dados são insuficientes para corroborar os dados da literatura mundial onde fica evidenciada a proteção que o fumo poderia exercer sobre os pacientes portadores de RCU e que a apendicectomia também exerceria sobre os pacientes com DII em geral.

Lakatos e colaboradores (2004) mostraram que o tabagismo reduz em 75% o risco de desenvolvimento de RCU, enquanto que o risco para desenvolvimento de DC é duas vezes maior.

Sicilia, Vicente e Gomollon (2008) mostraram uma diminuição do risco de pacientes desenvolverem DII após apendicectomia.

Foram observadas na amostra complicações como: perfuração de alça intestinal, fístulas (perianais, enterocecais, enterovaginal e de delgado), estenoses e abscessos, presentes na maioria dos casos de DC. Das 28 complicações encontradas na amostra, apenas 5 (17,8%) foram descritas nos pacientes com RCU, sendo o restante encontrado na DC. A maioria foi composta de fístulas (15,1%), o que coincide com os dados publicados por Rodríguez-Moranta, Soriano-Izquierdo e Guardiola (2007), que mostraram incidência de fístulas em torno de 14 dos pacientes com DC.

Quando analisamos as manifestações extraintestinais, encontramos 64% dos pacientes com algum tipo de manifestação, bem acima do que foi encontrado na literatura. Shores e Bloomfeld (2010) evidenciaram taxa de 36% de presença de algum tipo de manifestação extraintestinal.

As manifestações osteoarticulares foram as mais prevalentes (48,8%), sendo a grande maioria representada por artralgia (38,3%), e, em menor número, por espondilite anquilosante e sacroileíte (9,3%).

Os números da literatura mundial são bastante diversificados quanto à prevalência das manifestações osteoarticulares. Shores e Bloomfeld (2010) encontraram taxa de até 30% de artralgia na DII e de 10% em espondiloartropatias (EA e SI), dados semelhantes aos encontrados no presente estudo. Contudo, Rodriguez e colaboradores (2008) analisaram população de pacientes com DII, em Porto Rico, mostrando taxa de 77% de artralgias, 13% de sacroileíte e 2,6% de espondilite anquilosante, taxas mais elevadas do que aquelas observadas em nosso

estudo. Vavricka e colaboradores (2011) encontraram 21 a 33% de pacientes de DII com artrite/artralgia, semelhantes aos dados de nosso estudo, e de 2 a 6% de espondilite anquilosante. Já a osteoporose foi encontrada em apenas um paciente, não coincidindo com os dados de Ali e colaboradores (2009) que apontaram elevada taxa de prevalência de osteoporose, em torno de 17 a 41%.

As manifestações dermatológicas foram encontradas em 9,3% dos pacientes. O eritema nodoso é a manifestação dermatológica mais comum, em torno de 15%, segundo os estudos de Shores e Bloomfeld (2010), ficando acima dos dados encontrados no presente estudo (7%), mas acima de 2%, valores apresentados por Vavricka e colaboradores (2011) e coincidindo com valores de Yüksel e colaboradores (2009). O pioderma gangrenoso não foi encontrado em nossa amostra, permanecendo uma manifestação rara, conforme a literatura indica de 1 a 2%. A psoríase foi encontrada em 2,3% na casuística, bem abaixo das taxas encontradas por Shores e Bloomfeld (2010), de 9 a 11%, mas semelhantes aos dados encontrados por Vavricka e colaboradores (2011).

As manifestações hepatobiliares estiveram presentes em 7% dos casos de nossa amostra, sendo 1,1% de CEP e 6% de colelitíase, não coincidindo com os dados de Shores e Bloomfeld (2010) que indicaram 7,5% para CEP e 13% para colelitíase. No estudo de Vavricka e colaboradores (2011), entretanto, as frequências de CEP foram semelhantes as do presente estudo, variando de 1 a 7%.

As manifestações renais foram caracterizadas exclusivamente por urolitíase, com frequência de 4,6%. Oikonomou e colaboradores (2011) evidenciaram taxa de 12 a 28% de urolitíase e Levine e Burakoff (2011) de 6 a 23%, dados que ficaram bem acima dos encontrados em nossa amostra.

As manifestações oculares foram registradas em 2,3% dos casos, ficando próximo dos dados descritos por Manganelli, Turco e Balestrazzi (2009) que mostraram prevalência de 4 a 12% dos casos de DII e de Levine e Burakoff (2011) que evidenciaram valores entre 0,3 a 5% de manifestações oculares.

