



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS – PPGFARMA

TAYANE COSTA MORAIS

VARIÁVEIS ASSOCIADAS À FADIGA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE CROHN SOB TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Salvador

2024

TAYANE COSTA MORAIS

**VARIÁVEIS ASSOCIADAS À FADIGA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE CROHN SOB TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof. Dra. Genoile Oliveira Santana Silva

Linha de Pesquisa: (Linha 02) – Avaliação de Farmacêuticos, Biomarcadores, Produtos Naturais e Sintéticos.

Salvador

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB
Bibliotecária: Célia Maria da Costa CRB: 5/918

M828v Morais, Tayane Costa

Variáveis associadas à fadiga em pacientes com doenças de crohn sob tratamento farmacológico / Tayane Costa Morais. – Salvador, 2024.

99 f. : il.

Orientadora: Genoile Oliveira Santana Silva.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado da Bahia. Departamento Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação Stricto Senso em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, Campus I. 2024.

Contém referências, apêndices e anexos.

1. Doença de crohn. 2. Doença inflamatória intestinais. 3. Fadiga. 4. Anemia. 5. Qualidade de vida. 6. I. Silva, Genoile Oliveira Santana. II. Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Campus I. III. Título.


FOLHA DE APROVAÇÃO

"VARIÁVEIS ASSOCIADAS À FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN SOB TRATAMENTO FARMACOLÓGICO"


TAYANE COSTA MORAIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 10 de junho de 2024, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:


Professor(a) Dr.(a) GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia

Documento assinado digitalmente
 GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA
Data: 17/06/2024 21:22:56-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Professor(a) Dr.(a) FERNANDO DE MELLO ALMADA GIUFFRIDA
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Medicina (Endocrinologia Clínica)
Universidade Federal de São Paulo

Documento assinado digitalmente
 FERNANDO DE MELLO ALMADA GIUFFRIDA
Data: 18/06/2024 07:33:31-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Professor(a) Dr.(a) JÚLIO MARIA FONSECA CHEBLI
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF
Doutorado em Gastroenterologia
Universidade Federal de São Paulo

Documento assinado digitalmente
 JULIO MARIA FONSECA CHEBLI
Data: 18/06/2024 13:21:23-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Dedicatória

A todas as pessoas que lutam por justiça, combatem intensamente as desigualdades sociais e violações aos direitos humanos.

A Hind Rajab.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família (mãe - Aparecida, pai – Caetano, irmãos – Thayná e Wellison, sobrinhos – Isaac e Nathan e meus avós), à minha orientadora professora Dra Genoile e a toda equipe de Pesquisa – Genalva, Maria Gabriela, Gabriela Coelho, Bruna e Raísa.

Epígrafe

“A essência do conhecimento consiste em aplicá-lo, uma vez possuído.”
Confúcio

RESUMO

MORAIS, T. C. Variáveis Associadas à Fadiga em Pacientes com Doença de Crohn sob Tratamento Farmacológico (dissertação). Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2024; 104p.

Introdução: A fadiga na doença de Crohn (DC) é debilitante e dispendiosa para o paciente e o sistema de saúde. Até o momento, não há terapias bem estabelecidas, sendo importante investigar fatores de risco e, portanto, colaborar para prevenir ou reduzir os sintomas. **Objetivo:** Avaliar variáveis associadas à fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico. **Materiais e Métodos:** Estudo transversal, realizado no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais (DII) do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS), aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HGRS – registro 5.681.087. Critérios de inclusão: diagnóstico de DC; 18 anos ou mais; usar medicamentos para DC. Critério de exclusão: condição que limita a capacidade de responder aos questionários e gestantes. Para coleta de dados foram aplicados: perfil sociodemográfico, Questionário de Doenças Inflamatórias – Fadiga (IBD-F), Escala Visual Analógica de Fadiga (EVA-F), *Depression, Anxiety and Stress Scale* (DASS-21) (para avaliar sintomas de depressão, ansiedade e estresse), questionário para identificar a presença de insônia e coleta para exames laboratoriais. A análise dos dados foi realizada pelo programa SPSS versão 21.0. **Resultados e Discussão:** 77% dos participantes tinham sintomas de fadiga segundo o IBD-F. A média da fadiga pela Escala Visual Analógica foi 5,60 (DP 1,91). Dos pacientes com sintomas de fadiga, 52 (67%) eram do gênero feminino e 25 (33%) do gênero masculino ($p=0,037$). Quarenta e cinco pacientes praticavam atividade física regularmente, e destes, 66% tinham fadiga e 34% não apresentavam sintomas de exaustão ($p=0,026$). O tempo médio de diagnóstico dos pacientes com fadiga foi 96,92 meses (DP 74,92) e dos sem fadiga foi 128,04 meses (DP 106,75) ($p=0,018$). Houve associação entre fadiga e sintomas de depressão ($p = 0,003$), ansiedade ($p = 0,004$), estresse ($p = 0,001$) e insônia ($p = 0,003$). Não foi encontrada associação entre fadiga e anemia, avaliação tireoidiana, marcadores inflamatórios, deficiência de vitamina B 1, B 12 e ferro. **Conclusão:** Não foi encontrada associação entre fadiga e anemia, deficiência de vitamina B1, B12 e ferro, função tireoidiana e marcadores inflamatórios em pacientes com DC sob tratamento farmacológico. Foi observada associação entre fadiga e gênero feminino, sedentarismo, depressão, ansiedade, estresse e insônia. Novos estudos são necessários para rastrear e compreender os fatores associados à fadiga na DC, colaborando na definição de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Fadiga; Qualidade de Vida; Anemia.

ABSTRACT

MORAIS, T. C. Variables Associated with Fatigue in Patients with Crohn's Disease Under Pharmacological Treatment (dissertation). Salvador: Department of Life Sciences (DCV), State University of Bahia, 2024; 104p.

Introduction: Fatigue in Crohn's disease (CD) is debilitating and costly for the patient and the healthcare system. To date, there are no well-established therapies, and it is important to investigate risk factors and, therefore, collaborate to prevent or reduce symptoms. **Objective:** To evaluate variables associated with fatigue in outpatients with CD undergoing pharmacological treatment. **Materials and Methods:** Cross-sectional study, carried out at the inflammatory bowel diseases (IBD) Cross-sectional study, carried out at the inflammatory bowel disease (IBD) outpatient clinic at Hospital Geral Roberto Santos (HGRS), approved by the HGRS Ethics and Research Committee – registration 5,681,087. Inclusion criteria: diagnosis of CD; 18 years or older; use medications for CD. Exclusion criteria: condition that limits the ability to respond to questionnaires and pregnant women. For data collection, the following were applied: sociodemographic profile, Inflammatory Disease Questionnaire – Fatigue (IBD-F), Visual Analogue Fatigue Scale (EVA-F), Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS-21) (to assess symptoms of depression, anxiety and stress), questionnaire to identify the presence of insomnia and collection for laboratory tests. Data analysis was performed using SPSS version 21.0. **Results and Discussion:** 77% of participants had symptoms of fatigue according to IBD-F. The mean fatigue on the Visual Analogue Scale was 5.60 (SD 1.91). Of the patients with fatigue symptoms, 52 (67%) were female and 25 (33%) were male ($p=0.037$). Forty-five patients practiced physical activity regularly, and of these, 66% had fatigue and 34% did not show symptoms of exhaustion ($p=0.026$). The average diagnosis time for patients with fatigue was 96.92 months (SD 74.92) and for those without fatigue it was 128.04 months (SD 106.75) ($p=0.018$). There was an association between fatigue and symptoms of depression ($p = 0.003$), anxiety ($p = 0.004$), stress ($p = 0.001$) and insomnia ($p = 0.003$). No association was found between fatigue and anemia, thyroid evaluation, inflammatory markers, vitamin B 1, B 12 and iron deficiency. **Conclusion:** No association was found between fatigue and anemia, vitamin B1, B12 and iron deficiency, thyroid function and inflammatory markers in CD patients undergoing pharmacological treatment. An association was observed between fatigue and female gender, sedentary lifestyle, depression, anxiety, stress and insomnia. New studies are needed to track and understand the factors associated with fatigue in CD, helping to define pharmacological and non-pharmacological treatments.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Crohn's disease; Fatigue; Quality of life; Anemia.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DAAS-21 *Depression Anxiety Stress Scale -21*

DC - Doença de Crohn

DII - Doença Inflamatória Intestinal

ECCO- *European Crohn's and Colitis Organization*

EVA - Escala Visual Analógica

EVA- F - Escala Visual Analógica de Fadiga

FACIT-F- Avaliação Funcional da Terapia de Fadiga Crônica

FDA - *Food and Drug Administration*

FQ - Questionário de Fadiga

HGRS - Hospital Geral Roberto Santos

HPT - Eixo Hipotálamo-hipófise-tireoide

IBD-F - Questionário de Doença Inflamatória – Fadiga

IBDQ- Questionário Qualidade de Vida na Doença Inflamatória Intestinal

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IV - Intravenoso

MAF - Avaliação Multidimensional de Fadiga

MFI- 20 - Inventário Multidimensional de Fadiga

p – Doença Perianal

PCR - Proteína C Reativa

PPGFARMA - Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências

PROMIS - *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*

RAM - Reação Adversa a Medicamentos

RCU - Retocolite Ulcerativa

SC – Subcutâneo

SIBDQ – *Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGI - Trato gastrointestinal

TGS - Trato Gastrointestinal Superior

TFTs - Testes de Função Tireoidiana

TRH - Tireotropina Hipotalâmico

TSH - Hormônio Estimulador da Tireoide

UNEB - Universidade do Estado da Bahia

VHS - Velocidade de Hemossedimentação

WE - Encefalopatia de Wernicke

LISTA DE TABELAS

Tabela 01.	Presença de Fadiga <i>versus</i> Características sociodemográficas de pacientes com DC atendidos em um centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil (2023-2024)48
Tabela 02.	Comparação de sintomas de depressão, ansiedade, estresse e insônia com a presença de fadiga em pacientes com DC atendidos em um centro de referência em Salvador-Bahia, Brasil (2023-2024)49
Tabela 03.	Comparação dos resultados de exames laboratoriais de acordo com a presença de fadiga em pacientes com DC atendidos em um centro de referência em Salvador- Bahia, Brasil (2023-2024)50

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS.	20
3.1 GERAL	20
3.2 ESPECÍFICOS	20
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
3.1 DOENÇA DE CROHN	21
3.2 DOENÇA DE CROHN E FADIGA	27
3.3 INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DA FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	30
3.4 DEPRESSÃO, ANSIEDADE E ESTRESSE VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	32
3.5 INSÔNIA VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	34
3.6 ATIVIDADE FÍSICA VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	35
3.7 ANEMIA VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	35
3.8 QUALIDADE DE VIDA VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	36

3.9	FUNÇÃO TIREODIANA VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	37
3.10	DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B 1 VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	38
3.11	DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B 1 VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	39
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1	DESENHO DO ESTUDO	40
4.2	LOCAL DO ESTUDO	40
4.3	ASPECTOS ÉTICOS	40
4.4	PARTICIPANTES DO ESTUDO/RECRUTAMENTO	41
4.5	CRITÉRIOS ELEGIBILIDADE	41
4.5.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	41
4.5.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:	41
4.6	RECORTE TEMPORAL	42
4.7	COLETA DE DADOS	42
4.8	DESCRIÇÕES DOS INSTRUMENTOS UTILIZADOS PARA A COLETA DE DADOS	43
4.8.1	CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL	43
4.8.2	<i>DEPRESSION, ANXIETY, AND STRESS SCALE – DAAS 21</i>	43

4.8.3	ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE FADIGA (EVA-F) E IBD-FADIGA	44
4.9	LOCAL DE ARMAZENAMENTO DOS INSTRUMENTOS E DOCUMENTOS COLETADOS	45
4.10	VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES	45
4.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5.	RESULTADOS	46
6.	DISCUSSÃO	51
7.	CONCLUSÕES	58
	REFERÊNCIAS	57
	APÊNDICES	73
	Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	73
	Apêndice B “Questionário Sociodemográfico, Montreal, Terapia Farmacológica e dados antropométricos”	76
	Apêndice C – Participação em Congressos e outros eventos	80
	ANEXOS	83
	Anexo A – IBD-F FADIGA	83
	Anexo B – Escala Visual Analógica - Fadiga	85
	Anexo C – <i>Depression, Anxiety, And Stress Scale</i> (DASS-21)	86

Anexo D - Comprovante de submissão e cópia do manuscrito.87
--	----------------

1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma condição inflamatória crônica que resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais que influenciam as respostas imunes (SEYEDIA *et al.*, 2019). A DII afeta sete milhões de indivíduos em todo o mundo, manifestando-se como dor abdominal, diarreia e sangramento retal, levando a danos irreversíveis e disfunção intestinal (BORREN *et al.*, 2020).

As principais formas da DII são retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC) (SEYEDIA *et al.*, 2019). A DC é uma condição inflamatória crônica que afeta o trato gastrointestinal. Pode causar lesões da boca ao ânus e complicações extraintestinais (VEAUTHIER; HOMECKER, 2018). A terapia farmacológica visa reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida. A terapia de primeira linha para DC geralmente consiste em esteroides para depois adicionar terapia biológica. Outros tratamentos podem ser necessários, como cirurgia (CUSHING; HIGGINS, 2021).

A DII está associada a um impacto substancial na qualidade de vida, resultando em prejuízo na produtividade do trabalho, aumento do número de cirurgias, internações, fadiga, dor, estresse, ansiedade e depressão (PARRA *et al.*, 2019).

Pacientes com DII são cada vez mais diagnosticados em idade precoce. Eles devem fazer tratamento crônico regularmente, enfrentar hospitalizações frequentes devido a exacerbações da doença e, muitas vezes, cirurgias, o que pode afetar significativamente sua qualidade de vida. Frequentemente, essas doenças contribuem para a incapacidade de viver uma vida plena de trabalho, além de outras limitações. Portanto, a DII tornou-se um desafio global significativo para a saúde pública (MAHADEA *et al.*, 2021).

A fadiga é um dos sintomas agravantes e desafiadores mais comuns relatados por adultos com DII, afetando cerca de 80% dos pacientes com DII que apresentam inflamação ativa e até 50% daqueles em remissão (BORREN *et al.*, 2020). A etiologia da fadiga é multifatorial e está relacionada à inflamação, anemia, deficiência de nutrientes, medicamentos e microbioma intestinal, sendo que é mais presente na DC do que na RCU (GRIMSTAD;

NORHEIM, 2016; NOCERINO *et al.*, 2019). A fadiga é debilitante e onerosa para o paciente e sistema de saúde, não apresenta terapias bem estabelecidas, sendo importante investigar fatores de risco e, dessa forma, colaborar para prevenir ou reduzir os sintomas (ARTOM *et al.*, 2016; FARREL *et al.*, 2020).

A fadiga é uma das três principais preocupações dos pacientes com DII, junto como ostomia e controle intestinal (KEIGHTLEY *et al.*, 2018). A revisão sistemática com metanálise realizada por D'Silva *et al.* (2021) identificou que a prevalência global de fadiga em adultos com DII é de 47%. Dentre os pacientes com DII, os indivíduos com DC são os que apresentam maiores taxas de fadiga (GONG *et al.*, 2021).

Em pacientes com DC relatando fadiga, uma proporção maior era do gênero feminino, estava desempregado, tinha doença moderada/grave e tinha uma pontuação média mais alta no Índice de Atividade da Doença de Crohn comparado a pacientes sem fadiga (REGUEIRO *et al.*, 2022).

A fadiga também afeta as condições laborais dos pacientes com DII, pois está associada ao absenteísmo e é motivo de afastamento do trabalho, superando consultas médicas e dor abdominal. Esses fatores contribuem para a aposentadoria precoce, redução da realização pessoal e aumento de desemprego (McGING *et al.*, 2021).

Estudos identificam que possíveis fatores de risco associados à fadiga em pacientes com DII são: distúrbio do sono, ansiedade, depressão, anemia, esteroides sistêmicos, fase ativa, gênero feminino, menor duração da doença e cirurgias relacionadas à DII (CHAVARRÍA *et al.*, 2019; D'SILVA *et al.*, 2021; GONG *et al.*, 2021).

Vários fatores, como deficiência de ferro, baixos níveis séricos de vitamina D e magnésio, distúrbios do sono, abuso de álcool e estresse emocional, foram identificados como contribuintes para a fadiga na DII. Devido à complexidade subjacente dos fatores que contribuem para a fadiga, os tratamentos geralmente são empíricos e a resolução dos sintomas é difícil de alcançar. Embora comum, a fadiga geralmente é subnotificada e não tratada, apesar de haver necessidade de avaliação sistemática em pacientes com DII (REGUEIRO *et al.*, 2022).

Poucos estudos, até o momento, mediram a fadiga na DII como um desfecho primário. Estudos que se concentram sobre as variáveis associadas à fadiga em pacientes com DC são ainda mais escassos, especialmente em países da América Latina (RADFORD *et al.*, 2020).

Diante desse contexto, são importantes estudos que descrevam os fatores que contribuem para fadiga em pacientes com DC, pois podem colaborar para prevenção e redução dos sintomas, melhorando a qualidade de vida desse público-alvo e reduzindo gastos para o sistema de saúde. A vista disso, esta pesquisa teve a seguinte questão: quais são as variáveis associadas à fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico?

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar variáveis associadas à fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a associação de dados sociodemográficos com a fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico;
- Avaliar a associação de depressão, ansiedade, estresse e insônia com a fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico;
- Avaliar a associação da prática de atividade física com a fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico;
- Avaliar a associação da deficiência de ferro com a fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico;
- Avaliar a associação entre anemia e fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico.
- Avaliar a associação da deficiência de vitamina B1 com a fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico;
- Avaliar a associação da deficiência de vitamina B12 com a fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico;
- Avaliar a associação entre biomarcadores inflamatórios com a fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico;
- Avaliar a associação da função tireoidiana com fadiga em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico;

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DOENÇA DE CROHN

A DII, incluindo a DC e a RCU, é uma doença inflamatória crônica que afeta o trato gastrointestinal e é caracterizada por um curso progressivo e imprevisível da doença (MARK *et al.*, 2019). A RCU envolve caracteristicamente o reto e o cólon, enquanto a DC pode envolver qualquer parte do trato gastrointestinal. A DC tem como sintomas mais típicos crises de diarreia, febre, dor abdominal recorrente e emagrecimento. Na evolução do quadro clínico, podem surgir complicações locais e sistêmicas, ocasionando um impacto significativo na qualidade de vida (SELVARATNAM *et al.*, 2019; PALMIRO *et al.*, 2021).

Os sintomas associados à DC podem aumentar e diminuir, mas a inflamação sistêmica subjacente pode levar a danos intestinais progressivos, cumulativos e muitas vezes irreversíveis e ao risco de complicações, se não for tratada adequadamente. As complicações associadas à inflamação contínua na DC incluem estenoses, obstruções, fístulas e abscessos. Outras complicações incluem anemia, deficiências nutricionais, perda de densidade óssea e perda progressiva de qualidade de vida (AGRAWAL *et al.*, 2021).

No século XX, a DII era considerada uma doença ocidental na América do Norte e na Europa, e não na América do Sul, Europa Oriental, Ásia ou África. No entanto, a incidência e a prevalência da DII aumentaram globalmente no século XXI (PARK; CHEON, 2021). A incidência e a prevalência das DII têm aumentado, principalmente nos países desenvolvidos, acometendo jovens em idade ativa e causando impacto na sua qualidade de vida (FICAGNA *et al.*, 2020). As estimativas atuais colocam a prevalência mundial de DII em 0,4%–0,6% (LIN *et al.*, 2018). Embora a incidência da DII tenha sido estável nas regiões europeias e norte-americanas, a incidência e prevalência da DII estão aumentando constantemente nos países da América Latina (ZALTMAN *et al.*, 2021).

No estado de São Paulo nos anos de 2012 – 2015 a taxa média de DC foi de 6,14 casos por 100.000 habitantes/ano (GASPARINI, 2018). O Brasil tem um dos maiores aumentos na incidência de DII entre os países recentemente

industrializados (ZALTMAN *et al.*, 2021). As DII no Brasil representam elevada morbidade e gastos significativos para o sistema de saúde (BRITO *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado por Quaresma e colegas (2022), com um total de 212.026 pacientes com DII foi observado que a incidência de DII aumentou de 9,4 em 2012 para 9,6 por 100.000 em 2020; para RCU, a incidência aumentou de 5,7 para 6,9 por 100.000 (AAPC = 3,0%; IC 95% 1,51, 4,58) e para DC a incidência diminuiu de 3,7 para 2,7 por 100.000 (AAPC = -3,2%; IC 95% -4,45, -2,02). A prevalência de DII aumentou de 30,0 em 2012 para 100,1 por 100.000 em 2020 (AAPC=14,8%; IC 14,78-14,95).

A DC pode resultar de uma interação complexa entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e microbiota intestinal alterada, levando a respostas imunes inatas e adaptativas desreguladas (TORRES *et al.*, 2016). Vários fatores contribuem para o risco de desenvolver ou ser diagnosticado com DC, como disfunção da barreira intestinal, nível socioeconômico e níveis de estresse, viver em áreas suburbanas e obesidade (MISHRA *et al.*, 2022; TIAN; ZANG, 2022).

A patogênese da DC é baseada na inflamação tecidual, causada por uma resposta imune irrefreável contra antígenos bacterianos luminais. Células imunes como células T CD4, células T CD8, células B, monócitos CD14 e *natural killers*, estão envolvidas neste processo à medida que se infiltram no intestino de pacientes com DC. A patogênese também é sustentada pela interação dessas células com integrinas, moléculas de adesão e múltiplas quimiocinas, responsáveis pela produção de níveis elevados de citocinas inflamatórias, representando o alvo de células imunes e não imunes e a promoção da inflamação da mucosa (PETAGNA *et al.*, 2020).

Em pacientes com DC estabelecida, fatores de estilo de vida (atividade física e obesidade, estresse, sono) podem afetar significativamente a história natural e os resultados clínicos. Todos os pacientes com DC devem ser aconselhados a evitar ou parar de fumar. Pacientes com DC apresentam risco aumentado de câncer, osteoporose, anemia, deficiências nutricionais, depressão, infecção e eventos trombóticos (VEAUTHIER; HOMECKER, 2018; ROZICH; HOLMER; SINGH, 2020).

A DC não afeta apenas o sistema gastrointestinal, mas também uma ampla gama de manifestações extraintestinais e risco aumentado de doenças cardiovasculares, o que afeta seriamente a qualidade de vida e causa enormes ônus econômicos. As manifestações extraintestinais podem também cursar com comprometimento articular (artralgia, espondilite, sacroiliíte e outras artrites), dermatológico (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), hepático (colangite esclerosante), oftalmológico (esclerite, uveíte), entre outros (TIAN; ZHANG, 2022).

Até 50% dos pacientes com DII apresentam pelo menos uma manifestação extraintestinal, que pode se apresentar antes do diagnóstico de DII. Outros exemplos de manifestação extraintestinal são: artropatias, artrite periférica, artralgia, doença óssea metabólica, uveíte anterior (relacionada à DC, a uveíte é frequentemente bilateral, de início insidioso e de longa duração), perda auditiva neurossensorial, síndrome de Cogan, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, infecção, malignidade, reações alérgicas e inflamação paradoxal, eczema psoriasiforme, eczema, xerose, colangite esclerosante secundária, trombose da veia porta, pancreatite aguda, doenças cardiovasculares e insuficiência renal (HARBORD *et al.*, 2015).

A maioria das manifestações extraintestinais está diretamente associada a um surto intestinal contínuo. As manifestações musculoesqueléticas são comuns (surgindo em cerca de 40% dos pacientes com DII). As manifestações cutâneas da DII ocorrem em até 15% dos pacientes com DII. Cerca de 2% a 5% dos pacientes com DII apresentam manifestações oculares, tornando os olhos o terceiro tecido extraintestinal mais comum, além das articulações e da pele afetadas pela DII. Os pacientes com DII podem apresentar manifestações hepatobiliares em cerca de 50% dos pacientes durante a doença (MALIK; AURELIO, 2023).

A anemia é a complicação sistêmica e manifestação extraintestinal mais comum da DII, especialmente em pacientes com DC (DIGNASS *et al.*, 2015; KANG *et al.*, 2020). A causa mais frequente é determinada pelo déficit de ferro (perda crônica, má absorção por inflamação e ulceração da mucosa e síndrome do intestino curto); no entanto, pode haver outros fatores etiológicos, como deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, efeitos de citocinas pró-inflamatórias ou hemólise e certos medicamentos (DRANGA *et al.*, 2021).

A deficiência de vitamina B12 (cobalamina) e folato podem ocorrer na DII, especialmente após a ressecção ileal. Os níveis séricos de vitamina B 12 e ácido fólico devem ser medidos pelo menos uma vez por ano ou se houver macrocitose. Os pacientes em risco de deficiência de vitamina B 12 ou de ácido fólico (por exemplo, doença do intestino delgado ou ressecção) necessitam de vigilância mais rigorosa (DIGNASS *et al.*, 2015).

A vitamina B12 e o folato têm papéis cruciais na síntese de ácidos nucleicos e na eritropoiese. Durante sua diferenciação, os eritroblastos necessitam de ambas as vitaminas para a proliferação, e sua deficiência levam à macrocitose, apoptose dos eritroblastos e anemia. Há relatos mostrando maior prevalência de deficiência de vitamina B12 na DC do que em controles saudáveis. O íleo é o local de absorção de Vitamina B 12 e a ressecção ileal de mais de 30 cm predispõe à deficiência de vitamina B 12 (GHISHAN; KIELA, 2017).

Existem várias causas para a deficiência de folato na DC: desnutrição, má absorção, utilização excessiva de folato e medicamentos. Uma combinação desses fatores pode ser responsável pela deficiência dessa vitamina em alguns casos (İBRAHİM KORAL ÖNAL, 2013). Pan *et al.* (2017) realizaram uma metanálise sobre associação entre níveis de folato e vitamina B 12 em pacientes com DII. Eles concluíram que as concentrações séricas de folato em pacientes com DII foram menores do que aquelas em controles saudáveis, e baixas concentrações séricas de ácido fólico podem ser um importante fator de risco para pacientes com DII.

A deficiência de vitamina B 1 é relativamente comum na DII, resultando em fadiga, irritabilidade, perda de memória, distúrbios do sono, náuseas, vômitos e dor abdominal, bem como déficits neurológicos graves, como a encefalopatia de Wernicke (WE). O tratamento substancial com vitamina B 1 em todas as pessoas em risco de desnutrição na DII é necessário para prevenir o desenvolvimento de WE. Geralmente, a WE foi causada por náuseas e vômitos na DC e na RCU (OUDMAN *et al.*, 2021).

A DII está associada a doenças autoimunes da tireoide coexistentes, como a tireoidite de Hashimoto. A DC está associada a um aumento na frequência de câncer de tireoide. O risco de câncer de tireoide aumenta em pacientes com alta ingestão de multivitamínicos, e pacientes com DII

geralmente recebem multivitaminas para desnutrição e/ou má absorção intestinal. O uso de imunomoduladores como azatioprina e 6-mercaptopurina está associado a um risco aumentado de câncer, especificamente distúrbios linfoproliferativos. A linfoproliferação, por outro lado, foi associada ao desenvolvimento de câncer de tireoide (WADHWA; LOPEZ; SHEN, 2016).

O manejo da DC tem sido visto como um desafio em evolução, devido às suas manifestações amplamente heterogêneas, características sobrepostas com outras doenças inflamatórias, manifestações extraintestinais muitas vezes elusivas e de etiologia incerta. As intervenções terapêuticas são adaptadas para abordar a resposta sintomática e a tolerância subsequente da intervenção. A cronologia do tratamento deve favorecer a dose de tratamento da doença aguda ou "terapia de indução", seguida de manutenção da resposta adequada ou remissão, ou seja, "terapia de manutenção" (GAJENDRAN *et al.*, 2018).

O tratamento farmacológico deve ser adaptado com base em vários fatores, como gravidade da doença, subtipo, comportamento e localização. Além disso, é importante considerar outros fatores como idade ao diagnóstico, extensão das lesões e manifestações extraintestinais. De fato, nenhuma dos medicamentos usadas no tratamento da DC demonstrou ser curativa ou completamente segura (PETAGNA *et al.*, 2020).

As decisões de tratamento da DC são guiadas pela gravidade da doença e pelo risco de resultados ruins. Os pacientes geralmente recebem corticosteroides para tratar os surtos de sintomas. Pacientes com doença de alto risco recebem biológicos, com ou sem imunomoduladores, para induzir e manter a remissão (VEAUTHIER; HOMECKER, 2018).

Tratamento mais precoce e intenso com terapias biológicas ou pequenas moléculas poderia mudar profundamente a história natural da DC e diminuir as complicações e a necessidade de hospitalização e cirurgia. Embora biomarcadores menos invasivos estejam em desenvolvimento, o diagnóstico ainda depende de endoscopia e avaliação histológica de espécimes de biópsia. A DC é uma doença complexa e o tratamento deve ser personalizado para abordar o mecanismo patogênico subjacente (RODA *et al.*, 2020).

Como não há cura para a DC, as opções de tratamento visam reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida. As intervenções podem ser

farmacológicas e não farmacológicas. A terapia medicamentosa visa induzir a remissão, posterior manutenção dessa remissão e equilíbrio nutricional. Dentre as opções farmacológicas têm-se medicamentos anti-inflamatórios como corticoides. Eles são usados como primeira linha para reduzir inflamações e evitar danos ao trato intestinal. Os imunomoduladores e biológicos têm a função de reduzir a liberação de substâncias, como citocinas, que causam inflamação do revestimento intestinal. Os produtos biológicos incluem anticorpos anti-fator de necrose tumoral alfa, como infliximabe, adalimumabe e golimumabe (TORRES *et al.*, 2016).

Para pacientes ambulatoriais com DC de baixo risco, leve, ileal ou ileocolônica, recomenda-se a indução da remissão com budesonida. Nenhum grande estudo randomizado apoiou o uso de antibióticos ou antimicobacterianos no tratamento da DC. Pacientes selecionados com DC leve a moderada podem se beneficiar da terapia de manutenção com azatioprina (CLAYTOR *et al.*, 2023).

As tiopurinas são importantes na terapia de manutenção poupadora de esteroides, enquanto os agentes antifatores de necrose tumoral desempenham um papel fundamental, especialmente na DC fistulizante. A resposta abaixo do ideal a esses medicamentos pode exigir o escalonamento para outras terapias imunossupressoras e biológicas, e a intervenção cirúrgica ainda é necessária em uma proporção de pacientes. Adaptar o tratamento para controlar fenótipos específicos do paciente, gravidade da doença e desejos do paciente está se tornando mais viável com a crescente variedade de opções terapêuticas na DC (COCKBURN *et al.*, 2023).

Quanto às abordagens para a DC não farmacológicas, incluem estratégias nutricionais, atividade física, estratégias psicológicas e cirurgias (ANDRADE *et al.*, 2020; MISHRA *et al.*, 2022). A DII está associada a uma carga psicossocial significativa. O curso da DII pode ser crônico e imprevisível, com sintomas embaraçosos e dolorosos que podem deixar os indivíduos preocupados com muitos aspectos da vida, como controle intestinal, fadiga, isolamento social e medo de desenvolver câncer ou precisar de cirurgia (KNOWLES *et al.*, 2018).

A DII tem sido associada à uma baixa qualidade de vida e a um impacto negativo na produtividade do trabalho, em comparação com a população em

geral. Um estudo transversal multicêntrico com 407 pacientes adultos com DC e RCU realizado no Brasil demonstrou que a atividade moderada a grave da DII, especialmente entre os pacientes com DC, está associada a um impacto substancial na qualidade de vida, comprometimento da produtividade no trabalho e aumento do número de cirurgias de DII e hospitalizações no Brasil (PARRA *et al.*, 2019).

A DC é uma doença crônica e tende a ser progressiva, gerando repercussões importantes na qualidade de vida dos pacientes diagnosticados, tais como, alterações relacionadas ao âmbito social, psicológico e profissional (BRITO *et al.*, 2020). O estudo transversal observacional, descritivo e analítico, realizado por Ficagna *et al.* (2020) avaliou a qualidade de vida de pacientes com doença inflamatória intestinal utilizando o *Short Form 36 Health Survey* (SF-36). Os pesquisadores concluíram que os principais impactos na qualidade de vida foram os aspectos emocionais e sintomas sistêmicos da DII, sendo fundamental o acompanhamento multidisciplinar.

Vasconcelos *et al.* (2018) fizeram uma revisão integrativa sobre a qualidade de vida na DII. Eles concluíram que a qualidade de vida é afetada negativamente, especialmente nas relações pessoais e profissionais. Outro fator que impacta a qualidade de vida dos pacientes com DC é a fadiga, caracterizada pela exaustão física, mental, emocional e a dificuldade do seu gerenciamento (FARREL *et al.*, 2020).

3.2 DOENÇA DE CROHN E FADIGA

A qualidade de vida tornou-se um conceito significativo e alvo de pesquisa e prática na área de saúde. Tradicionalmente, resultados de qualidade de vida não eram importantes objetivos em pesquisas de saúde. No entanto, nas últimas décadas, mais pesquisas se concentraram na qualidade de vida dos pacientes e o uso de avaliações de qualidade de vida aumentou. Essas pesquisas avaliam, por exemplo, aspectos emocionais, sociais, estado geral de saúde, condições físicas, qualidade do sono, saúde mental e fadiga (HARALDSTAD *et al.*, 2019).

A fadiga é um subcomponente da qualidade de vida. Ela é provavelmente o sintoma mais comum da doença e afeta os que sofrem de

condições agudas e crônicas. No entanto, há confusão na definição e uso do termo fadiga (REAM; RICHARDSON, 1996). A fadiga tem um conceito multidimensional com implicações na fisiologia muscular, saúde emocional, mental e impacto na vida econômica e social (JOYNER, 2016). Os sintomas de fadiga são definidos como uma sensação avassaladora, debilitante e sustentada de exaustão que diminui a capacidade de realizar atividades diárias (SEIFERT; BAERWALD, 2019; MARRIE *et al.*, 2023).

A fadiga é multidimensional com componentes subjetivos e objetivos. O componente subjetivo físico engloba a fraqueza, incapacidade percebida de iniciar ou concluir tarefas. O componente subjetivo cognitivo envolve a dificuldade de concentração e pensamento claro. O fator subjetivo afetivo está relacionado à motivação diminuída, humor deprimido e sem energia. O componente objetivo físico compreende a diminuição mensurável da atividade física e/ou desempenho com atividade repetida, ou prolongada. O componente objetivo cognitivo avalia a diminuição mensurável na função cognitiva ou desempenho (por exemplo, memória) com testes repetidos/prolongados (VAN LANGENBERG; GIBSON, 2010).

A fadiga relacionada à DII é conceituada como envolvendo componentes físicos, cognitivos e emocionais. (MARRIE *et al.*, 2023). Na DII, estima-se que cerca de 22% a 77% dos adultos apresentam sintomas de exaustão. A fadiga também difere pela atividade da doença, com 22%–41% dos adultos com DII em remissão e 44%–86% dos adultos com a doença ativa experimentando fadiga (DAVIS *et al.*, 2021). A prevalência de fadiga na DC varia de 44% a 86%, e supera a prevalência de sintomas depressivos e ansiosos (BANOVIC *et al.*, 2020). A fadiga é duas vezes mais comum em pacientes com DII do que em controles saudáveis. Ocorre em até 50% dos pacientes com DII no momento do diagnóstico e é mais comum na DC (48–62%) do que na RCU (42–47%) (NOCERINO *et al.*, 2020).