Quanto às manifestações neurológicas, elas foram encontradas em apenas 1 paciente, com AVE isquêmico, perfazendo um total de 1,1%, podendo-se realmente questionar se trata-se de uma manifestação extraintestinal ou ser apenas um achado. Scheid e Teich (2007) mostrou risco três vezes maior de pacientes com DII apresentarem eventos tromboembólicos cerebrais, com incidência de 3%.

Outras manifestações neurológicas encontradas na literatura mundial foram: doença do neurônio motor, descrita por Rajendra e colaboradores (2003), surdez neurossensorial, relatada por Akbayir e colaboradores (2005) e Karmody e colaboradores (2009), lesões focais da substância branca cerebral, descrita por Vadikolias e colaboradores (2007), neuropatias periféricas, epilepsias e vasculites cerebrais, relatadas por Scheid e Teich (2007) se apresentam na forma de relatos de casos isolados ou por pequenos estudos de séries de casos, não sendo possível determinar a real prevalência dessas manifestações neurológicas nas DII ou até mesmo se podem ser consideradas como tal, tendo em vista o pequeno número de casos relatados.

Lossos e colaboradores (1995) também descreveram taxa de 3% de pacientes com manifestações neurológicas, descrevendo dois pacientes com eventos cerebrovasculares.

As manifestações psiquiátricas foram observadas em 31,4% dos pacientes da amostra, corroborando os dados encontrados na literatura. Persoons e colaboradores (2005) indicaram taxa de 24 a 30% de depressão nos pacientes com DII. Quando a depressão foi classificada em leve, moderada e grave, segundo o Inventário de Beck, a forma leve foi a mais encontrada, em 77% dos pacientes. Houve um maior número de casos de depressão em mulheres, mas apesar da diferença ser aparentemente significativa, 84,6% de mulheres *versus* 15,3% de homens com DII, não houve diferença estatisticamente significativa devido a amostra de nosso estudo apresentar maior número de mulheres, podendo ser considerado um viés de amostragem.

Kurina e colaboradores (2001) demonstraram, em estudo realizado na Inglaterra sobre depressão e ansiedade relacionadas as DII, que existe forte relação entre o aparecimento de RCU após eventos de depressão ou ansiedade, enquanto que na DC a depressão surge após as exacerbações da doença.

Andrews, Barczak e Allan (1987) descreveram prevalência de 33 a 34% de depressão em pacientes com DII, com discreta maioria de mulheres, em torno de 54% para RCU e 63% para DC, mas sem diferença estatisticamente significativa.

Por fim, a insônia foi descrita em apenas 1 (1,1%) paciente com DII no nosso estudo, embora estudos como o realizado por Ranjbaran e colaboradores (2007) evidenciaram maior incidência de distúrbios do sono, no qual é comparado o tempo de sono dos pacientes com DII, SII, com questionários validados de qualidade de

vida e de sono, em torno de 6%. Nesse estudo não houve diferença significativa entre os pacientes com DII dos pacientes com SII, mostrando não ser uma manifestação psiquiátrica específica das DII, mas uma manifestação comum associada aos distúrbios gastrointestinais.

8 CONCLUSÃO

As manifestações neuropsiquiátricas encontradas nos pacientes com DII do ambulatório de gastroenterologia do HUGG foram de AVE isquêmico, depressão e insônia.

A prevalência das manifestações neurológicas foi muito próximo ao achado da literatura mundial, ficando clara que são realmente raras nas doenças inflamatórias intestinais.

A depressão e a insônia foram constatadas em 31,4% e 1,1% dos casos, respectivamente, dado este semelhante ao da literatura mundial.

As manifestações osteoarticulares e dermatológicas foram as manifestações extraintestinais mais frequentes encontradas em nosso estudo. Dados coletados ficaram próximos aos da literatura. Excetuando-se a osteoporose, pouco encontrada na nossa amostra, mas bastante descrita como manifestação extraintestinal das DII.

As manifestações hepatobiliares e renais foram mais raras em nosso estudo, permanecendo abaixo dos valores encontrados na literatura mundial.

As manifestações oculares, apesar de raras, tiveram valores semelhantes encontrados em nosso estudo com a literatura mundial.

Apesar da casuística ser pequena e dos poucos dados existentes na literatura mundial, fica nítido que as manifestações neurológicas são eventos raros dentro do contexto das DII, sendo a depressão sua manifestação maior.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, C; CHO, J.H. Inflammatory Bowel Disease. **N Engl J Med.**, [S.l.], v. 361, p. 2066-2078, 2009.

ANDREWS, H.; BARCZAK, P.; ALLAN, R.N. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. **Gut.**, [S.l.], v. 28, n. 12, p. 1600-1604, 1987.

AKBAYIR, N.; CALIŞ, A.B.; ALKIM, C.; SÖKMEN, H.M.; ERDEM, L.; OZBAL, A.; BÖLÜKBAŞ, F.; AKBAYIR, N. Sensorineural Hearing Loss in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Subclinical Extraintestinal Manifestation. **Dig Dis Sci.**, [S.l.], v. 50, n. 10, p. 1938-1945, 2005.

ALI, T.; LAM, D.; BRONZE, M.S.; HUMPHREY, M.B. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. **Am J Med.**, [S.l.], v. 122, n. 7, p. 599-604, 2009.

BERMEJO, P.; BURGOS, A. Neurological Complications of Inflammatory Bowel Disease. **Med Clin. (Barc)**, [S.l.], v. 130, n. 17, p. 666-75, 2008.

BERNSTEIN; C.N.; BLANCHARD, J.F.; RAWSTHORNE, P.; WAJDA, A. Epidemiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Central Canadian Province: A Population-based Study. **Am J Epidemiol.** [S.l.], v. 149, n. 10, p. 916-924, 1999.

DANI, R.; CASTRO, L.P. **Gastroenterologia Clínica**, 3. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1993.

DOZOIS, R.R.; TREMAINE, W.F. Inflammatory Bowel Disease. **Diseases of the Gastrointestinal Tract and Liver**. 3th Edition. New York. Churchill Livingstone. p. 643-706, 1997.

EDWARDS, C.N.; GRIFFITH, S.G.; HENNIS, A.J.; HAMBLETON, I.R. Inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and disease characteristics in Barbados, West Indies. **Inflamm Bowel Dis.**, [S.l.], v. 14, n. 10, p. 1419-1424, 2008.

FERNANDES, E.I.; FERREIRA, T.C.; SILVEIRA, T.R.; FERREIRA C.T. Pustular Psoriasis and Crohn's Disease: Case Report. **An Bras Dermatol.**, [S.l.], v. 75, n. 1, p. 57-64, 2000.

GARCÍA-CALLEJO, F.J.; LAPORTA-MARÍN, P.; VELERT-VILA M.M.; ORTS-ALBORCH, M.H.; DE PAULA-VERNETTA, C.; MARCO-ALGARRA, J. Hipoacusia Asociada a Colitis Ulcerosa. **Acta Otorrinolaringol.**, [S.l.], v. 56, n. 2, p. 68-73, 2005.

GEBOES, K.; COLOMBEL, J.F.; GREENSTEIN, A.; JEWELL, D.P.; SANDBORN, W.J.; VATN, M.H.; WARREN, B.; RIDDELL, R.H.; PATHOLOGY TASK FORCE OF THE INTERNATIONAL ORGANIZATION OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES. Indeterminate Colitis: A Review of the Concept - What's In A Name? **Inflamm Bowel Dis.**, [S.l.], v. 14, p. 850-857, 2008.

GEISSLER, A.; ANDUS, T.; ROTH, M.; KULLMANN, F.; CAESAR, I.; HELD, P.; GROSS, V.; FEUERBACH, S.; SCHÖLMERICH, J. Focal White-Matter Lesions In Brain Of Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Lancet.**, [S.l.], v. 345, n. 8954, p. 897-898, 1995.

GRAFF, L.A.; WALKER, J.R.; BERNSTEIN, C.N. Depression and Anxiety in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Comorbidity and Management. **Inflamm Bowel Dis.**, [S.l.], v. 15, n. 7, p. 1105-1118, 2009.

GUINDI, M.; RIDDELL, R.H. Indeterminate Colitis. **J Clin Pathol.** [S.l.], v. 57, p. 1233-1244, 2004.

HANAUER, S.B.; SANDBORN, W.J.; RUTGEERTS, P.; FEDORAK, R.N.; LUKAS, M.; MACINTOSH, D.; PANACCIONE, R.; WOLF, D.; POLLACK, P. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) In Crohn's Disease: The CLASSIC-I Trial. **Gastroenterology.**, [S.l.], v. 130, n. 2, p. 323-333, 2006.