O manejo da fadiga em pacientes com DII pode ser bastante desafiador, devido à sua etiologia complexa e ao conhecimento limitado sobre a patogênese da fadiga relacionada à DII, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar. Devem-se realizar nesses pacientes, avaliações completas da fadiga, estratégias gerais antifadiga, intervenções e reavaliação, incluída

avaliação da terapia farmacologia, pois a fadiga pode ser uma reação adversa de certos medicamentos (STROIE *et al.*, 2023).

A patogênese da fadiga é apenas parcialmente compreendida. Uma hipótese importante é que faz parte de um mecanismo de defesa evolutivamente conservado, desencadeado por infecção ou inflamação aguda. A fadiga tem sido estudada mais frequentemente no contexto de doenças reumáticas, câncer e síndrome de fadiga crônica/encefalomielite. No entanto, nos últimos anos, tem sido publicado um número crescente de estudos sobre a fadiga na DII (GRIMSTAD; NORHEIM, 2016).

Em pacientes com DC, a fadiga é mais prevalente, que em pacientes com RCU. O comprometimento da qualidade de vida é afetado suficiente pela fadiga para merecer tratamento. A identificação de fatores associados à fadiga em pacientes com DC pode ajudar na tomada de decisões terapêuticas (medicamentosas e não medicamentosas) (VILLORIA *et al.*, 2017). Estudos recentes têm identificado que fatores como atividade da doença, distúrbios do sono, anemia, dor e depressão estão associados à fadiga em pacientes com DC, sendo necessários estudos clínicos adicionais para compreender melhor essas associações (FRIGSTAD *et al.*, 2018).

A revisão da literatura realizada por Nocerino *et al.* (2020) sobre etiologia e manejo da fadiga em pacientes com DII identificou os seguintes pontos como etiologia da fadiga: inflamação (citocinas inflamatórias que ativam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal), anemia (sangramento crônico, deficiência de ferro, vitamina B 12 e folato, anemia de doença crônica), deficiências de micronutrientes (má absorção, diarreia, restrições alimentares autoimpostas ou estado catabólico), medicamentos (efeito adverso do medicamento) e microbioma intestinal (disbiose e eixo intestino-cérebro).

Características clínicas como atividade da doença, tempo desde o diagnóstico de DII, tratamentos (metotrexato, tiopurina, 5-ASA ou biológico) e parâmetros analíticos (níveis de hemoglobina e proteína C reativa) têm sido relacionados à fadiga. Múltiplas deficiências de micronutrientes, incluindo minerais e vitaminas, foram relatadas na DII. Algumas dessas deficiências (por exemplo, ácido fólico, vitamina D, ferro, niacina ou selênio) são comumente associadas à fadiga (VILLORIA *et al.*, 2017).

3.3 INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO DA FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

A fadiga tem crescido em importância entre pacientes com doenças crônicas. Estudos têm sido realizados nos últimos 10-15 anos para identificar as características da fadiga, seus preditores, seus efeitos, a correlação com diversos aspectos da doença, bem como o desenvolvimento de novas escalas para medir a fadiga, envolvendo vários domínios (DINIZ *et al.*, 2017).

Medir a fadiga faz parte de um esforço sistêmico que tenta abordar todo o espectro da carga de sintomas em pacientes com diferentes doenças. Avaliações baseadas em um único item é uma prática comum (“Você está se sentindo cansado?” ou “Você sofre de falta constante de energia?”); no entanto, à luz da alta prevalência e importância clínica da fadiga, foram desenvolvidas ferramentas baseadas em questionários para melhor caracterizar a gravidade e as possíveis influências da fadiga (CHAO; HUANG; CHIANG, 2016).

A fadiga é um problema significativo na DII. O uso de diferentes instrumentos para medir a fadiga e a atividade da doença em populações heterogêneas de estudo contribuiu para a variabilidade nos dados sobre prevalência e possíveis fatores de risco (GRIMSTAD; NORHEIM, 2016).

A natureza subjetiva e multifacetada da fadiga dificulta sua compreensão e medição. Quantificar a fadiga é um desafio, devido à falta de uma estrutura de consenso e terminologia. Atualmente, as medidas de autorrelato são usadas para a avaliação da fadiga. Os instrumentos podem ser categorizados com base no número de dimensões da doença medidas: instrumentos unidimensionais registram um único componente de fadiga e instrumentos multidimensionais dividem a fadiga em, por exemplo, dimensões físicas e mentais ou cognitivas (CZUBER-DOCHAN *et al.*, 2014; GRISMSTAD; NORHEIM, 2016; VIJVER *et al.*, 2019).

Para medir a fadiga, várias ferramentas de autoavaliação estão disponíveis e são aplicadas na pesquisa de DII: Avaliação Funcional da Terapia de Fadiga Crônica (FACIT-F), Questionário de Fadiga (FQ), Avaliação Multidimensional de Fadiga (MAF), Inventário Multidimensional de Fadiga (MFI-20) e a escala de autoavaliação do paciente com doença inflamatória intestinal-

fadiga (IBD-F). O FQ, MAF, MFI-20 e FACIT-F são instrumentos de avaliação com propriedades de medida adequadas. No entanto, eles não foram desenvolvidos particularmente para DII (STOKER *et al.*, 2023).

A revisão de Grismstad e Norheim (2016) identificou treze instrumentos diferentes, sendo usados para medir a fadiga em pacientes com diagnóstico de DII, sendo que o Inventário Multidimensional de Fadiga foi o instrumento mais utilizado entre os estudos. Esse inventário é um instrumento de autorrelato de 20 itens projetados para medir a fadiga, e abrange as seguintes dimensões: fadiga geral, fadiga física, fadiga mental, motivação reduzida e atividade reduzida (STMETS *et al.*, 1995).

A escala visual analógica (EVA) é uma ferramenta prática para a avaliação da fadiga e também presente em estudos sobre DII e fadiga. A EVA tornou-se uma ferramenta bastante utilizada nos estudos, mesmo sendo um relato subjetivo. A EVA é uma ferramenta na qual utiliza escores em medidas autorreferidas sobre o fenômeno que está sendo avaliado; a escala é composta por uma linha horizontal de 100 milímetros com palavras ancoradas no início e final, e visa expressar a mais positiva e a mais negativa da percepção subjetiva da fadiga determinada no momento quando a escala é exposta. A EVA é de extrema simplicidade e de baixo custo, sendo um instrumento de alta aplicabilidade (PEREIRA, 2022).

Outro instrumento que está sendo utilizado nos últimos anos para medir de forma quantitativa a fadiga é a escala IBD-Fadiga, que foi desenvolvida, testada e validada para pacientes com doença inflamatória intestinal, sendo o primeiro específico para esse público. Essa escala consiste em itens gerados especificamente a partir de questões de importância para pessoas com fadiga na DII e foi considerada válida e razoavelmente confiável em testes iniciais (CZUBER-DOCHAN *et al.*, 2014).

A escala IBD-F visa avaliar a fadiga específica da DII. O questionário tem três sessões, a primeira composta de cinco questões que avaliam a frequência e intensidade da fadiga, a segunda sessão com 30 questões que avaliam a experiência e o impacto da fadiga na vida diária e a terceira sessão com questões subjetivas sobre o que pensa o paciente sobre as causas da fadiga. Pontuações mais altas indicam maior fadiga e maior impacto da fadiga. Esta escala foi desenvolvida através da realização de entrevistas

aprofundadas com participantes com DII, a fim de obter informações sobre a sua experiência e, em última análise, representar questões de importância específica para pessoas com fadiga e DII (ARTOM *et al.*, 2017). A escala IBD-Fadiga tem uma versão em português-Brasil, que mostrou ter excelente consistência interna, propriedades de medida adequadas e seu uso é recomendado na prática clínica e na pesquisa em pacientes com DII (LAGE *et al.*, 2020).

Medidas padronizadas de fadiga para pacientes com DII podem ser úteis em ambientes clínicos e pesquisa para identificar indivíduos que podem se beneficiar de intervenções de gerenciamento de fadiga. As diretrizes de gerenciamento de fadiga sugerem a triagem de fadiga como uma etapa fundamental, com triagem que discrimina entre pessoas com fadiga leve e grave e assim estabelecer ações que reduzam a exaustão e melhore a qualidade vida dos pacientes (MARRIE *et al.*, 2023).

3.4 DEPRESSÃO, ANSIEDADE E ESTRESSE VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

As taxas de ansiedade e depressão são maiores em indivíduos com DII do que em controles saudáveis (ansiedade 19,1% versus 9,6%, depressão 21,2% versus 13,4%). A vida profissional também pode ser prejudicada pela doença, resultando em absenteísmo, redução da jornada de trabalho e mudanças na escolha da carreira, contribuindo para o ônus financeiro (KNOWLES *et al.*, 2018).

Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam risco aumentado de desenvolver ansiedade e/ou depressão. Pacientes com DII com depressão/ansiedade têm maiores taxas de hospitalização e maior gravidade da doença quando comparado com os que não apresentam ansiedade e/ou depressão. A prevalência de ansiedade e depressão na DII foi pelo menos o dobro da população geral. (GAO *et al.*, 2021).

Baseada em 79 estudos primários, estima-se que cerca de 15% dos pacientes com DII apresentam depressão e mais de 20% dos pacientes apresentam sintomas de depressão, o que é maior que o esperado na população geral. (NEUENDORF *et al.*, 2016). A depressão e a ansiedade influenciam o curso e a gravidade da doença intestinal subjacente. Portanto, é

importante considerar a terapia psicológica adequada em pacientes com DII. (SGAMBATO *et al.*, 2017).

Tomazoni e Benvegnú (2018) investigaram a prevalência de sintomas de ansiedade e depressão em pacientes brasileiros diagnosticados com doença de Crohn, bem como sua qualidade de vida. Foram incluídos 110 pacientes brasileiros com idade entre 21 e 59 anos, ambos os sexos, com doença de Crohn. O total, 61,7% dos participantes relataram sintomas de ansiedade ou depressão, ou ambos.

A depressão é mais comum em pessoas com doença inflamatória intestinal do que na população geral e foi o fator mais frequentemente associado à fadiga em pacientes com DII (GRIMSTAD; NORHEIM, 2016). Esse é fator preocupante, tendo em vista que a depressão é um distúrbio que está associado ao aumento da incapacidade e dos custos e a resultados negativos para a saúde ao longo do tempo. Tratamentos antidepressivos na forma de medicamentos ou psicoterapia estão disponíveis, mas uma grande proporção dos tratados não responde totalmente, e a recaída ou recorrência dos sintomas é frequente entre aqueles que se recuperam (ALMEIDA, 2014).

Assim como a depressão, a ansiedade também é prevalente em pacientes com DII devido à comunicação bidirecional através do eixo intestino-cérebro e cronicidade dos sintomas, e devido à qualidade de vida prejudicada e funcionamento social reduzido (BARBERIO *et al.*, 2021). Esse fato afeta a qualidade de vida tanto física quanto mental, pois pessoas com transtornos de ansiedade também estão em risco elevado de doenças cardiovasculares e mortalidade prematura (KANDOLA; STUBBS, 2020).

Fatores psicológicos, como ansiedade, depressão, estresse e modo emocional de lidar com a doença, estiveram todos associados à fadiga em pacientes com DII, no entanto, apenas ansiedade e depressão foram consistentemente associadas a ela. Há associação positiva entre ansiedade, depressão e fadiga; no entanto, a direção da causalidade não é clara (CZUBER-DOCHAN; REAM; NORTON, 2013).

O estudo de Gong e outros (2021) identificou que depressão e ansiedade foram fatores de risco para fadiga, e a depressão, em particular, é o fator de risco mais forte para fadiga. No estudo de Chavarría e outros pesquisadores (2019), a em um total de 544 pacientes adultos com DII, a

prevalência de fadiga foi de 41%, sendo as variáveis associadas a um maior risco de fadiga foram: ansiedade e depressão.

Pacientes com depressão e ansiedade devem prestar muita atenção à sua fadiga e buscar aconselhamento e intervenção psicológica direcionada, como palestra sobre saúde, aconselhamento psicológico, aconselhamento individual e outras formas de reduzir a depressão e a ansiedade, podendo assim colaborar para melhorar a fadiga desses pacientes e promover uma melhor qualidade de vida (GONG *et al.*, 2021).

3.5 INSÔNIA *VERSUS* FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

A qualidade do sono é um dos indicativos avaliados na qualidade de vida. Sono ruim é comum na doença inflamatória intestinal, associado a um pior curso geral da doença e predominantemente atribuível à insônia (SALWEN-DEREMER *et al.*, 2021). A revisão sistemática realizada por Ballesio e outros (2021) demonstrou pior qualidade subjetiva do sono em pacientes com DII do que em controles. Indivíduos com DII ativa relataram pior qualidade de sono do que aqueles em remissão.

O sono ruim é comum na doença inflamatória intestinal, associado a um pior curso geral da doença e predominantemente atribuível à insônia. A insônia crônica é a causa mais comum de queixas de sono ruim na DII e é teoricamente mantida por pensamentos disfuncionais e padrões comportamentais (SALWEN-DEREMER *et al.*, 2023).

O sono ruim ocorre em aproximadamente 75% das pessoas com DII ativa e prediz prospectivamente maior probabilidade de surtos de sintomas, cirurgia e/ou hospitalização (SALWEN-DEREMER *et al.*, 2021). O comprometimento do sono durante a remissão é um fator de risco para exacerbações da doença na doença de Crohn (ANANTHAKRISHNAN *et al.*, 2013).

Graff e outros (2011) investigaram sobre fadiga e DII. Foi um estudo de base populacional com 318 participantes, sendo 51% pessoas diagnosticadas com DC. Dos participantes com DC ativa, 77% apresentava má qualidade do sono. Fadiga e falta de sono não são apenas altamente prevalentes na doença

ativa, mas ambos ainda são preocupações significativas para muitos com doença inativa.

Huppertz-Haus e outros pesquisadores (2017) realizaram uma coorte de base populacional de pacientes com doença inflamatória intestinal, 20 anos após o diagnóstico com 599 participantes. Eles identificaram que a fadiga nos pacientes com DII está associada má qualidade do sono, além de depressão e ansiedade.

A pesquisa de Borren e outros (2021) foi uma coorte prospectiva com o total de 2.429 pacientes (1.605 com doença de Crohn, 824 com colite ulcerosa) sobre os fatores associados à fadiga em pacientes com DII. Eles observaram que o fator mais forte associado à fadiga foi o distúrbio do sono.

3.6 ATIVIDADE FÍSICA *VERSUS* FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

Qiao e colegas (2024) realizaram um estudo transversal sobre fadiga, atividade física e qualidade de vida em pacientes com doença inflamatória intestinal. Foram incluídos no estudo 237 participantes, sendo que maioria (63,3%) apresentava RCU. 40,5% dos pacientes com DII apresentavam fadiga. A atividade física teve um efeito negativo significativo nos níveis de fadiga dos pacientes ($r = -0,224$, $p < 0,001$), indicando que níveis mais elevados de atividade física estavam associados a menor fadiga. O estudo sugeriu que os profissionais de saúde considerem fatores como atividade da doença, fadiga e qualidade de vida ao instruir pacientes com DII a praticar atividade física.

3.7 ANEMIA E DEFICIÊNCIA DE FERRO *VERSUS* FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

A anemia na DII ocorre em até 20% dos pacientes ambulatoriais e até 68% dos pacientes internados (ARTOM *et al.*, 2016). As principais causas de anemia na DII são deficiências de ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Os efeitos colaterais ou complicações de alguns medicamentos para DII podem causar anemia. Por exemplo, o metotrexato pode levar à deficiência de ácido fólico e anemia megaloblástica. Um dos efeitos colaterais da azatioprina e 6-mercaptopurina é a mielossupressão (GONG *et al.*, 2021).

Deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro são algumas das complicações sistêmicas mais comuns de doenças inflamatórias intestinais. Sintomas como fadiga, capacidade reduzida de concentração e tolerância reduzida ao exercício podem imitar sintomas comuns de DII e, portanto, podem ser facilmente ignorados (NIEPEL *et al.*, 2018).

A deficiência de ferro e a suplementação de ferro têm sido associadas a alterações na microbiota intestinal. A anemia associada à DII, em particular a anemia por deficiência de ferro, está associada a uma diminuição significativa na qualidade de vida e além de sintomas de fadiga, está associado aos seguintes sintomas: dores de cabeça e tontura, tolerância reduzida ao exercício, pele pálida e desmaios (MAHADEA *et al.*, 2021).

Bergamashi *et al.* (2023) realizaram um estudo multicêntrico, prospectivo e observacional com 5.416 pacientes ambulatoriais adultos com DII. A anemia foi diagnosticada em 737 dos pacientes. As mulheres eram mais comumente afetadas do que os homens e apresentavam anemia mais grave. Geralmente, a anemia foi decorrente de deficiência de ferro (62,5% dos casos) isoladamente ou em associação com inflamação e/ou deficiências vitamínicas; anemia de inflamação representou apenas 8,3% dos casos. A anemia mais grave foi associada ao aumento da fadiga e pior qualidade de vida. A deficiência de ferro na DII é causada por ingestão inadequada, má absorção (incluindo envolvimento duodenal e remoção cirúrgica) e perda crônica de sangue por ulcerações da mucosa. Portanto, uma dieta apropriada deve ser aplicada.

3.8 QUALIDADE DE VIDA VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

A qualidade de vida é um importante tema de investigação em várias áreas, incluindo medicina, psicologia, economia, sociologia e ciências ambientais (ESTOQUE *et al.*, 2018).

A qualidade de vida relacionada à saúde é definida como um conceito amplo e multidimensional que compreende a saúde física dos pacientes (incluindo doenças), estado psicológico, nível de independência, relações sociais, crenças pessoais e relação com o ambiente (CHEN *et al.*, 2017).

Vasconcelos *et al.* (2018) realizaram uma revisão integrativa da literatura sobre qualidade de vida e DII. Eles concluíram que a qualidade de vida, geralmente, é afetada de forma negativa nesses pacientes, trazendo repercussões nas suas relações pessoais e profissionais, com necessidade de maior apoio psicológico e tratamento para ansiedade e depressão.

A sintomatologia apresentada pelos indivíduos com DII pode ocasionar alterações impactantes no seu bem-estar, nas várias dimensões que caracterizam a qualidade de vida. Fadiga, dor, alterações intestinais, manifestadas pelo paciente podem conduzir ao isolamento do mesmo, pois interfere nas relações sociais, laborais e afetivas, evidenciando repercussões na qualidade de vida relacionadas à saúde, educação, profissão, vida social e familiar (SILVA, 2022).

3.9 FUNÇÃO TIREOIDIANA VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

Os testes de função tireoidiana (TFTs) estão entre as investigações laboratoriais mais comumente solicitadas nos cuidados primários e secundários. A produção de hormônio tireoidiano é fortemente regulada pelo hormônio liberador de tireotropina hipotalâmico (TRH) e pelo TSH hipofisário. (KOULOURI *et al.*, 2013).

O hormônio estimulador da tireoide (TSH) sérico é o marcador mais sensível para avaliar o estado funcional da tireoide individual e é usado como um teste de triagem para identificar indivíduos com disfunção tireoidiana (SO YOUNG PARK *et al.*, 2018). O hipotálamo sintetiza e libera o TRH na circulação portal hipofisária. O TRH estimula a liberação de TSH da hipófise anterior, que por sua vez estimula a síntese e liberação dos hormônios tireoidianos T4 e T3 pela glândula tireóide. O T4 é secretado exclusivamente pela glândula tireóide, enquanto quase 80% do T3 circulante resulta da conversão periférica do T4 através da atividade das enzimas deiodinase localizadas nos tecidos alvo, incluindo o sistema nervoso central (COPERCHINI *et al.*, 2021).

A fadiga é um fenômeno multidimensional, que pode ser descrito a nível físico e mental. A fadiga também é uma das queixas mais frequentes em doenças evidentes da tireoide. Isto não é surpreendente, dado que o eixo

hipotálamo-hipófise-tireoide (HPT) está envolvido no processo das demandas energéticas fisiológicas, e os receptores do hormônio tireoidiano são expressos em vários tecidos corporais, incluindo o cérebro (FISCHER *et al.*, 2018).

Yakut *et al.* (2011) pesquisaram sobre a prevalência de distúrbios da tireoide em um grupo de pacientes com DII. O estudo teve 146 pacientes com DII (113 pacientes com RCU e 33 pacientes com DC) e 66 controles saudáveis. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada nas taxas de distúrbios da tireoide entre os pacientes com RCU e DC.

Maria Pina Dore *et al.* (2020) realizaram um estudo sobre risco de distúrbios da tireoide na DII. A pesquisa contou com 313 pacientes com DII (90 com DC). Eles concluíram que distúrbios da tireoide clinicamente relevantes foram detectados em 205 (17,9%) pacientes e a prevalência foi significativamente menor em pacientes com DII em comparação com indivíduos sem DII.

3.10 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B 1 VERSUS FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

A vitamina B 1 é um cofator essencial para enzimas envolvidas na produção de energia (adenosina trifosfato) e na síntese de moléculas celulares essenciais. As reservas corporais totais de vitamina B 1 são relativamente pequenas, e a deficiência de vitamina B 1 pode se desenvolver em pacientes devido à nutrição inadequada, transtornos por uso de álcool, aumento da excreção urinária e estresse metabólico agudo (ATTALURI *et al.*, 2018).

A fadiga e outros distúrbios relacionados à RCU e DC podem ser manifestação de uma deficiência intracelular leve de vitamina B 1 (COSTANTINI; PALA, 2013). Bager e outros (2021) realizaram um estudo cruzado randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar altas doses de vitamina B 1 *versus* placebo para tratamento da fadiga. Houve um efeito benéfico significativo de altas doses de vitamina B 1 oral (600-1800 mg/d) na fadiga crônica na DII.

O estudo de Bager e outros (2021) demonstrou que a administração de altas doses de vitamina B 1 (600mg/dia a 1500 mg/dia por 4 semanas) aumenta a concentração no sangue a níveis nos quais o transporte passivo restaura o

metabolismo normal da glicose em todas as células e leva a uma regressão completa da fadiga. Porém, nenhum efeito benéfico foi observado quanto à redução da fadiga, quando administrada vitamina B 1 nas doses de 300 mg por dia durante 12 semanas, após o tratamento com altas doses (BAGER *et al.*, 2021; 2022).

3.11 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B 12 *VERSUS* FADIGA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

A vitamina B 12 é essencial para a eritropoiese e para a função do sistema nervoso. Ela é absorvida pela mucosa no íleo terminal. Causas comuns de deficiência de vitamina B 12 incluem ingestão insuficiente, má absorção ou aumento da demanda. A DC frequentemente envolve o íleo terminal. Como a inflamação de longo prazo da mucosa e a ressecção cirúrgica para estenose ou fibrose podem afetar a absorção de vitamina B 12, os pacientes com DC tendem a sofrer de deficiência de vitamina B 12 (HUANG *et al.*, 2017).

A deficiência de vitamina B 12 geralmente se apresenta com fadiga e anemia megaloblástica. A deficiência prolongada pode causar sintomas neurológicos, como parestesia, que pode progredir para degeneração combinada subaguda da medula espinhal (MEHTA; LYNCH; JHA, 2024).

Em pacientes com DC, a absorção comprometida de vitamina B12 devido às limitações alimentares, prejuízo da absorção ileal, crescimento bacteriano e diminuição do tempo de trânsito intestinal podem dar origem a anemia, além de sintomas de fadiga, fraqueza, dificuldades de concentração, humor deprimido, falta de ar e dificuldades para dormir (MUCKE *et al.*, 2016; KANG *et al.*, 2020).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional transversal.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS). Esse local é um centro de referência para DII na Bahia.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HGRS (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 61349222.0.0000.5028 e número do parecer 5.681.087). A inscrição dos participantes na pesquisa foi de forma voluntária e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os possíveis riscos foram constrangimentos para responder aos questionários. A equipe foi treinada pelas pesquisadoras para prestar esclarecimentos e assistência necessária, caso o participante sentisse constrangimento durante a aplicação dos questionários. Neste caso, o paciente seria acolhido pela equipe da pesquisa e a aplicação dos instrumentos de coleta de dados seria interrompida.

Os principais benefícios da pesquisa foram a garantia de que os resultados obtidos não acarretariam prejuízo individual ou coletivo aos participantes envolvidos e a garantia do retorno dos resultados obtidos no estudo para os participantes. Também foi um benefício o envio dos resultados dos exames para equipe médica que acompanhava os pacientes para avaliação, quando necessário.

Para manter a confiabilidade dos dados, cada participante recebeu um código formado por números e letras.

4.4 PARTICIPANTES DO ESTUDO/RECRUTAMENTO

Os participantes foram voluntários, que tinham diagnóstico confirmado de DC conforme as diretrizes da *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) e estavam usando tratamento farmacológico para tratamento da DC. Foram adultos de 18 anos ou mais, pacientes do HGRS, podendo ser procedente de qualquer município do Estado da Bahia.

Os participantes foram recrutados por convite no momento das consultas. A amostra foi composta de 100 indivíduos, pacientes do HGRS, que aceitaram participar do estudo após convite, apresentação dos riscos, benefícios e assinatura do TCLE.

4.5 CRITÉRIOS ELEGIBILIDADE

4.5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Indivíduos com autonomia plena para escolher fazer parte do estudo.
- Atender aos critérios de diagnóstico para DC.
- Ter idade de 18 ou mais.
- Utilizar medicamentos para tratamento da DC.

4.5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Condição que limitasse a capacidade do participante para responder os questionários: deficiência intelectual, doença de Alzheimer, demência na doença de Parkinson, demência na doença de Huntington, amnésia anterógrada, amnésia retrógrada, delirium e outras alterações cognitivas que impeça o entendimento da pesquisa.
 - Gestantes.
-

4.6 RECORTE TEMPORAL

A coleta de dados começou no dia 4 de janeiro de 2023 e encerrou quando completou 100 pacientes (14 de maio de 2024).

4.7 COLETA DE DADOS

Foi adotado um questionário para descrever o perfil sociodemográfico dos participantes da pesquisa. Esse questionário teve perguntas sobre: idade, gênero, cor da pele autodeclarada segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), regime de trabalho, escolaridade, estado civil e renda familiar e prática de atividade física.

Foi aplicada a classificação de Montreal (localização e comportamento) e um questionário sobre presença de manifestações extraintestinais. Além disso, também foram coletadas informações sobre o tratamento farmacológico atual e anterior, cirurgias e hospitalizações relacionadas à DC. Para coleta desses dados foram utilizados questionários e análise dos prontuários.

A avaliação da fadiga foi feita através do Questionário de Doença Inflamatória – Fadiga (IBD-F) e EVA. Os sintomas de depressão ansiedade e estresse foram avaliados pelo instrumento *Depression, Anxiety and Stress Scale* (DAAS-21). Foi aplicado um questionário para avaliar a presença de insônia.

Também foi realizada coleta de sangue para análise bioquímica dos seguintes exames: hemograma, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), ferritina, saturação da transferrina, dosagem de T4 livre, níveis séricos de vitamina B 1, dosagem de ferro, Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) e vitamina B 12. Os exames foram realizados pelo laboratório DNA - CENTRO LABORATORIAL DE GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR LTDA (CNPJ 00.912.031/0001-19) contratado pela Universidade do Estado da Bahia/PPGFARMA.

No momento da entrevista foram apresentadas aos participantes as orientações para a realização da coleta de sangue. A coleta poderia ser realizada no domicílio do paciente ou em qualquer uma das 23 unidades que o laboratório DNA possui (a escolha foi feita pelo paciente no momento da aplicação dos questionários). No mesmo dia da aplicação dos questionários, foi realizado o cadastro do paciente via e-mail para o laboratório DNA informando

os dados do participante (nome, telefone, endereço e se a coleta seria domiciliar ou não). Os pacientes receberam *login* e senha para ter acesso aos resultados. Os exames foram realizados em até 15 dias após a aplicação dos questionários.

4.8 DESCRIÇÕES DOS INSTRUMENTOS UTILIZADOS PARA A COLETA DE DADOS

4.8.1 CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL

Em 2000 foi introduzida a classificação de Viena, sendo a primeira tentativa de classificar diferentes fenótipos clínicos de DC. A classificação de Viena foi seguida pela classificação de Montreal em 2008. A classificação de Montreal descreve a extensão e o comportamento da DC. O Montreal é um sistema de classificação confiável para fenótipos na DII (SPEKHORST, 2014).

Na Classificação de Montreal as DII são categorizadas segundo a idade do diagnóstico, distribuição anatômica da inflamação e, na DC, também o comportamento da doença (SHRESTHA *et al.*, 2020).

4.8.2 DAAS-21

O instrumento *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS) é composto por 3 subescalas com questões que avalia sintomas de depressão, ansiedade e estresse. Os sintomas são caracterizados das seguintes formas: a depressão principalmente pela perda de autoestima e de motivação, e está associada com a percepção de baixa probabilidade de alcançar objetivos de vida que sejam significativos para o indivíduo enquanto pessoa. A ansiedade salienta as ligações entre os estados persistentes de ansiedade e respostas intensas de medo. O stress sugere estados de excitação e tensão persistentes, com baixo nível de resistência à frustração e desilusão (LOVIBOND; LOVIBOND, 1995). Esta escala apresenta versão em português-Brasil (PAIS; HONRADO; LEAL, 2004).

4.8.3 ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE FADIGA (EVA-F) E IBD-F

A escala gráfica de classificação foi originada no laboratório da Scott Co. em 1920 e é a base de todas as variações posteriores. As vantagens deste método são declaradas da seguinte forma: simples, interessante, de preenchimento rápido e pontuação fácil. A EVA é de extrema simplicidade e de baixo custo, sendo um instrumento de alta aplicabilidade. Os participantes, que estarão respondendo a escala, marcam a localização em uma linha de 100 mm que corresponde a percepção subjetiva do fenômeno que está sendo avaliado (FREYD, 1923; AITKEN, 1969).

A EVA-F é uma escala unidimensional, que mede a intensidade da fadiga. Pontuações mais altas representam maior gravidade/intensidade de fadiga (DINIZ *et al.*, 2017).

Além da EVA-F também foi utilizado para medir a fadiga à escala IBD-Fadiga, que foi desenvolvida, testada e validada para pacientes com doença inflamatória intestinal, sendo o primeiro específico para esse público. Essa escala consiste em itens gerados especificamente a partir de questões de importância para pessoas com fadiga na DII e foi considerada válida e razoavelmente confiável em testes iniciais (CZUBER-DOCHAN *et al.*, 2014). O IBD-F tem uma versão em português-Brasil, que mostrou ter excelente consistência interna, propriedades de medida adequadas e seu uso é recomendado na prática clínica e na pesquisa em pacientes com DII (LAGE *et al.*, 2020). O ponto de corte utilizado nesta pesquisa para o IBD-F foi 1. Para a primeira sessão, o paciente que teve escore 0 não apresentava fadiga, escore 1 a 10 sintomas de fadiga leve a moderada e 11 a 20 fadiga intensa. Foi utilizada a calculadora da Crohn's & Colitis UK – uma instituição de caridade registrada na Inglaterra e País de Gales (<https://crohnsandcolitis.org.uk/>).

4.9 LOCAL DE ARMAZENAMENTO DOS INSTRUMENTOS E DOCUMENTOS COLETADOS

Os dados coletados (formulários, termo de consentimento livre esclarecido e resultados dos exames de análises clínicas) ficarão armazenados em armário com chave, que ficará na UNEB (sala de arquivo do PPG FARMA) pelo período de três anos. A responsabilidade pela chave será da pesquisadora principal. Após esse período, os documentos serão incinerados.

4.10 VARIÁVEIS DEPENDENTES E INDEPENDENTES

A variável dependente do estudo foi a fadiga. As variáveis independentes foram: dados sociodemográficos (idade, gênero, cor, regime de trabalho, escolaridade, estado civil e renda familiar), depressão, ansiedade, estresse, insônia, atividade física, anemia, níveis séricos de VHS, PCR, T 4 livre, TSH, ferro, vitamina B1 e B12 e qualidade de vida.

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram realizadas no SPSS versão 21.0. Foi realizada estatística descritiva (média e desvio padrão e frequência absoluta), dependendo da variável. Foi realizado teste de qui-quadrado e t de *Student* ($p < 0,05$).

5. RESULTADOS

Um total de 100 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de DC foi incluído neste estudo. Destes pacientes, 77% dos participantes tinham sintomas de fadiga segundo o IBD-F. A média da fadiga pela Escala Visual Analógica foi 5,60 (DP 1,91).

A média de idade dos participantes foi de 41,21 anos (DP 13,32), sendo que a média de idade entre pessoas com fadiga foi 40,64 anos (DP 12,83) e entre as pessoas sem fadiga foi 43,08 (DP 15,01) ($p=0,444$). Em relação ao gênero, dos 77 pacientes com fadiga, 52 (67%) eram mulheres e 25 (33%) homens ($p=0,037$). Entre os participantes sem fadiga (23 pacientes), 13 (56%) eram homens e 10 (44%) eram mulheres.

Atividade física regularmente era praticada por quarenta e cinco pacientes, destes 66% tinham fadiga e 34% não apresentavam sintomas de exaustão ($p=0,026$). Entre os que não praticavam atividade física (55 pacientes), 47 (85%) tinham fadiga e 8 (15%) não tinham sintomas de fadiga.

Do total da amostra, 3% eram tabagistas, 5% tinham diagnóstico de asma e 5% diagnóstico de diabetes mellitus. O medicamento mais utilizado para tratamento da DC foi infliximabe (49%), seguido de azatioprina (36%) e adalimumabe (25%).

Em relação ao tempo de diagnóstico da doença dos 100 pacientes, a média foi de 104 meses (DP 83,75). O tempo médio de diagnóstico dos pacientes com fadiga foi 96,92 meses (DP 74,92) e dos sem fadiga foi 128,04 meses (DP 106,75) ($p=0,018$).

Sobre a classificação de Montreal dos participantes do estudo, 8% foram diagnosticados com DC com menos de 16 anos, 68% no intervalo de 17 a 40 anos e 24% com mais de 40 anos. Em relação à localização, a maior taxa foi L2 (colón) com 41%, seguido de L 3 (ileocolón) com 26% e L1 (íleo terminal) com 21%. O comportamento predominante foi B 1 (não estenosante, não penetrante) com 38%, seguido por B 2 (estenosante) com 25% e B 3 (penetrante) com 10 %.

A respeito da presença de manifestações extraintestinais, do total dos participantes, 29% relataram a presença de pelo menos uma manifestação extraintestinal, sendo articular a mais mencionada (11 pacientes), seguida de

tromboembólica (6 pacientes) e de dermatológica (6 pacientes). Dos 29 participantes com pelo menos uma manifestação extraintestinal, 20 tinham sintomas de fadiga ($p = 0,231$).

Do total dos 100 pacientes, 39% foram submetidos a cirurgias relacionadas à DC, destes 80% tinham fadiga e 20% não tinham sintomas de fadiga ($p = 0,637$). 59% tiveram internação hospitalar devido à DC, destes 76% tinham fadiga e 24% não tinham exaustão ($p = 0,835$).