HEDGE, N.; GAYOMALI, C.; RICH, M.W. Infliximab-Induced Headache And Infliximab-Induced Meningitis: Two Ends Of The Same Spectrum? (Case Report). **South Med J.**, [S.l.], v. 98, n. 5, p. 564-566, 2005.

ISAACS, K.L. How Prevalent Are Extraintestinal Manifestations at the Initial Diagnosis of IBD? **Inflamm Bowel Dis.**, [S.l.], v. 14, n. S2, p. S198-S199, 2008.

KURINA, L.M.; GOLDACRE, M.J.; YEATES, D.; GILL, L.E. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. **J Epidemiol Community Health.**, [S.l.], v. 55, n. 10, p. 716-720, 2001.

KARMODY, C.S.; VALDEZ, T.A.; DESAI, U.; BLEVINS, N.H. Sensorineural Hearing Loss In Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Am J Otolaryngol.**, [S.I.], v. 30, p. 166-170, 2009.

KORZENIK, J.R. Past and Current Theories of Etiology of IBD: Toothpaste, Worms and Refrigerators. **J Clin Gastroenterol.**, [S.I.], v. 39, n. 4 Suppl. 2, p. S59-S65, 2005.

LAKATOS, L.; MESTER, G.; ERDELYI, Z.; BALOGH, M.; SZIPOCS, I.; KAMARAS, G.; LAKATOS, P.L. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. **World J Gastroenterol.**, [S.I.], v. 10, n. 3, p. 404-409, 2004.

LEVINE, J.S.; BURAKOFF, R. Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterol Hepatol.**, [S.I.], v. 7, n. 4, p. 235-241, 2011.

LEWIS, J.J.; BERG, C.L. Inflammatory Bowel Disease and the Liver. **Handbook Of Inflammatory Bowel Disease**. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p. 115-121.

LIDAR, M.; LANGEVITZ, P.; SHOENFELD, Y. The Role of Infection in Inflammatory Bowel Disease: Initiation, Exacerbation and Protection. **Isr Med Assoc J.**, [S.I.], v. 11, n. 9, p. 558-563, sept. 2009.

LOFTUS, C.G.; LOFTUS, E.V. Jr.; HARMSSEN, W.S.; ZINSMEISTER, A.R.; TREMAINE, W.J.; MELTON, L.J. 3rd, SANDBORN, W.J. Update On The Incidence And Prevalence Of Crohn's Disease And Ulcerative Colitis In Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. **Inflamm Bowel Dis.**, [S.I.], v. 13, n. 3, p. 254-261, 2007.

LOSSOS, A.; RIVER, Y.; ELIAKIM, A.; STEINER, I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. **Neurology.**, [S.I.], v. 45, p. 416-421, 1995.

MANGANELLI, C.; TURCO, S.; BALESTRAZZI, E. Ophthalmological Aspects of IBD. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, [S.I.], v. 13, n. S1, p. 11-13, 2009.

MARSHALL, J.K. Are There Epidemiological Differences Between Crohn's Disease And Ulcerative Colitis? **Inflamm Bowel Dis.**, [S.I.], v. 14, n. S2, p. S1, 2008.

MEUCCI, G. What is the incidence, prevalence, and the natural history of indeterminate colitis? **Inflamm Bowel Dis.**, [S.I.], v. 14, n. S2, p. S159-60, 2008.

MINCIS, M. **Gastroenterologia e Hepatologia: Diagnóstico e Tratamento**, 4. Ed. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2008.

OIKONOMOU, K.; KAPSORITAKIS, A.; ELEFThERIADIS, T.; STEFANIDIS, I.; POTAMIANOS, S. Renal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm Bowel Dis.**, [S.I.], v. 17, n. 4, p. 1034-45, 2011.

PACHE, I.; ROGLER, G.; FELLE, C. TNF- Blockers In Inflammatory Bowel Diseases: Practical Consensus Recommendations And A User's Guide. **Swiss Med Wkly.**, [S.I.], v. 139, n. 19-20, p. 278-287, 2009.

PANACCIONE, R.; COLOMBEL, J.F.; SANDBORN, W.J.; RUTGEERTS, P.; D'HAENS, G.R.; ROBINSON, A.M.; CHAO, J.; MULANI, P.M.; POLLACK, P.F. Adalimumab Sustains Clinical Remission and Overall Clinical Benefit after 2 Years of Therapy for Crohn's Disease. **Aliment Pharmacol Ther.**, [S.I.], v. 31, n. 12, p. 1296-1309, 2010.