A comparação entre a presença de fadiga e as características sociodemográficas dos pacientes estão resumidas na Tabela 01. A Tabela 02 traz informações sobre a frequência de fadiga de acordo com a presença de sintomas de depressão, ansiedade, estresse e insônia. A Tabela 03 resume os dados sobre a presença de fadiga de acordo com os resultados dos biomarcadores inflamatórios, marcadores da função tireoidiana, anemia, carência de vitamina B 1, vitamina B 12 e ferro

Tabela 01 – Presença de Fadiga *versus* Características sociodemográficas de pacientes com DC atendidos em um centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil (2023-2024)

VARÁVEIS	COM FADIGA	SEM FADIGA	<i>p</i>
	N = 77 N (%)	N = 23 N (%)	
Gênero			
Masculino	25 (33%)	13 (56%)	0,037
Feminino	52 (67%)	10 (44%)	
Estado Civil			
Solteiro/Viúvo/Divorciado	52 (67%)	14 (61%)	0,638
Casado	25 (33%)	9 (39%)	
Escolaridade			
Sem Instrução/ Fundamental incompleto/ Médio incompleto	16 (21%)	4 (18%)	0,722
Médio completo/ Superior Incompleto/ Superior Completo	61 (79%)	19 (82%)	
Ocupação			
Carteira Assinada/Servidor Público/ Autônomo/ Aposentado	46 (60%)	16 (69%)	0,389
Desempregado/Estudante	31(40%)	7 (31%)	
Renda Familiar (N° salários)			
Até 2 salários mínimos	55 (70%)	15 (65%)	0,572
Acima de 2 salários mínimos	22 (30%)	8 (35%)	

Tabela 02 – Comparação de sintomas de depressão, ansiedade, estresse e insônia com a presença de fadiga em pacientes com DC atendidos em um centro de referência em Salvador- Bahia, Brasil (2023-2024)

VARÁVEIS	Classificação	Com fadiga N = 77 N (%)	Sem fadiga N= 23 N (%)	p
Depressão	Sem Sintomas	47 (61%)	21(91%)	0,003
	Com Sintomas	30 (39%)	2 (9%)	
Ansiedade	Sem Sintomas	41(53%)	21 (91%)	0,004
	Com Sintomas	36 (47%)	2 (9%)	
Estresse	Sem Sintomas	44 (57%)	21(91%)	0,001
	Com Sintomas	33 (43%)	2 (9%)	
Insônia	Sem Sintomas	33 (43%)	18 (78%)	0,003
	Com Sintomas	44 (57%)	5 (22%)	

Tabela 03 – Comparação dos resultados de exames laboratoriais de acordo com a presença de fadiga em pacientes com DC atendidos em um centro de referência em Salvador- Bahia, Brasil (2023-2024)

VARÁVEIS	Classificação	Com fadiga N = 77 N (%)	Sem fadiga N= 23 N (%)	p
Hemossedimentação (VHS) Valor de referência: Homem: Até 10 mm/hr Mulher: Até 15 mm/hr	Acima do valor de referência	58 (75%)	16 (69%)	0,581
	Dentro do valor de referência	19 (25%)	7 (31%)	
Proteína C Reativa Valor de referência: Inferior a 5 mg/L	Acima do valor de referência	18 (23%)	7 (31%)	0,493
	Dentro do valor de referência	59 (77%)	16 (69%)	
T4 livre – Tiroxina Valor de referência: adultos 0,93 a 1,70 ng/dL	Acima do valor de referência	8 (11%)	1 (4%)	0,374
	Dentro do valor de referência	69 (89%)	22 (96%)	
TSH – Ultra sensível Valor de referência: 0,27 a 4,20 mU/L	Acima do valor de referência	6 (8%)	3 (13%)	0,458
	Dentro do valor de referência	71(92%)	20 (87%)	
Vitamina B 1 Valor de referência: 28,0 a 85,0 ug/L	Abaixo do valor de referência	15 (20%)	1 (4%)	0,082
	Acima ou dentro do valor de referência	62 (80%)	22 (96%)	
Vitamina B 12 Valor de referência: 210,0 a 980,0 pg/mL	Abaixo do valor de referência	5 (7%)	1 (4%)	0,704
	Acima ou dentro do valor de referência	72 (93%)	22 (96%)	
Ferro Valor de referência: 33 a 193 ug/d	Abaixo do valor de referência	3 (4%)	2 (9%)	0,354
	Acima ou dentro do valor de referência	74 (96%)	21 (91%)	
Índice de Saturação de Transferrina Valor de referência:	Abaixo do valor de referência	23 (30%)	5 (22%)	0,446
	Acima ou dentro do valor de referência	54 (70%)	18 (78%)	
Ferritina Valor de referência Homens: 30 a 400 ng/mL Mulheres: 13 a 150 ng/m	Abaixo do valor de referência	6 (8%)	3 (13%)	0,440
	Acima ou dentro do valor de referência	71(92%)	20 (87%)	
Hemoglobina Valor de referência: 11,5 - 16,0 g/dL	Abaixo do valor de referência	22 (29%)	4 (17%)	0,283
	Dentro do valor de referência	55 (71%)	19 (83%)	

6 DISCUSSÃO

Esta pesquisa investigou a associação da fadiga com dados sociodemográficos, prática de atividade física, sintomas de depressão, ansiedade, estresse, insônia, anemia (hemoglobina), deficiência de vitamina B1, vitamina B12 e ferro, função tireoidiana e marcadores séricos de atividade inflamatória em pacientes ambulatoriais com DC sob tratamento farmacológico. Este é um dos poucos estudos que avaliam a associação de fadiga com a prática de atividade física em pessoas com DC. Os principais fatores associados à fadiga em pacientes com DC encontrados neste estudo foram: gênero feminino, menor tempo de diagnóstico da DC, sedentarismo, sintomas de depressão, ansiedade, estresse e insônia.

Dos pacientes investigados, 77% relataram sintomas de fadiga. Apesar deste estudo apresentar uma amostra por conveniência e não determinar a prevalência da fadiga na DC, este dado está condizente com outras pesquisas, como a investigação de Davis *et al.* (2021). Eles examinaram os fatores associados à fadiga em pacientes com DII. O estudo foi uma análise secundária de dados transversais obtidos do IBD *Partners*, uma coorte online de adultos com a doença. Foi um total de 12.053, sendo que 63% tinham DC. As escalas resumidas do *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) foram usadas para medir fadiga. Aproximadamente metade dos participantes (56%) relatou fadiga clinicamente significativa. Eles concluíram que a fadiga da DII foi altamente prevalente.

Outros estudos recentes pesquisaram sobre fadiga em pacientes com DII e também encontraram alta prevalência de pacientes fatigados. O estudo de Frigstad *et al.*, (2018) teve 405 pacientes, dos quais 227 (56%) tinham DC e 178 (44%) tinham RCU. O Questionário de Fadiga (QF) foi utilizado para medir a fadiga. Do total de pacientes, 194 (48%) relataram fadiga substancial. Gong *et al.* (2021) estudaram sobre a prevalência e fatores de risco de fadiga relacionada à DII no leste da China. O estudo contou com um total de 311 pacientes com DII, incluindo 168 pacientes com DC e 143 pacientes com RCU.

A fadiga foi analisada por meio do inventário multidimensional de fadiga. A prevalência de fadiga em pacientes com DII foi de 60,77%.

Comparando a população deste estudo com a população da Bahia (IBGE, 2022), nota-se similaridade em termos de distribuição da etnia (22,4% dos baianos se declararam pretos e 57,3% pardos). Ainda sobre os dados sociodemográficos foi encontrada associação entre gênero feminino e fadiga. Este dado está de acordo com a investigação de Keightley *et al.*, 2018, que em um modelo de regressão hierárquica, o gênero feminino surgiu como preditor significativos de variância nos escores de fadiga em pacientes com DII. A pesquisa de Schreiner *et al.*, 2021, que estudou sobre a prevalência da fadiga numa coorte de DII em comparação com a população em geral, também encontrou associação entre fadiga e gênero feminino (coeficiente 0,839; 0,556 - 1,123; $p < 0,001$).

Não houve associação estatística significativa entre fadiga e estado civil (sem companheiro e com companheiro) e ocupação (remunerado e sem remuneração) na população estudada. Estes dados estão condizentes com a pesquisa de Amaral (2020), cujo valor de p foi 0,227 para estado civil e fadiga e 0,083 para ocupação e fadiga em pacientes com DII. Não foi observada associação entre baixa escolaridade e fadiga em pacientes com DC. Entretanto, esta associação foi observada no estudo de Schreiner *et al.*, 2021 ($p = 0,034$), sugerindo a necessidade de novas pesquisas sobre esse tópico.

Houve associação entre menor tempo de diagnóstico de DC e ter sintomas de fadiga. O mesmo foi observado no estudo de Schreiner *et al.*, 2021 ($p < 0,001$), porém não no estudo de Amaral (2020), que não encontrou associação no estudo desta variável ($p = 0,332$).

Foi encontrada associação entre fadiga e sedentarismo entre os pacientes com DC deste estudo. Jones *et al.* (2020) estudaram sobre o efeito de 6 meses de treinamento combinado de impacto e resistência na densidade mineral óssea (DMO) e função muscular em adultos com DC, através de um ensaio clínico, 47 adultos com DC estável, designados para grupos de exercício ($n = 23$) ou controle ($n = 24$). A avaliação da fadiga e atividade física foi um dos objetivos secundários da pesquisa. O grupo de exercícios apresentou menor gravidade da fadiga ($p = 0,005$).

Neste estudo, houve predomínio de diagnóstico de DC no intervalo de 17- 40 anos. Os dados encontrados estão de acordo com o estudo de Durko *et al.* (2013), que aplicou a Classificação de Montreal para um grupo de 62 pacientes com DC. O diagnóstico foi com maior frequência entre indivíduos com menos de 40 anos. A DC ocorre em um amplo espectro etário, desde a primeira infância até o final da idade adulta. Mais de 80% são diagnosticados antes dos 40 anos (FREEMAN, 2014). A média de idade de diagnóstico de DC nos EUA são 29,5 anos. Esta é uma idade de diagnóstico semelhante à relatada em outros países ocidentais com alta incidência de DII (JULIAO-BAÑOS *et al.*, 2021).

Não foi encontrada associação entre fadiga e cirurgias, o mesmo para internações hospitalares nos pacientes com DC deste estudo. A pesquisa de Bączyk *et al.*, (2019) identificou que tratamento cirúrgico reduz significativamente o sintoma de fadiga em pacientes com DII. Já nos achados da pesquisa de Gong *et al.* (2021), a cirurgia relacionada à DII foi considerada um fator de risco para fadiga, pois pode estar relacionado a complicações pós-operatórias, dor pós-operatória, medo de cuidados com o estoma, reações ambientais (especialmente familiares) e aceitação de novas condições.

Neste estudo, houve associação entre fadiga e depressão, ansiedade e estresse. Radford *et al.* (2020) realizaram uma revisão sistemática sobre o impacto da fadiga relacionada à doença inflamatória intestinal na qualidade de vida relacionada à saúde. Ansiedade e depressão foram os fatores mais frequentemente associados a altos níveis de fadiga, contribuindo para maior sofrimento psicológico. O estudo de KEIGHTLEY *et al.*, (2018), Chavarría *et al.*, (2019), Gong *et al.*, (2021) e Davis *et al.*, (2021) também entraram associação entre fadiga e sintomas de depressão e ansiedade em pacientes com DII.

Foi encontrada nesta pesquisa associação entre insônia e fadiga. O estudo de Fresán Orellana, Parra e Yamamoto-Furusho (2021) foi uma pesquisa transversal com 200 pacientes diagnosticados com RCU e DC, apenas 13% dos participantes não tinha fadiga e a insônia foi o preditor mais importantes de fadiga em pacientes com DII. A revisão realizada por KREIJNE *et al.* (2015) demonstrou uma forte associação entre fadiga e distúrbios do sono. Os distúrbios do sono têm sido associados ao aumento dos índices de fadiga, bem como à deterioração do curso da doença inflamatória, possivelmente

através de fatores imunológico-endócrinos alterados associados à inflamação. Assim como os dois estudos citados, as pesquisas de Chavarría *et al.*, 2019, Davis *et al.* (2021), D'Silva *et al.* (2021) e Amiot *et al.*(2023) também encontraram associação entre fadiga e insônia em pacientes com DII.

Foi avaliada a associação entre índices de biomarcadores inflamatórios (VHS e PCR) com a fadiga em pacientes com DC. Não foi verificada associação entre essas variáveis. Vogellar *et al.* (2017) estudaram sobre a associação entre o estado de fadiga e o estado imunitário na DII. Um dos exames realizado foi o PCR e eles também não encontraram associação com a fadiga.

Villoria *et al.* (2017) estudaram sobre a associação entre fatores biológicos e psicológicos com a fadiga em pacientes ambulatoriais com diagnóstico de DII (202 pacientes, sendo que 28% com RCU e 72% com DC). Eles realizaram exames bioquímicos de rotina (creatinina, potássio, sódio, albumina, PCR, VHS, vitamina B12 e folato sérico) e exames hematológicos (hemograma completo, ferro, índice de saturação de transferrina e ferritina). No estudo, não foi encontrada associação entre fadiga e marcadores inflamatórios como PCR ou VHS; portanto, eles concluíram que não há evidências de microinflamação como explicação para a fadiga em pacientes com DII.

Também foi avaliada a associação da fadiga com a função tireoidiana (T4 livre e TSH) em pacientes com DC. Os níveis médios de T4 livre e TSH estavam dentro do normal. Coelho (2012) estudou a DII e alterações das funções tireoidianas. A pesquisa teve 29 pacientes com RCU e 30 com DC. Destes 30 pacientes, apenas dois tinham alterações nas funções tireoidianas.

Shizuma (2016) realizou uma revisão da literatura sobre casos de DII e doenças da tireoide. Ele concluiu que, atualmente, pode não haver diferenças óbvias na prevalência de disfunção tireoidiana entre pacientes com DII e a população em geral. Além disso, pode não haver associação entre o desenvolvimento de doenças da tireoide e a gravidade da DII. É necessário que mais estudos invistam na análise da função tireoidiana e DII/DC, especialmente sua associação com a fadiga, pois não foram encontrados estudos que tenham avaliado associação entre a fadiga e níveis de TSH e T 4 livre em pacientes com DC, não sendo possível atualmente, tirar conclusões sobre esta associação.

Neste estudo, não foi encontrada associação entre fadiga e anemia em pacientes com DC. Até o momento, não há um consenso se a anemia é um fator para fadiga na DC, os estudos atuais apresentam resultados divergentes como pode ser observado nos estudos de Goldenberg *et al.* (2013), Ratnakumaran *et al.* (2018), Gong *et al.* (2021) e Uhlir *et al.* (2023). Também é importante destacar, que apesar da anemia ser uma das manifestações extraintestinais e complicações mais comuns na DII (TULEWICZ-MARTI; MONIUSZKO; RYDZEWSKA, 2017), nesta pesquisa foi encontrado apenas 5% de pessoas com deficiência de ferro.

Goldenberg *et al.* (2013) estudaram se a deficiência de ferro na ausência de anemia está associada à fadiga na DII. Eles analisaram a deficiência de ferro e a anemia em 280 participantes. A deficiência de ferro foi identificada em 20% com DC e 27% com RCU. A anemia foi identificada em 50 (18%), sendo 230 não anêmicos. Não houve evidência de associação entre deficiência de ferro e fadiga na ausência de anemia, sugerindo que a deficiência de ferro não é um contribuinte clinicamente relevante para a fadiga na DII.

Ratnakumaran *et al.* (2018) avaliaram a relação entre fadiga, atividade clínica e bioquímica em pacientes com diagnóstico de DII. Foi um estudo transversal com 71 pacientes com DII (média de idade, 37,4 anos; 49 [69,0%] mulheres). Cinquenta e dois (73,2%) tinham DC e 19 (26,8%) tinham RCU. Para avaliar a anemia foi utilizado os níveis de hemoglobina. Eles concluíram que os escores de fadiga não diferiram entre aqueles com ou sem anemia, de acordo com os níveis de hemoglobina (intensidade da fadiga: $r = -0,167$ $p = 0,18$; e impacto da fadiga: $r = -0,129$, $p = 0,30$).

Uhlir *et al.* (2023) estudaram a influência da atividade da doença e complicações comuns (dor, anemia, depressão, ansiedade e qualidade de vida) na fadiga em pacientes com DII para identificar potenciais alvos de intervenção. O estudo teve 189 pacientes (59,8% DC e 40,2% com RCU). Um total de 51,3% estava fatigado e 12,2% estavam extremamente fatigados. Para identificar anemia foram avaliados hemoglobina, volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular média. Um total de 36,1% (61) dos participantes apresentava anemia. A análise segundo a fadiga não indicou diferença significativa entre os grupos: 62,3% dos pacientes anêmicos e 63,9% dos pacientes não anêmicos apresentaram fadiga ($p = 0,437$).

Gong *et al.* (2021) pesquisaram se a anemia é um fator associado à fadiga em pacientes com DII. Para essa investigação, amostras de sangue foram coletadas (uma semana antes e depois do preenchimento dos questionários sobre fadiga) e foi medido os níveis de hemoglobina, albumina e velocidade de hemossedimentação. Eles encontraram associação entre a anemia ($p < 0,001$, OR = 3,792; IC 95%: 2,232-6,440) e a presença de fadiga e identificaram a anemia como um dos fatores de risco para fadiga relacionada à DII. Grimstad e Norheim (2016) sugerem que, a anemia deve ser razoavelmente grave para ter uma contribuição mensurável para a fadiga na doença inflamatória intestinal.

Além da anemia e deficiência de ferro, também foi avaliado a deficiência de vitamina B 1 e B 12. Não foi encontrada associação entre fadiga e deficiência de vitamina B 1, nem vitamina B 12 em pacientes com DC. Assim como neste estudo, Villoria *et al.* (2017) também analisou a associação entre fadiga e Vitamina B 12 em pacientes com DII. Os valores médios do micronutriente estavam dentro dos valores normais e não foi encontrada associação entre fadiga e deficiência de Vitamina B 12 em pacientes com DII. Isto está de acordo com o estudo de Scholten *et al.* (2018), que não encontrou associação entre a melhora da fadiga em pacientes com DII, após suplementação de Vitamina B 12 e não aconselha esta terapia na prática clínica.

Quanto à avaliação se a causa da fadiga em pacientes com DII está associada à Vitamina B1, Bager *et al.* (2022), não encontrou diferenças significativas nos níveis de Vitamina B1 entre pacientes com fadiga e os sem fadiga e não houve associação ($p = 0,45$) entre vitamina B1 e fadiga nos pacientes com diagnóstico de DII que participaram da pesquisa (40 pacientes com sintomas de fadiga e 20 não fatigados).