PERSOONS, P.; VERMEIRE, S.; DEMYTTENAERE, K.; FISCHLER, B.; VANDENBERGHE, J.; VAN OUDENHOVE, L.; PIERIK, M.; HLA VATY, T.; VAN ASSCHE, G.; NOMAN, M.; RUTGEERTS, P. The Impact Of Major Depressive Disorder On The Short- And Long-Term Outcome Of Crohn's Disease Treatment With Infliximab. **Aliment Pharmacol Ther.**, [S.I.], v. 22, p. 101-110, 2005.

PODOLSKY, D.K. Inflammatory Bowel Disease. **N Engl J Med.**, [S.I.], Boston. v. 347, n. 6, p. 417-29, 2002.

PRESCINOTTO, R.; ZANINI, R.V.; RAPOPORT, P.B.; ANADÃO, C.A.; DE MENDONÇA, R.R.; PETRILLI, R.B. Autoimmune Hearing Loss And Ulcerative Colitis. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, [S.I.], v. 72, n. 4, p. 572, 2006.

QUILICI, A.F.; MISZPUTEN, S.J. **Guia Prático Doença Inflamatória Intestinal**. Rio de Janeiro. Elsevier, 2007.

RAJENDRA, S.; KADIR, Z.A.; KARIM, N.; ZAIN, Z. Ulcerative Colitis An Motor Neurone Disease: Causal or Coincidental? **Singapore Med J.**, [S.I.], v. 44, n. 8, p. 423-435, 2003.

RANJBARAN, Z.; KEEFER, L.; FARHADI, A.; STEPANSKI, E.; SEDGHI, S.; KESHAVARZIAN, A. Impact of Sleep Disturbances in Inflammatory Bowel Disease. **J Gastroenterol Hepatol.**, [S.I.], v. 22, n. 11, p. 1748-1753, 2007.

RODRIGUEZ, V.E.; COSTAS, P.J.; VAZQUEZ, M.; ALVAREZ, G.; PEREZ-KRAFT, G.; CLIMENT, C.; NAZARIO, C.M. Prevalence of spondyloarthropathy in Puerto Rican patients with inflammatory bowel disease. **Ethn Dis.**, [S.I.], v. 18, n. S2, p.225-229, 2008.

RODRIGUEZ-MORANTA, F.; SORIANO-IZQUIERDO, A.; GUARDIOLA, J. Estado Actual del Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. **Cir Esp.**, [S.I.], v. 82, n. 5, p. 254-259, 2007.

RUTGEERTS, P.; VERMEIRE, S.; VAN ASSCHE, G. Biological Therapies For Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, [S.I.], v. 136, p. 1182-1197, 2009.

SANTOS Jr. J.C.M. Retocolite Ulcerativa - Aspectos Clínicos, Diagnóstico e Tratamento - Parte 1. **Rev Bras Coloproct.**, [S.I.], v. 19, n. 1 p. 29-34, 1999.

SANTOS, S.; CASADEVALL, T.; PASCUAL, L.F.; TEJERO, C.; LARRODÉ, P.; IÑIGUEZ, C.; MORALES, F. Alteraciones Neurológicas Relacionadas com la Enfermedad de Crohn. **Rev Neurol.**, [S.I.], v. 32, n. 12, p. 1158-1162, 2001.

SCHEID, R.; TEICH, N. Neurologic Manifestations of Ulcerative Colitis. **Eur J Neurology.**, [S.I.], v. 14, n. 5, p. 483-493, 2007.

SHORES, N.J.; BLOOMFELD, R.S. Extraintestinal Manifestation of Inflammatory Bowel Disease. **Handbook Of Inflammatory Bowel Disease**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. p. 106-114.

SICILIA, B.; VICENTE, R.; GOMOLLÓN, F. Enfermedad De Crohn Y Colitis Ulcerosa: Discusión De La Epidemiología Clásica. **Acta Gastroenterol Latinoam.**, [S.I.], v. 39, n. 2, p. 135-145, jun. 2009.

SOLÍS HERRUZO, J.A.; SOLÍS-MUÑOZ, P. Hepatobiliary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. **Rev Esp Enferm Dig.**, [S.I.], v. 99, n. 9, p. 525-542, 2007.

STEINWURZ, F. **Doença de Crohn na Prática Médica**. Rio de Janeiro. Ed. Elsevier, 2009.

TAMBOLI, C.P. How do Genetics Help an Understanding of IBD Epidemiology? **Inflamm Bowel Dis.**, [S.I.], v. 14, n. S2, p. S29-S30, 2008.