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. Primeiro, o tamanho da amostra foi pequeno. Estudos com amostras maiores são necessários para melhor avaliação da anemia entre pacientes com DC e fadiga. Segunda limitação foi a seleção dos pacientes, uma vez que foram recrutados apenas pacientes que estavam sendo acompanhados em um hospital especializado/alta complexidade, 77% estavam em uso de biológicos, podendo indicar um viés de seleção de pacientes com a doença mais grave,

com expectativa maior de prevalência de fadiga. O estudo também foi realizado em um único centro especializado, apenas com pacientes ambulatoriais, não incluindo pacientes em internação hospitalar, dessa forma não pode representar a situação geral dos pacientes com DC. Outra limitação foi o desenho do estudo ter sido transversal, estudos longitudinais e com grupo controle permitirão avaliar associações temporais entre fatores associados à fadiga em pacientes com DC. Apesar das limitações reconhecidas, destacam-se pontos relevantes. Entre os pontos fortes do estudo inclui a escolha do questionário para mensurar a fadiga, pois a escala IBD-F é específica para a população com DII e foi validada para o Brasil. A abordagem aos pacientes foi personalizada, feita por uma equipe treinada previamente. Destaca-se também que os exames laboratoriais foram realizados por um único laboratório e as coletas foram feitas no máximo 15 dias após o preenchimento dos formulários

7. CONCLUSÕES

- A frequência de fadiga foi alta, o que torna a fadiga um problema significativo na DC e demanda atenção na prática clínica.
- Foi encontrada associação entre fadiga e gênero feminino, menor tempo de diagnóstico da doença, depressão, ansiedade, estresse, insônia e sedentarismo em pacientes com DC sob tratamento farmacológico.
- Não foram encontradas associações entre fadiga e biomarcadores inflamatórios (VHS e PCR), função tireoidiana (T4 livre e TSH), anemia por deficiência de ferro e deficiência de vitamina B 1, B 12 e ferro em pacientes com DC sob tratamento farmacológico.
- Novos estudos são necessários para rastrear e compreender os fatores associados à fadiga na DC, dessa forma irá colaborar na definição de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, B. P.; AHMED, T.; ALI, T. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. **Gastrointestinal Pharmacology**, v. 239, p. 115–146, 2017.
- AGRAWAL, M. *et al.* Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: a user's guide for adult and pediatric gastroenterologists. **Gastroenterology**, v. 0, n. 0, 30 abr. 2021.
- AITKEN, R. C.B. A Growing Edge of Measurement of Feelings [Abridged]: Measurement of Feelings Using Visual Analogue Scales. **Journal of the Royal Society of Medicine**, vol. 62, no. 10, p. 989–993, 1969.
<https://doi.org/10.1177/003591576906201005>.
- AMARAL, A. F. DOS S. Avaliação da fadiga em pessoas com doença inflamatória intestinal atendidas em um ambulatório especializado. **pesquisa.bvsalud.org**, p. 119 p–119 p, 2020.
- ALMEIDA, O. P. Prevention of depression in older age. **Maturitas**, v. 79, n. 2, p. 136–141, out. 2014.
- AMIOT, A. *et al.* Prevalence and Determinants of Fatigue in Patients with IBD: A Cross-Sectional Survey from the GETAID. **Journal of Crohn's & Colitis**, v. 17, n. 9, p. 1418–1425, 20 out. 2023.
- ANDRADE, L. D. *et al.* Adherence to Medical Treatment in Inflammatory Bowel Disease Patients from a Referral Center in Bahia-Brazil. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–7, 27 set. 2020.
- ARTOM, M. *et al.* Targets for Health Interventions for Inflammatory Bowel Disease-fatigue. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 7, p. 860–869, 22 jan. 2016.
- ARTOM, M. *et al.* Cognitive behavioural therapy for the management of inflammatory bowel disease-fatigue with a nested qualitative element: study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, v. 18, n. 1, 11 maio 2017.

ATTALURI, P. *et al.* Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 356, n. 4, p. 382–390, out. 2018.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. *et al.* Sleep Disturbance and Risk of Active Disease in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 965–971, ago. 2013.

BANOVIC, I. *et al.* Toward Further Understanding of Crohn's Disease-Related Fatigue: The Role of Depression and Emotional Processing. **Frontiers in Psychology**, v. 11, 30 abr. 2020.

BĄCZYK, G. *et al.* The relationship between the symptom of fatigue and the functioning of patients with inflammatory bowel diseases after surgery. **Przegląd Gastroenterologiczny**, v. 14, n. 4, p. 242–249, 2019.

BAGER, P. *et al.* Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease is common and multifactorial. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 35, n. 1, p. 133–141, 7 nov. 2011.

BARBERIO, B. *et al.* Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 0, n. 0, p. 359-379, 12 mar. 2021.

BAGER, P. *et al.* Randomised clinical trial: high-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with quiescent inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 53, n. 1, p. 79–86, 1 jan. 2021.

BAGER, P. *et al.* Long-term maintenance treatment with 300 mg thiamine for fatigue in patients with inflammatory bowel disease: results from an open-label extension of the TARIF study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 57, n. 1, p. 37–43, 1 jan. 2022.

BERGAMASCHI, G. *et al.* Prevalence, Pathogenesis and Management of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: An IG-IBD Multicenter, Prospective, and Observational Study. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 29, n. 1, p. 76–84, 5 jan. 2023.

- BORREN, N. Z. *et al.* Longitudinal Trajectory of Fatigue in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. **Inflammatory Bowel Diseases**, 25 dez. 2020.
- BALLESIO, A. *et al.* A meta-analysis on sleep quality in inflammatory bowel disease. **Sleep Medicine Reviews**, v. 60, p. 101518, dez. 2021.
- BRITO, R. C. V *et al.* Inflammatory intestinal diseases in Brazil: profile of hospitalizations, between 2009 and 2019. **Revista Educação em Saúde**, v. 8, n. 1, p. 128-135, jul. 2020.
- CHAVARRÍA, C. *et al.* Prevalence and Factors Associated With Fatigue in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre Study. **Journal of Crohn's & Colitis**, v. 13, n. 8, p. 996–1002, 14 ago. 2019.
- CHAO, C.-T.; HUANG, J.-W.; CHIANG, C.-K. Functional assessment of chronic illness therapy—the fatigue scale exhibits stronger associations with clinical parameters in chronic dialysis patients compared to other fatigue-assessing instruments. **PeerJ**, v. 4, p. e1818, 15 mar. 2016.
- CLAYTOR, J. *et al.* Mild Crohn's Disease: Definition and Management. **Current Gastroenterology Reports**, 8 fev. 2023.
- COCKBURN, E. *et al.* Crohn's disease: an update. **Clinical Medicine (London, England)**, v. 23, n. 6, p. 549–557, 1 nov. 2023.
- COLOMBEL, J.-F. *et al.* Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 2, p. 254–266, 12 ago. 2019.
- CHEN, X.-L. *et al.* Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 15, n. 1, 15 set. 2017.
- COPERCHINI, F. *et al.* Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 19 jan. 2021.
- COELHO, L. S. de M. Alterações autonômicas e da sensibilidade somática em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. 2012. 106 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2012.

COHEN, B. L. *et al.* Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly-diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 39, n. 8, p. 811–822, 1 abr. 2014.

COSTANTINI, A.; PALA, M. I. Thiamine and Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: An Open-label Pilot Study. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 19, n. 8, p. 704–708, ago. 2013

CUSHING, K.; HIGGINS, P. Management of Crohn's disease: a review. **Jama**, v. 325, n. 1, p. 69-80, dez./2021.

CZUBER-DOCHAN, W.; REAM, E.; NORTON, C. Review article: description and management of fatigue in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 37, n. 5, p. 505–516, 13 jan. 2013.
CZUBER-DOCHAN, W. *et al.* Development and psychometric testing of inflammatory bowel disease fatigue (IBD-F) patient self-assessment scale. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 11, p. 1398–1406, 1 nov. 2014.

DRANGA, M. *et al.* Anemia in Crohn's Disease—The Unseen Face of Inflammatory Bowel Disease. **Medicina**, v. 57, n. 10, p. 1046, 30 set. 2021.

DIGNASS, A. U. *et al.* Organização Europeia para Doença de Crohn e Colite [ECCO], Consenso Europeu sobre o Diagnóstico e Tratamento da Deficiência de Ferro e Anemia em Doenças Inflamatórias Intestinais, **Journal of Crohn's and Colitis**, Volume 9, Edição 3, março de 2015, páginas 211–222, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009>

DAVIS, S. P. *et al.* Influencing Factors of Inflammatory Bowel Disease – Fatigue. **Enfermeiras Res.**, v. 70, p. 256-265, jul. ago. 2021.

DINIZ, L. R. *et al.* Mensuração da fadiga com múltiplos instrumentos em uma coorte brasileira de pacientes com artrite reumatoide em fase inicial. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 5, p. 431–437, set. 2017.

D'SILVA, A. *et al.* Prevalence and risk factors for fatigue in adults with inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 20, n. 5, p.995-1009e, jun. 2021.

DOHERTY, G. *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ["Exit Strategies"] in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 12, n. 1, p. 17–31, 2 ago. 2017.

DURKO, Ł. *et al.* An analysis of the correlation of clinical, endoscopic and histological classifications in Crohn's disease. **Przegląd Gastroenterologiczny**, v. 6, p. 377–382, 1 jan. 2013.

ESTOQUE, R. C. *et al.* A review of quality of life (QOL) assessments and indicators: Towards a "QOL-Climate" assessment framework. **Ambio**, v. 48, n. 6, p. 619–638, 11 set. 2018.

FARREL, D. *et al.* Interventions for fatigue in inflammatory bowel disease. Sistema de banco de dados **Cochrane Rev.**, v. 4, p. CD012005, abr. 2020.

FICAGNA, G. B. *et al.* Quality of Life of Patients from a Multidisciplinary Clinic of Inflammatory Bowel Disease. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 57, n. 01, p. 8-12, 2020.

FISCHER, S. *et al.* Thyroid Functioning and Fatigue in Women With Functional Somatic Syndromes – Role of Early Life Adversity. **Frontiers in Physiology**, v. 9, 23 maio 2018.

FREEMAN, H. J. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 31, 2014.

FREYD, M. The Graphic Rating Scale. **Journal of Educational Psychology**, vol. 14, no. 2, p. 83–102, 1923. <https://doi.org/10.1037/h0074329>.

FRESÁN ORELLANA, A.; PARRA HOLGUÍN, N. N.; YAMAMOTO-FURUSHO, J. K. Mental Health Factors Associated With Fatigue in Mexican Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. Publish Ahead of Print, 14 jul. 2020.

FRIGSTAD, S. O. *et al.* Fatigue is not associated with vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 29, p. 3293–3301, 7 ago. 2018.

GAJENDRAN, M. *et al.* A comprehensive review and update on Crohn's disease. **Disease-a-month: DM**, v. 64, n. 2, p. 20–57, 1 fev. 2018.

GAO, N. *et al.* Evaluation of health-related quality of life and influencing factors in patients with Crohn disease. **The Journal of International Medical**

Research, v. 50, n. 5, p. 3000605221098868, 1 maio 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35570676/>. Acesso em: 30 maio 2023.

GASPARINI, R. G. **Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo – Brasil**. Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Botucatu, 2018.

GAO, X. *et al.* Symptoms of anxiety/depression is associated with more aggressive inflammatory bowel disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1440, 14 jan. 2021.

GHISHAN, F. K.; KIELA, P. R. Vitamins and minerals in IBD. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 46, n. 4, p. 797–808, 1 dez. 2017.

GONG, S. *et al.* Fatigue in patients with inflammatory bowel disease in eastern China. **Mundial J Gastroenterol.**, v. 27, p. 1076-1089, mar. 2021.

GRIMSTAD, T.; NORHEIM, K. B. Fatigue in inflammatory bowel disease. **Tidsskr Nor Lægeforen**, v. 136, p. 1721-1724, nov 2016.

GOLDENBERG, B. A. *et al.* Is Iron Deficiency in the Absence of Anemia Associated With Fatigue in Inflammatory Bowel Disease? **The American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 9, p. 1392–1397, 1 set. 2013.

GRAFF, L. A. *et al.* A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 17, n. 9, p. 1882–1889, 1 set. 2011.

HUANG, S. *et al.* Status of serum vitamin B12 and folate in patients with inflammatory bowel disease in China. **Intestinal Research**, v. 15, n. 1, p. 103, 2017.

HARBORD, M. *et al.* The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 3, p. 239–254, 27 nov. 2015

HARALDSTAD, K. *et al.* A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. **Quality of Life Research**, v. 28, n. 10, p. 2641–2650, 11 jun. 2019.

HUPPERTZ-HAUSS, G. *et al.* Fatigue in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease 20 years after diagnosis: The IBSEN

study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 52, n. 3, p. 351–358, 1 mar. 2017.

IAQUINTA, F. S. *et al.* Fatigue and Associated Factors in an Immune-Mediated Inflammatory Disease Population: A Cross-Sectional Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 9, p. 2455, 1 jan. 2022.

IBGE. População. Disponível em:

<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/panorama>. Acesso em 21 março 2024.

İBRAHİM KORAL ÖNAL. Folate deficiency in Crohn's disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 49, n. 2, p. 253–254, 29 nov. 2013.

JONES, K. *et al.* Randomised clinical trial: Combined impact and resistance training in adults with stable Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 52, n. 6, 30 jul. 2020.

JULIAO-BAÑOS, F. *et al.* Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease in Colombia by demographics and region using a nationally representative claims database and characterization of inflammatory bowel disease phenotype in a case series of Colombian patients. **Medicine**, v. 100, n. 7, p. e24729, 19 fev. 2021.

JOYNER, M. J. Fatigue. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 11, p. 2224–2227, nov. 2016.

KANDOLA, A.; STUBBS, B. Exercise and Anxiety. **Physical Exercise for Human Health**, v. 1228, p. 345–352, 2020.

KANG, E. A. *et al.* Anemia is associated with the risk of Crohn's disease, not ulcerative colitis: A nationwide population-based cohort study. **PLOS ONE**, v. 15, n. 9, p. e0238244, 8 set. 2020.

KEIGHTLEY, P. *et al.* Fatigue related to inflammatory bowel disease is correlated with depression and gender. **Psiquiatria da Austrália**, v. 26, p. 508-513, out. 2018.

KISHI, M. *et al.* A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. **Journal of Gastroenterology**, v. 57, n. 4, p. 246–266, 2022.

- KNOWLES, S. R. *et al.* Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses—Part I. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 24, n. 4, p. 742–751, 19 mar. 2018.
- KREIJNE, J. E. *et al.* Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 1, p. 105–111, 20 set. 2015.
- KOULOURI, O. *et al.* Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 27, n. 6, p. 745–762, dez. 2013.
- LAGE, A. C. *et al.* Escala de autoavaliação Inflammatory Bowel Disease-Fatigue: tradução, adaptação cultural e propriedades psicométricas da versão Brasileira (IBD-F Brasil). **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 57, n. 01, p. 50-63, jan-mar 2020.
- LIN, S. C. *et al.* Treatment of inflammatory bowel disease in patients with a history of malignancy. **Inflammatory bowel diseases**, v. 25, n. 6, p. 998-1005, dez. 2018.
- LOVIBOND S, LOVIBOND P: Manual para Escalas de Depressão, Ansiedade e Estresse. Sydney: Fundação de Psicologia; 1995 . ISBN 7334–1423-0; 1995.
- MALIK, T. F.; AURELIO, D. M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. In: **StatPearls [Internet]**. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760556/>. Acesso em: 04 maio 2023.
- MARK, A. Y. *et al.* A epidemiologia da doença inflamatória intestinal: o Oriente encontra o Ocidente. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 35, p. 380-389, mar. 2019.
- MAHADEA, D. *et al.* Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases—A **Narrative Review**. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 4008, 10 nov. 2021.
- MISHRA, J. *et al.* Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease: A Focus on Probiotic **Engineering**. **Mediadores Inflamm.**, v. 2022, p. 9621668, jan. 2022.
- McGING, J. J. *et al.* Review article: The etiology of fatigue in inflammatory bowel disease and potential therapeutic management strategies. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 54, p. 368-387, ago./2021.
- MARRIE, R. A. *et al.* Psychometric Performance of Fatigue Scales in Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, p. izad038, 14 mar. 2023.
- MISHRA, J. *et al.* Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease: A Focus on Probiotic Engineering. **Mediadores Inflamm.**, v. 2022, p. 9621668, jan. 2022.

MINDERHOUD, I. M. Crohn's disease, fatigue, and infliximab: Is there a role for cytokines in the pathogenesis of fatigue? **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 14, p. 2089, 2007.

MARIA PINA DORE *et al.* Clinically relevant thyroid disorders and inflammatory bowel disease are inversely related: a retrospective case-control study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 56, n. 2, p. 171–176, 16 dez. 2020.

MEHTA, A.; LYNCH, W.; JHA, P. Vitamin B12 deficiency presenting as neck pain and cervical radiculopathy. **BMJ case reports**, v. 17, n. 4, p. e259696, 24 abr. 2024.

MÜCKE, V. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. **Annals of Gastroenterology**, 2016.

NIEPEL, D. *et al.* Practical guidance for the management of iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 11, p. 175628481876907, jan. 2018.

NOCERINO, A. *et al.* Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. **Adv Ther**, v. 37, p. 97-112, nov. 2019.

NEUENDORF, R. *et al.* Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 87, p. 70–80, ago. 2016.

OUDMAN, E. *et al.* Wernicke's encephalopathy in Crohn's disease and ulcerative colitis. **Nutrition**, v. 86, p. 111-182, jun. 2021.

PALMIRO, L. DO P. *et al.* Aspectos sociodemográficos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais em um centro de referência em Salvador- BA / Sociodemographic aspects in patients with inflammatory bowel diseases in a reference center in Salvador – BA. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 32503–32513, 30 mar. 2021.

PAN, Y. *et al.* Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 9, n. 4, p. 382, 13 abr. 2017.

PAIS, J. L. R.; HONRADO, A.; LEAL, I. Contribuição para o estudo da adaptação portuguesa das escalas de ansiedade, depressão e stress (eads) de

21 itens de lovibond e lovibond. **Psicologia, Saúde e Doenças**, v. V, n. 2, p. 229–239, 2004.

PARK, J.; CHEON, J. H. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. **Yonsei Medical Journal**, v. 62, n. 2, p. 99–108, 1 fev. 2021.

PARRA, R. S. *et al.* Qualidade de vida, comprometimento da produtividade no trabalho e recursos de saúde em doenças inflamatórias intestinais no Brasil. **Mundial J Gastroenterol**, v. 25, p. 5862-5882, out. 2019.

PEREIRA, L. **UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU EM EDUCAÇÃO FÍSICA VALIDADE DE CRITÉRIO CONCORRENTE DE UMA ESCALA VISUAL DIGITAL PARA AVALIAÇÃO DA FADIGA MENTAL EM ADULTOS**. [s.l: s.n.]. Disponível em:

<https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/52663/1/Validadecriterioconcorrente_Pereira_2022.pdf>. Acesso em: 24 out. 2023.

PETAGNA, L. *et al.* Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. **Biology Direct**, v. 15, n. 1, 7 nov. 2020.

PEYRIN-BIROULET, L. *et al.* Effect of risankizumab on health-related quality of life in patients with Crohn's disease: results from phase 3 MOTIVATE, ADVANCE and FORTIFY clinical trials. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 57, n. 5, p. 496–508, 1 mar. 2023.

QUARESMA, A. B. *et al.* Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 13, p. 100298, set. 2022.

QIAO, R. *et al.* Fatigue, Physical Activity, and Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. **International Journal of General Medicine**, v. 17, p. 49–58, 8 jan. 2024.

RADFORD, S. J. *et al.* Systematic review: the impact of inflammatory bowel disease-related fatigue on health-related quality of life. **Frontline Gastroenterology**, v. 12, n. 1, p. 11–21, 24 jan. 2020.

RATNAKUMARAN, R. *et al.* Fatigue in Inflammatory Bowel Disease Reflects Mood and Symptom-Reporting Behavior Rather Than Biochemical Activity or Anemia. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 7, p. 1165–1167, jul. 2018.

REAM, E.; RICHARDSON, A. Fatigue: a concept analysis. **International Journal of Nursing Studies**, v. 33, n. 5, p. 519–529, out. 1996.

REGUEIRO, M. *et al.* Burden of Fatigue Among Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Results from a Global Survey of Patients and Gastroenterologists. **Advances in Therapy**, v. 40, p. 474-488, 12 nov. 2022.

RODA, G. *et al.* Crohn's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 1–19, 2 abr. 2020.

ROZICH, J. J.; HOLMER, A.; SINGH, S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. **The American journal of gastroenterology**, v. 115, n. 6, p. 832–840, 1 jun. 2020.

SACRAMENTO, C. DA S. B. *et al.* Variables associated with progression of moderate-to-severe Crohn's disease. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 9, n. 1, p. e001016, 1 nov. 2022.

SGAMBATO, D. *et al.* The Role of Stress in Inflammatory Bowel Diseases. **Current Pharmaceutical Design**, v. 23, n. 27, p. 3997–4002, 1 ago. 2017.

SALWEN-DEREMER, J. K. *et al.* A pilot feasibility trial of cognitive–behavioural therapy for insomnia in people with inflammatory bowel disease. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 8, n. 1, p. e000805, 1 dez. 2021.

SELVARATNAM, S. *et al.* Epidemiologia da doença inflamatória intestinal na América do Sul: uma revisão sistemática. **Mundial J Gastroenterol**, v. 25, p. 6866-6875, dez. 2019.

SALWEN-DEREMER, J. K. *et al.* Patients with IBD Want to Talk About Sleep and Treatments for Insomnia with Their Gastroenterologist. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 68, n. 6, p. 2291-2302, 25 fev. 2023.

SEIFERT, O.; BAERWALD, C. Impact of fatigue on rheumatic diseases. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 3, p. 101435, jun. 2019.

SEYEDIA S. S.; NOKHOSTIN F.; MALAMIRM. D. A review of methods for diagnosing, preventing and treating inflammatory bowel disease. **J Med Life**, v. 12, p. 113-122, abr./jun. 2019.

SHIZUMA, T. Concomitant Thyroid Disorders and Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. **BioMed Research International**, v. 2016, p. 5187061, 2016.

SCHREINER, P. et al. Fatigue in inflammatory bowel disease and its impact on daily activities. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 53, n. 1, p. 138–149, 1 jan. 2021.

SHRESTHA, S. *et al.* The use of ICD codes to identify IBD subtypes and phenotypes of the Montreal classification in the Swedish National Patient Register. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 55, n. 4, p. 430–435, 2 abr. 2020.

SCHOLTEN, A.-M. *et al.* Surplus vitamin B12 use does not reduce fatigue in patients with Irritable Bowel Syndrome or inflammatory bowel disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 23, p. 48–53, fev. 2018.

SILVA, C. N. E. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com doença inflamatória intestinal. **monografias.ufma.br**, 10 nov. 2022.

SHI, H. Y.; NG, S. C. The state of the art on treatment of Crohn's disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 53, n. 9, p. 989–998, 2018.

SPEKHORST, L. M. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 41, p. 15374, 2014.

STÖSS, C. *et al.* Crohn's disease: a population-based study of surgery in the age of biological therapy. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 36, n. 11, p. 2419–2426, 19 abr. 2021.

SO YOUNG PARK *et al.* Age- and gender-specific reference intervals of TSH and free T4 in an iodine-replete area: Data from Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV (2013–2015). v. 13, n. 2, p. e0190738–e0190738, 1 fev. 2018.

STOKER, H. *et al.* Translation, validation and psychometric properties of the Dutch version of the Inflammatory Bowel Disease-Fatigue (IBD-F) self-assessment scale. **Journal of Patient-Reported Outcomes**, v. 7, n. 1, 30 out. 2023.

STMETS, E. *et al.* The psychometric qualities of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) of an instrument to assess fatigue.

J Psychosom Res. v. 39, p. 315-325, 1995.

STROIE, T. *et al.* Fatigue Is Associated with Anxiety and Lower Health-Related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in

Remission. **Medicina**, v. 59, n. 3, p. 532, 1 mar. 2023.

TIAN, Y.; ZANG, D. Revisão do Relógio Biológico e Doença Inflamatória Intestinal: Do Ponto de Vista da Barreira Intestinal. **Gastroenterol Res Pract**, v. 2022, p. 2939921, mar. 2022.

TORRES, J. *et al.* Cronh's Disease. **The Lancet**, v. 389, p. 1741-1755, abr. 2016.

TOMAZONI, E. I.; BENVENÚ, D. M. Symptoms of Anxiety and Depression, and Quality Of Life Of Patients With Crohn's Disease. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, n. 2, p. 148–153, jun. 2018.

TULEWICZ-MARTI, E.; MONIUSZKO, A.; RYDZEWSKA, G. Management of anemia in inflammatory bowel disease: a challenge in everyday clinical practice. **Przegląd Gastroenterologiczny**, v. 12, n. 4, p. 239–243, 2017.

UHLIR, V.; STALLMACH, A.; GRUNERT, P. Fatigue in patients with inflammatory bowel disease—strongly influenced by depression and not identifiable through laboratory testing: a cross-sectional survey study. **BMC Gastroenterology**, v. 23, n. 1, 22 ago. 2023.

VAN LINT, J. A. *et al.* Recurring Fatigue After Biologic Administration: Patient-Reported Data from the Dutch Biologic Monitor. **BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy**, 3 abr. 2023.

VAN LANGENBERG, D. R.; GIBSON, P. R. Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 131–143, 2 abr. 2010.

VAN LANGENBERG, D. R.; GIBSON, P. R. Factors Associated with Physical and Cognitive Fatigue in Patients With Crohn's Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 20, n. 1, p. 115–125, jan. 2014.

VASCONCELOS, R. S. *et al.* Qualidade de vida de pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão integrativa. **Braz. J. Enterostomal Ther**, v.16, p. e2118, 2018.

VEAUTHIER, B.; HORNECKER, J. R. Crohn's disease: diagnosis and treatment. **Am Fam Médico**, v. 98, p. 661-669, dez. 2018.

VIJVER, E. V. *et al.* Fatigue in children and adolescents with inflammatory bowel disease. **Mundial J Gastroenterol**, v. 25, p. 632-643, fev. 2019.

VASCONCELOS, Rayzza Santos *et al.* Qualidade de vida de pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão integrativa. **ESTIMA, Brazilian Journal of Enterostomal Therapy**, v. 16, p. e2118, 2018.

VILLORIA, A. *et al.* Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease: Prevalence and predictive factors. **PLOS ONE**, v. 12, n. 7, p. e0181435, 27 jul. 2017.

VOGELAAR, L. *et al.* Fatigue in patients with inflammatory bowel disease is associated with distinct differences in immune parameters. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 10, p. 83–90, 2 maio 2017.

WADHWA, V.; LOPEZ, R.; SHEN, B. Crohn's Disease Is Associated with the Risk for Thyroid Cancer. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 12, p. 2902–2906, dez. 2016.

YAKUT, M. *et al.* Thyroid Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. **International Journal of Clinical Medicine**, v. 02, n. 02, p. 89–92, 2011.

ZALTMAN, C. *et al.* Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 2, p. 208–223, 14 jan. 2021.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: Avaliação da Fadiga e Fatores Associados em Pacientes com Doença de Crohn sob Tratamento Farmacológico.

Pesquisador Responsável: _____

Nome do participante: _____

Data de nascimento: ___/___/___

Você está sendo convidado(a) para ser participante do Projeto de pesquisa intitulado “**Avaliação da Fadiga e Fatores Associados em Pacientes com doença de Crohn sob Tratamento Farmacológico**”, de responsabilidade da pesquisadora Dra. Genoile Oliveira Santana Silva.

Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte sobre qualquer dúvida que você tiver. Caso se sinta esclarecido (a) sobre as informações que estão neste termo e aceite fazer parte do estudo, peço que assine ao final deste documento, em duas vias, sendo uma via sua e a outra da pesquisadora responsável pelo estudo. Saiba que você tem total direito de não querer participar.

O trabalho tem por objetivo investigar fatores associados à fadiga e sua gravidade em pacientes ambulatoriais com doença de Crohn sob tratamento farmacológico atendidos no Hospital Geral Roberto Santos (HGRS). Estamos realizando esta pesquisa, pois a fadiga é uma das três principais preocupações dos pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), juntamente com ostomia e controle intestinal, atingindo 47% das pessoas com DII, especialmente adultos jovens. A fadiga causa impactos na qualidade de vida, aumentando problemas do sono, ansiedade e depressão.

Diante desse contexto, é preciso investigar variáveis associadas à fadiga em pacientes com doença de Crohn e, assim, poder contribuir com a melhoria

da qualidade de vida dos pacientes e redução dos gastos com serviços de saúde.

1. A participação nesta pesquisa consistirá em um estudo com entrevista, preenchimento de formulários, permissão para análise de prontuário e coleta de exame de sangue. Serão aplicados questionários para medir a fadiga (IBD-F Fadiga) e Escala Visual Analógica — Fadiga. A qualidade de vida será avaliada pelo questionário SF-36. Também terão questionários para descrever os aspectos sociodemográficos, clínicos, farmacológicos e nutricionais. Índice de Harvey-Bradshaw para medir a atividade da doença. A ansiedade, depressão e estresse serão estimados de acordo com a Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21). Será realizada coleta de sangue para realização de exames laboratoriais custeados pela pesquisa. Os exames de sangue que serão realizados são: hemograma, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação, ferritina, saturação da transferrina, dosagem de T4 livre, níveis séricos de tiamina, dosagem de ferro, TSH e vitamina B12. Todos os participantes terão acesso aos resultados de seus exames e poderão mostrar ao seu médico assistente do ambulatório.
2. Durante a execução da pesquisa poderão ocorrer riscos de constrangimento ao responder os questionários. Ademais, podem acontecer complicações durante a coleta de sangue, tais como ansiedade, medo, reação vaso-vagal, dor e lesões de nervos, sangramento persistente, hematomas, alergias e infecções. Se ocorrer algum desses eventos, os participantes terão assistência psicológica e médica.
3. Os benefícios com a participação nesta pesquisa serão a garantia de que os resultados obtidos não acarretarão prejuízo individual ou coletivo aos sujeitos envolvidos, e a garantia do retorno dos resultados obtidos no estudo para os participantes.
4. Os participantes não terão nenhuma despesa ao participar da pesquisa, e poderão retirar sua concordância na continuidade da pesquisa a qualquer momento.
5. Não há nenhum valor econômico a receber ou a pagar aos voluntários pela participação, no entanto, caso haja qualquer despesa decorrente desta participação, haverá o seu ressarcimento pelos pesquisadores.

6. Caso ocorra algum dano comprovadamente decorrente da participação no estudo, os voluntários poderão pleitear indenização, segundo as determinações do Código Civil (Lei n. 10.406 de 2002) e das Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.
7. O nome dos participantes será mantido em sigilo, assegurando, assim, a sua privacidade, e se desejarem terão livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que queiram saber antes, durante e depois da sua participação.
8. Os dados coletados serão utilizados única e exclusivamente para fins desta pesquisa, e os resultados poderão ser publicados, resguardando o anonimato dos participantes.

Qualquer dúvida, pedimos a gentileza de entrar em contato com Tayane Costa Morais, aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), pelo telefone (75) 98337-4469 e e-mail tayaneamelia@hotmail.com; com Genalva Oliveira Santana de Almeida Couto pelo telefone (71) 99903-9818 e e-mail genalvacouto@hotmail.com; com a professora doutora Genoile Oliveira Santana Silva, e-mail gossilva@uneb.br; com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral Roberto Santos (cep.hgrs.ba@gmail.com); e/ou com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), telefone (61) 3315-5877, e-mail conep@saude.gov.br.

Eu, _____, RG n. _____
declaro ter sido informado e concordo em ser participante do projeto de pesquisa acima descrito.

_____, ____/____/____

Assinatura do participante do estudo:

Assinatura do pesquisador

Apêndice B

“Questionário Sociodemográfico, Montreal, Terapia Farmacológica e dados antropométricos”

QUESTÕES SOCIODEMOGRÁFICAS:

1. Tipo de DII: (1) Doença de Crohn
2. Gênero: (1) Masculino (2) Feminino (9) NSA (não se aplica)
3. Idade [em anos]: _____ Data de nascimento: (__/__/__)
4. Cor (autodeclaração): (1) Preto (2) Branco (3) Pardo (4) Amarelo (5) indígena (9) Sem declarar.
5. Estado civil: (1) Solteiro (2) Casado (3) Divorciado (4) Viúvo (5) NSA
6. Escolaridade: (1) Sem instrução (2) Alfabetização (3) Fundamental completo (4)Fund. incompleto (5) Ensino médio comp.(6)Ens. médio incom.(7) Superior incompl.(8)Superior compl.(9)Sem declarar.
7. Ocupação: (1) carteira assinada; (2) servidor/funcionário público; (3) desempregado; (4) autônomo; (5) aposentado; (6) estudante.
8. Renda Familiar (em número de salários mínimos): (1) salário (2) salários (3) salários (4) salários (5) salários (6) acima de 5 salários.
9. Tabagista: () Sim () Não. Se sim, Quantos cigarros por dia: _____
10. Realiza atividade Física Regulamente: () Sim () Não. Se sim, quantas vezes por semana: _____ Qual atividade física? _____
11. Apresenta algum transtorno mental diagnosticado? () Sim () Não. Se sim, Qual (s)? _____
12. Faz uso de medicamento para tratamento de Ansiedade? () Sim () Não. Se sim, Qual (s)? _____
13. Faz uso de medicamento para tratamento de depressão? () Sim () Não. Se sim, Qual (s)? _____

MONTREAL

14. Data do diagnóstico: __/__/__
15. Tempo de doença (meses): _____
16. Idade ao diagnóstico: (1) < 16 anos (2) 17 a 40 anos (3) >40anos
17. DC - Localização: (1) Íleo (2) Cólon (3) Íleo-cólon (9) NSA
18. DC - Comportamento: (1) Não estenosante e não penetrante (2) Estenosante (3) Penetrante (9) NSA
19. DC – Acometimento de TGI superior: (1) Sim (2) Não (9) NSA
20. DC – Doença Perianal: (1) Sim (2) Não (9) NSA
21. Paciente teve alguma manifestação extraintestinal antes do diagnóstico da Doença de Crohn (1) Sim (2) Não (9) NSA

22. Se sim, qual foi a manifestação extraintestinal: (1) Oftalmológica (2) Pulmonar (3) Articular, excluindo-se artralgia (4) Tromboembólica (5) Hepatobiliar (6) Dermatológica (7) Outras (8) Não sabe informar.
23. Cirurgias relacionadas à doença de Crohn: () Sim () Não.
24. Internação Hospitalar relacionada à Doença de Crohn: () Sim () Não.

MEDICAMENTOS EM USO ATUAL

25. Em uso de sulfassalazina: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e início:.....
26. Em uso de mesalazina oral: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e início:.....
27. Em uso de mesalazina supositório: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e início:.....
28. Em uso de prednisona: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e início:.....
29. Em uso de budesonida: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e início:.....
30. Em uso de azatioprina/6-mercaptopurina: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e início:.....
31. Em uso de metotrexato: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e início:.....
32. Outro imunossupressor (como ciclosporina e tacrolimus): (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, qual:..... dose/dia e início:.....
33. Em uso de infliximabe: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose, início:.....
34. Em uso de adalimumabe: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose, início:.....
35. Em uso de ustecinumabe (1) Sim (2) Não (9) NSA. se sim, dose e início:.....
36. Em uso de vedolizumabe (1) Sim (2) Não (9) NSA. se sim, dose e início:.....
37. Em uso de tofacitinibe (1) Sim (2) Não (9) NSA. se sim, dose e início:.....
38. Uso de outros medicamentos para Doença de Crohn: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, qual(is) (dose e início).....
39. Número de medicamentos para DII:.....