TRUELOVE, S.C.; WITTS, L.J. Cortisone in Ulcerative Colitis. **Br Med J.**, [S.I.], v. 2, n. 4947, p. 1041-1048, 1955.

VADIKOLIAS, K.; KOUKLAKIS, G.; HELIOPOULOS, I.; ARGYROPOULOU, P.; PAPANAS, N.; TZILONIDOU, M.; PRASSOPOULOS, P.; PIPERIDOU, H. Acute Paraplegia After The Initiation Of Anti-Tumor Necrosis Factor-alfa Therapy For Crohn's Disease. **Gastroenterol Hepatol.**, [S.I.], v. 19, p. 159-162, 2007.

VAVRICKA, S.R.; BRUN, L.; BALLABENI, P.; PITTET, V.; PRINZ VAVRICKA, B.M.; ZEITZ, J.; ROGLER, G.; SCHOEPFER, A.M. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. **Am J Gastroenterol.**, [S.I.], v. 106, n. 1, p. 110-119, 2011.

VAVRICKA, S.R.; ROGLER, G. New Insights Into The Pathogenesis of Crohn's Disease: Are They Relevant for Therapeutic Options? **Swiss Med Wkly.**, [S.I.], v. 139, n. 37-38, p. 527-534, 2009.

WOLLINA, U.; HANSEL, G.; KOCH, A.; SCHÖNLEBE, J.; KÖSTLER, E.; HAROSKE, G. Tumor Necrosis Factor- Inhibitor-Induced Psoriasis Or Psoriasiform Exanthemata: First 120 Cases From The Literature Including a Series of Six New Patients. **Am J Clin Dermatol.**, [S.I.], v. 9, n. 1, p. 1-14, 2008.

YÜKSEL, I.; BAŞAR, O.; ATASEVEN, H.; ERTUĞRUL, I.; ARHAN, M.; IBIS, M.; DAĞLI, U.; DEMIREL, B.T.; ULKER, A.; SEÇİLMIS, S.; SASMAZ, N. Mucocutaneous Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm Bowel Dis.**, [S.I.], v. 15, n. 4, p. 546-550, 2009.

ZAMVAR, V.; SUGARMAN, I.D.; TAWFIK, R.F.; MACMULLEN-PRICE, J.; PUNTIS, J.W. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Following Infliximab Infusion. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, [S.I.], v. 48, n. 1, p. 102-105, 2009.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisa: Prevalência das manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Pesquisadores:

Dr. Marcus Delfraro de Paula Castro

Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello

Identificação:

Nome: _____ Matrícula:

Endereço: _____

Telefone: () _____

RG: - CPF: -

Prezado (a) Sr. (a) _____

Estamos desenvolvendo um estudo que visa à avaliação e quantificação das manifestações neuropsiquiátricas dos pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais, tanto a Retocolite Ulcerativa quanto a Doença de Crohn, através de exames médicos e de questionários, cujo título registrado no SISNEP é *Prevalência das manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle*. Por isso, você está sendo convidado (a) a participar deste estudo como voluntário.

Esclareço que durante o trabalho não haverá riscos ou desconfortos, nem tampouco custos ou forma de pagamento pela sua participação no estudo. A fim de garantir a sua privacidade, seu nome não será revelado, sendo os testes registrados por siglas. Os resultados serão guardados com total sigilo e somente os pesquisadores saberão a quem correspondem os testes.

Estaremos sempre à disposição para qualquer esclarecimento acerca dos assuntos relacionados ao estudo, no momento em que desejar, através do(s) telefone(s): **2264-3240** e no seguinte local: Ambulatório de Gastroenterologia do HUGG.

APÊNDICE B - Formulário do Ambulatório de Gastroenterologia - HUGG

Identificação:

Nome: _____ Matrícula:

Endereço: _____

Telefone: () _____

Idade: _____ Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Escolaridade: 1º 2º 3º Profissão: _____

Sexo: Feminino Masculino

Raça: Br Pd N Am Out

Estado civil: Solteiro Casado Divorciado Viúvo

Crítérios de exclusão:

Diabetes Alcoolismo HIV

Fatores epidemiológicos:

Tabagismo História familiar DII Estresse emocional

Drogas ilícitas Hepatites virais Apendicectomia

HAS Dislipidemias Uso de contraceptivos

Outras cirurgias prévias Quais: _____

Patologias reumáticas Quais: _____

Outras patologias Quais: _____

Peso: Altura: , IMC: ,

Sinais e Sintomas:

Dor abdominal Diarréia Muco

Pus

Sangue

Distensão abdominal

Tumoração abdominal

- | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Febre | <input type="checkbox"/> Náuseas | <input type="checkbox"/> Vômitos |
| <input type="checkbox"/> Dispepsia | | <input type="checkbox"/> Anorexia |
| <input type="checkbox"/> Constipação | | <input type="checkbox"/> Tenesmo |

Complicações:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fístulas Local: _____ | <input type="checkbox"/> Fissuras |
| <input type="checkbox"/> Abscessos | <input type="checkbox"/> Estenoses |
| <input type="checkbox"/> Perfuração | <input type="checkbox"/> Megacólon tóxico |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma Colorretal | |

Manifestações extraintestinais:

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Artralgia | <input type="checkbox"/> Mono | <input type="checkbox"/> Poli |
| <input type="checkbox"/> Artrite | <input type="checkbox"/> Mono | <input type="checkbox"/> Poli |
| <input type="checkbox"/> Pequenas articulações | <input type="checkbox"/> Grandes articulações | |
| <input type="checkbox"/> Migratória | <input type="checkbox"/> Não migratória | |
| <input type="checkbox"/> Transitória | <input type="checkbox"/> Progressiva | |
| <input type="checkbox"/> Simétrica | <input type="checkbox"/> Assimétrica | <input type="checkbox"/> Deformidade articular |
| <input type="checkbox"/> Espondilite anquilosante | <input type="checkbox"/> Sacroileíte | |
| <input type="checkbox"/> Aftas orais | <input type="checkbox"/> Eritema nodoso | <input type="checkbox"/> Pioderma gangrenoso |
| <input type="checkbox"/> Colelitíase | <input type="checkbox"/> Hepatite autoimune | <input type="checkbox"/> Colangite esclerosante |
| <input type="checkbox"/> Uveíte | <input type="checkbox"/> Episclerite | <input type="checkbox"/> Conjuntivite |
| <input type="checkbox"/> Irite | <input type="checkbox"/> Nefrolitíase | <input type="checkbox"/> Amiloidose renal |
| <input type="checkbox"/> Osteoporose | <input type="checkbox"/> Anemia | <input type="checkbox"/> Anemia hemolítica |
| <input type="checkbox"/> Asma | <input type="checkbox"/> Bronquite crônica | <input type="checkbox"/> Vasculite pulmonar |
| <input type="checkbox"/> TVP | <input type="checkbox"/> TEP | |

Manifestações neuropsiquiátricas:

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Depressão | <input type="checkbox"/> Ansiedade | <input type="checkbox"/> Transtornos do humor |
| <input type="checkbox"/> Epilepsia | <input type="checkbox"/> AVC | <input type="checkbox"/> Vasculites cerebrais |
| <input type="checkbox"/> Neuropatias | <input type="checkbox"/> Miopatias | <input type="checkbox"/> Mielopatias |
| <input type="checkbox"/> Neurite óptica | <input type="checkbox"/> Esclerose múltipla | <input type="checkbox"/> ADEM |
| <input type="checkbox"/> Meningites | <input type="checkbox"/> Encefalites | <input type="checkbox"/> Surdez neurossensorial |
| <input type="checkbox"/> Miastenia gravis | <input type="checkbox"/> Efeitos adversos origem medicamentosa | |

Exames laboratoriais:

Ht: Hb: Pla: mil Leucócitos:
 PCR: VHS: Albumina: , Ferro sérico:
 p-ANCA: ASCA: Anti-HIV: Anti-HCV:
 Anti-HBs: HBsAg: Anti-HBc:
 TGO: TGP: FA: GGT:
 BT: , BD: , BI: ,
 Glic: Uréia: Creat.: ,

Exames de Imagem:

Endoscopia Digestiva Alta: _____

Colonoscopia: _____

Retossigmoidoscopia: _____

Transito de delgado: _____

TC abdome e pelve: _____

TC crânio: _____

TC tórax: _____

RNM crânio: _____

Eletroneuromiografia: _____

Audiometria: _____

Fundo de olho: _____

Tratamento:

- | | | |
|--|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Dieta elementar | <input type="checkbox"/> Mesalazina | <input type="checkbox"/> Probióticos |
| <input type="checkbox"/> Sulfassalazina | <input type="checkbox"/> Azatioprina | <input type="checkbox"/> Supositórios 5-ASA |
| <input type="checkbox"/> Metronidazol | | <input type="checkbox"/> Ciprofloxacina |
| <input type="checkbox"/> Corticoterapia | | <input type="checkbox"/> Metotrexato |
| <input type="checkbox"/> Infliximabe | | <input type="checkbox"/> Adalimumabe |
| <input type="checkbox"/> Cirúrgico Qual: _____ | | |

Diagnóstico:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Retocolite Ulcerativa | <input type="checkbox"/> Doença de Crohn |
|--|--|

Localização:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Proctite/proctossigmoidite | <input type="checkbox"/> Colônica |
| <input type="checkbox"/> Hemicolite | <input type="checkbox"/> Ileal/ileocecal |
| <input type="checkbox"/> Pancolite | <input type="checkbox"/> Ileocolônica |
| | <input type="checkbox"/> Sistema digestório superior |

Manifestações osteoarticulares

Manifestações hematológicas

Manifestações dermatológicas

Manifestações tromboembólicas

Manifestações oftálmicas

Manifestações renais

Manifestações hepatobiliares

Manifestações pulmonares

Manifestações neuropsiquiátricas

Hematócrito:

Homem → (47 – ht)

X 6 = _____

Mulher → (42 – ht)

Subtotal = _____

Peso atual: Kg Peso de base: Kg

Porcentagem abaixo do peso de base (normograma)

X 1 = _____

Somar para emagrecimento

Subtrair para ganho de peso

Score final (CDAI) = _____

Valores de referência:

CDAI < 150 = Remissão

150 a 450 = Atividade inflamatória leve

450 a 700 = Atividade inflamatória moderada

> 700 = Atividade inflamatória severa

ANEXO B - Inventário de Depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1.

0 Não me sinto triste.

1 Eu me sinto triste.

2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.

3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2.

0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.

2 Acho que nada tenho a esperar.

3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3.

0 Não me sinto um fracasso.

1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.

2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.

3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4.

0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.

1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.

2 Não encontro um prazer real em mais nada.

3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5.

- 0 Não me sinto especialmente culpado.
- 1 Eu me sinto culpado às vezes.
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- 3 Eu me sinto sempre culpado.

6.

- 0 Não acho que esteja sendo punido.
- 1 Acho que posso ser punido.
- 2 Creio que vou ser punido.
- 3 Acho que estou sendo punido.

7.

- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
- 2 Estou enojado de mim.
- 3 Eu me odeio.

8.

- 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
- 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

9.

- 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar.
- 1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.
- 2 Gostaria de me matar.
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10.

- 0 Não choro mais que o habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava.
- 2 Agora, choro o tempo todo.
- 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

11.

- 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
- 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
- 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
- 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

12.

- 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
- 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13.

- 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
- 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
- 3 Não consigo mais tomar decisões.

14.

- 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- 3 Considero-me feio.

15.

- 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
- 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
- 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16.

- 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
- 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

17.

- 0 Não fico mais cansado que de hábito.
- 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18.

- 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- 2 Meu apetite está muito pior agora.
- 3 Não tenho mais nenhum apetite.

19.

- 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
- 1 Perdi mais de 2,5 Kg.
- 2 Perdi mais de 5,0 Kg.
- 3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()

20.

0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.

1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.

2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.

3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21.

0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

1 Estou menos interessado por sexo que costumava.

2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.

3 Perdi completamente o interesse por sexo.

Qualifica-se somando somente as respostas, a forma de classificar a pontuação é a seguinte:

0 a 12 pontos: pessoa sem depressão clínica

13 a 20: sintomas depressivos leves

21 a 30: depressão moderada

31 ou mais: depressão severa.

ANEXO C - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP-HUGG / N° 27 / 2010

Rio de Janeiro, 11 de março de 2010

Ao

Ilmo. Dr. Marcus Delfraro de Paula Castro
Pesquisador Responsável

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 11 de março de 2010, o projeto "*Prevalência das manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal no HUGG.*" de número **05/2010** - CEP/HUGG, foi analisado de acordo com a Resolução CNS n° 196/96 e considerado APROVADO.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS n° 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os **relatórios parciais (semestrais) e final** do projeto aprovado. Lembramos que, a fim de garantir a segurança do arquivo do Projeto junto ao CEP, **é necessário discriminar o número do projeto junto a este setor.**

Atenciosamente,

Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho
Coordenador do CEP/HUGG