MEDICAMENTOS EM USO PREGRESSO

40. Uso prévio de sulfassalazina: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
41. Uso prévio de mesalazina oral: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
42. Uso prévio de mesalazina supositório: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
43. Uso prévio de prednisona: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
44. Uso prévio de budesonida: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
45. Uso prévio de azatioprina/6-mercaptopurina: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia, tempo de uso e motivo de interrupção:.....
46. Uso prévio de metrotexato: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
47. Outro imunossupressor (como ciclosporina e tacrolimus): (1) Sim (2) Não (9) NSA
se sim, qual:.....
dose/dia, tempo de uso e motivo de interrupção:.....
48. Uso prévio de infliximabe: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
49. Uso prévio de adalimumabe: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
50. Uso prévio de ustequinumabe (1) Sim (2) Não (9) NSA. se sim, dose, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
51. Uso prévio de vedolizumabe (1) Sim (2) Não (9) NSA. se sim, dose, tempo de uso e motivo de interrupção:
.....
52. Uso prévio de tofacitinibe (1) Sim (2) Não (9) NSA. se sim, dose, tempo de uso e motivo de interrupção:

.....

53. Uso prévio de medicamentos para outras doenças crônicas: (1) Sim (2) Não
(9) NSA se sim, qual(is), tempo de uso e motivo de interrupção:.....

OUTROS MEDICAMENTOS

54. Utiliza outros medicamentos, além dos utilizados para doença de Crohn? ()
Sim () Não. Se sim, responder abaixo:

Medicamento:..... Dose:.....

Doença/motivo do uso:.....

Uso contínuo: () Sim () Não

Medicamento:..... Dose:.....

Doença/motivo do uso:.....

Uso contínuo: () Sim () Não

Medicamento:..... Dose:.....

Doença/motivo do uso:.....

Uso contínuo: () Sim () Não

Medicamento:..... Dose:.....

Doença/motivo do uso:.....

Uso contínuo: () Sim () Não

55. Utiliza suplementação de vitamina B 1? () Sim () Não. Se sim, responder a
abaixo:

Dose/via:..... Motivo do uso:.....

Tempo de uso:.....

56. Utiliza suplementação de Vitamina B 12? () Sim () Não. Se sim, responder a
abaixo:

Dose/via:..... Motivo do uso:.....

Tempo de uso:.....

57. Utiliza suplementação de ferro ? () Sim () Não. Se sim, responder a
abaixo:

Dose/via:..... Motivo do uso:.....

Tempo de uso:.....

Apêndice C – Participação em Congressos e outros Eventos



Evento: IV Simpósio Interdisciplinar de Doenças Inflamatórias Intestinais.
Ano: 2022.
Local: Salvador – BA.
Público-alvo: equipe interdisciplinar de saúde.



Evento: IV Semana Brasileira das Doenças Inflamatórias Intestinais.
Ano: 2023.
Local: São Paulo – SP.
Público-alvo: equipe interdisciplinar de saúde.

Este certificado pode ser validado no endereço abaixo. Ligar o código apontando a câmera do seu celular.



Devido à Lei Geral de Proteção de Dados, este certificado ficará disponível para validação por um prazo de 2 anos.



→

Local: Centro de Infusões e Medicamentos Especializados da Bahia - Salvador – BA.
Ano: 2024.
Público-alvo: pacientes do CIMEB.
Foram apresentado os resultados da pesquisa.



→

Local: UNEB
Data: 29.05.2024
Público-alvo: pacientes com diagnóstico de DII e comunidade da UNEB.
Foram apresentado os resultados da pesquisa.

ANEXOS

Anexo A – IBD-F FADIGA

IBD-F Fadiga

Data: Hora:

SEÇÃO I - Escala de avaliação da fadiga

Esta seção do questionário identificará o que é fadiga, sua gravidade, frequência e duração.

Às vezes, pessoas portadoras de doença inflamatória intestinal se sentem fatigadas. O termo "fadiga" é usado em todo o questionário. A fadiga foi definida como uma sensação de cansaço contínuo, com períodos de repentina e intensa falta de energia ou sensação de exaustão que não é aliviada após o repouso ou o sono.

Por favor, assinale apenas UM número para cada pergunta

	Avalie de 0 a 4, em que				
	0 = sem fadiga				Fadiga intensa = 4
1. Qual é o seu nível de fadiga AGORA?	0	1	2	3	4
2. Qual foi o seu MAIOR nível de fadiga nas últimas duas semanas?	0	1	2	3	4
3. Qual foi o seu MENOR nível de fadiga nas últimas duas semanas?	0	1	2	3	4
4. Qual foi o seu nível MÉDIO de fadiga nas últimas duas semanas?	0	1	2	3	4
5. Durante o tempo em que estava acordado, com que frequência você se sentiu fatigado nas últimas duas semanas?	0 Nenhuma das vezes	1 Algumas vezes	2 Muitas vezes	3 A maior parte do tempo	4 O tempo todo

SEÇÃO II – Escala de impacto da fadiga nas atividades diárias na DII

Esta seção avalia o impacto da fadiga percebido em suas atividades diárias nas últimas duas semanas.

Por favor, responda a todas as perguntas. As possíveis respostas às perguntas são:

Nenhuma das vezes - 0; Algumas vezes - 1; Muitas vezes - 2; A maior parte do tempo - 3; O tempo todo - 4;

Se uma atividade específica não se aplicar a você, selecione Não se Aplica (N/A). Por exemplo, se você não dirigir, selecione N/A.

Por favor, concentre-se nas duas últimas semanas e assinale apenas UMA resposta para cada pergunta	Nenhuma das vezes	Algumas vezes	Muitas vezes	A maior parte do tempo	O tempo todo	Não se aplica
1. Precisei cochilar durante o dia por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
2. A fadiga me impediu de comparecer a eventos sociais	0	1	2	3	4	
3. Não fui capaz de ir ao trabalho ou à faculdade por causa da fadiga	0	1	2	3	4	N/A
4. Meu desempenho no trabalho ou nos estudos foi afetado pela fadiga	0	1	2	3	4	N/A
5. Tive problemas de concentração por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
6. Tive dificuldade em me motivar por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
7. Não consegui tomar banho e me vestir por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
8. Tive dificuldade em caminhar por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
9. Não consegui dirigir o tanto que precisava por causa da fadiga	0	1	2	3	4	N/A
10. Não fui capaz de fazer tantos exercícios físicos como eu gostaria por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
Por favor, concentre-se nas duas últimas semanas e assinale apenas UMA resposta para cada pergunta	Nenhuma das vezes	Algumas vezes	Muitas vezes	A maior parte do tempo	O tempo todo	Não se aplica
11. Tive dificuldade em continuar com minhas atividades de lazer por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
12. Meu relacionamento afetivo com meu/minha parceiro(a) foi afetado pela fadiga	0	1	2	3	4	N/A
13. Meu relacionamento sexual com meu/minha parceiro(a) foi afetado pela fadiga	0	1	2	3	4	N/A
14. Meu relacionamento com meus filhos foi afetado pela fadiga	0	1	2	3	4	N/A
15. Fiquei de mau humor por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
16. Senti-me isolado por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
17. Minha memória foi afetada por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
18. Cometi erros por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
19. A fadiga me deixou irritado	0	1	2	3	4	
20. A fadiga me deixou frustrado	0	1	2	3	4	
21. Ao me expressar, troco as palavras por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
22. A fadiga me impediu de aproveitar a vida	0	1	2	3	4	
23. A fadiga me impediu de ter uma vida plena	0	1	2	3	4	
24. Minha autoestima foi afetada pela fadiga	0	1	2	3	4	
25. A fadiga afetou minha confiança	0	1	2	3	4	

Por favor, concentre-se nas duas últimas semanas e assinale apenas UMA resposta para cada pergunta	Nenhuma das vezes	Algumas vezes	Muitas vezes	A maior parte do tempo	O tempo todo	Não se aplica
26. A fadiga me fez sentir infeliz	0	1	2	3	4	
27. Tive dificuldade para dormir à noite por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
28. A fadiga afetou minha capacidade de fazer todas as atividades domésticas normais	0	1	2	3	4	
29. Precisei pedir ajuda aos outros por causa da fadiga	0	1	2	3	4	
30. A minha qualidade de vida foi afetada pela fadiga	0	1	2	3	4	

SEÇÃO III – Perguntas adicionais sobre sua fadiga

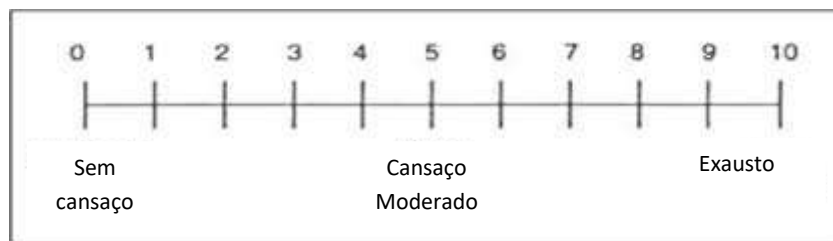
1. Na sua opinião, qual é a principal causa da sua fadiga, além da DI?
2. Na sua opinião, quais são as outras causas da sua fadiga?.....
3. Você já encontrou algo que ajude a melhorar a sua fadiga?
4. Há quanto tempo você sente fadiga?anos meses
5. Durante esse tempo, a sua fadiga tem sido: a) Constante b) Não constante

Anexo B – Escala Visual Analógica - Fadiga

Escala Visual Analógica – Fadiga

A Escala Visual Analógica da Fadiga é uma medida para avaliação da gravidade/intensidade da fadiga.

Nessa escala, onde senhor (a) classifica seu cansaço e como ele afeta o senhor (a) hoje?



Valor em 10 cm

Anexo C

O questionário DASS-21 (Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse) é uma ferramenta para auxiliar a identificação do estado geral de humor, medindo estados depressivos, ansiosos e de estresse.

Por favor, leia cada afirmativa e marque a resposta que indique quanto ela se aplicou a você durante a última semana:

Item		Opções de Resposta			
		Não se aplicou de maneira alguma	Aplicou-se em algum grau, ou por algum tempo	Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo	Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo
1	Tive dificuldade em acalmar-me	0	1	2	3
2	Estava consciente que minha boca estava seca	0	1	2	3
3	Parecia não conseguir ter nenhum sentimento positivo	0	1	2	3
4	Senti dificuldade em respirar (ex. respiração excessivamente rápida, falta de ar, na ausência de esforço físico)	0	1	2	3
5	Tive dificuldade em tomar iniciativa para fazer as coisas	0	1	2	3
6	Tive a tendência de reagir de forma exagerada a situações	0	1	2	3
7	Senti tremores (ex. nas mãos)	0	1	2	3
8	Senti que estava geralmente muito nervoso	0	1	2	3
9	Preocupei-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)	0	1	2	3
10	Senti que não tinha nada a esperar do futuro	0	1	2	3
11	Senti que estava agitado	0	1	2	3
12	Tive dificuldade em relaxar	0	1	2	3
13	Senti-me desanimado e deprimido	0	1	2	3
14	Fui intolerante com as coisas que impediam-me de continuar o que eu estava fazendo	0	1	2	3
15	Senti que ia entrar em pânico	0	1	2	3
16	Não consegui me entusiasmar com nada	0	1	2	3
17	Senti que não tinha muito valor como pessoa	0	1	2	3
18	Senti que estava sensível	0	1	2	3
19	Eu estava consciente do funcionamento/batimento do meu coração na ausência de esforço físico (ex. sensação de aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)	0	1	2	3
20	Senti-me assustado sem ter uma boa razão	0	1	2	3
21	Senti que a vida estava sem sentido	0	1	2	3

Anexo D - Comprovante de submissão do artigo e cópia do manuscrito submetido

Biomedicine & Pharmacotherapy

Tratamentos farmacológicos para fadiga em pacientes com doença inflamatória intestinal: uma revisão integrativa --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	BIOPHA-D-24-04532
Article Type:	Review Article
Keywords:	Inflammatory Bowel Disease; Crohn's disease; Ulcerative Colitis; Fatigue; Drug Therapy; Chronic disease
Corresponding Author:	TAYANE COSTA MORAIS, Graduation Universidade do Estado da Bahia Amélia Rodrigues, Bahia BRAZIL
First Author:	TAYANE COSTA MORAIS, Graduation
Order of Authors:	TAYANE COSTA MORAIS, Graduation
	Genalva Couto, Graduation
	Raquel Rocha, Doctor
	Genoile Santana, Doctor
Abstract:	<p>mirar</p> <p>O objetivo foi realizar uma revisão integrativa dos tratamentos farmacológicos para fadiga em pacientes com DII.</p> <p>Métodos</p> <p>Os critérios de inclusão foram: os artigos que estão disponíveis em texto completo, o recorte temporal dos artigos devem ser de janeiro de 2017 a fevereiro de 2024, e estar disponíveis em português, inglês ou espanhol, e) os artigos devem ter o nome fadiga no título e também ter a avaliação da fadiga entre os objetivos primários. A base de dados utilizada no PubMed e os descritores foram (Inflammatory Bowel Disease) AND (fadiga) AND (drug therapy).</p> <p>Resultados e discussão</p> <p>Dos 91 estudos encontrados, cinco foram selecionados, totalizando 374 pacientes (124 com doença de Crohn e 194 com retocolite ulcerativa e 56 pacientes com diagnóstico de síndrome do intestino iritável). A vitamina B12 não demonstrada melhora os sintomas de fadiga em pacientes com DII. Altas doses de tiamina oral reduzem a fadiga, mas estudos utilizando uma dose de 300 mg/dia de tiamina não demonstraram o mesmo efeito. Os estudos que avaliam o tratamento farmacológico da fadiga no DII são limitados e os dados ainda são insuficientes. Os artigos avaliados não identificaram tratamento farmacológico eficaz para sintomas de fadiga em pacientes com DII, demonstrando a necessidade de novas pesquisas para que possam contribuir para melhor qualidade de vida desses pacientes.</p>

Pharmacological treatments for fatigue in inflammatory bowel disease patients: an integrative review

Tayane Morais¹, Genalva Couto¹, Raquel Rocha², Genoile Santana¹

1 Pós-graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas. Universidade do Estado da Bahia. Salvador, Bahia, Brasil.

2 Escola de Nutrição. Universidade Federal da Bahia. Salvador, Bahia, Brasil.

ORCID number

Tayane Morais ([0009-0006-6503-1731](https://orcid.org/0009-0006-6503-1731)); Genalva Couto (0009-0000-1418-9738); Raquel Rocha (0000-0002-2687-2080); Genoile Santana (0000-0001-5936-9791).

Funding: No funding was received to assist with the preparation of this manuscript.

Corresponding author: Tayane Morais, Department of Life Sciences, Universidade do Estado da Bahia, Rua Silveira Martins 2555, Cabula 41150-000, Salvador, Bahia, Brazil. E-mail: [tayaneamelia@hotmail.com](mailto:tayneamelia@hotmail.com).

Abstract

Background: In patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD), fatigue is debilitating and costly for both the patient and the healthcare system. Fatigue does not have well-established pharmacological therapies and has been subject of interesting research.

Aim: The aim was to perform an integrative review of pharmacological treatments for fatigue in IBD patients. **Methods:** Inclusion criteria were: articles being available in full text, the time frame from articles must have January 2017 to February 2024, and available in Portuguese, English, or Spanish. e) articles must have the name fatigue in the title and also have the assessment of fatigue among the primary objectives. The database used was PubMed and the descriptors were (Inflammatory Bowel Disease) AND (fatigue) AND (drug therapy). **Results and discussion:** Of the 91 studies found, five were selected, totaling 374 patients (124 with Crohn's disease and 194 with ulcerative colitis and 56 patients diagnosed with irritable bowel syndrome). Vitamin B12 has not been shown to improve symptoms of fatigue in patients with IBD. High doses of oral thiamine reduce fatigue, but studies using a dose of 300 mg/day of thiamine have not shown the same effect. Studies evaluating the pharmacological treatment of fatigue in IBD are limited and data are still insufficient. The articles evaluated did not identify effective pharmacological treatment for fatigue symptoms in patients with IBD, demonstrating the need for new research so that they can contribute to a better quality of life for these patients.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Crohn's disease; Ulcerative Colitis; Fatigue; Drug Therapy; Chronic disease.

INTRODUCTION

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory condition that results from the interaction between genetic and environmental factors that influence immune responses^[1]. IBD affects seven million individuals worldwide, subjectively manifesting as abdominal pain, hematochezia, tenesmus, diarrhea and rectal bleeding, leading to irreversible damage and intestinal dysfunction^[2-3]. The most common forms of IBD are ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD)^[1].

The pooled prevalence of fatigue in patients with Crohn's disease is 47% (95% confidence interval, 41%–54%). The prevalence of fatigue varies significantly according to the disease state, being present in 72% of active cases and 47% in disease remission. Fatigue is twice as common in patients with IBD than in healthy controls and occurs in up to 50% of patients with IBD at the time of diagnosis, being more common in CD than in UC^[4]. The etiology of fatigue in IBD is multifactorial in nature and is possibly associated with inflammation, anemia, nutrient deficiencies, medications, and microbiota^[5-6]. Fatigue is debilitating and costly for the patient and the health system.

In IBD patients, there are no well-established pharmacological therapies for fatigue despite the growing number of studies exploring interventions that can improve patients' living conditions^[7,8-9]. Most interventions studied are behavioral or psychological, and only a few studies have evaluated drug effects^[9-10]. Given the lack of consensus on the treatment for fatigue in IBD patients, the aim was to carry out an integrative review of pharmacological treatments for fatigue in IBD patients.

MATERIALS AND METHODS

The methodological procedures were: identification of the theme, selection of the hypothesis, and research question for the elaboration of the integrative review. Establishment of criteria for inclusion and exclusion of the studies. Definition of information to be extracted from selected articles and categorization of studies. Evaluation of research included in the integrative review, interpretation of results, and presentation of the knowledge review/synthesis.

First Step

The guiding question for this study was: What is the current scientific evidence, over the past seven years, on pharmacological treatment for fatigue in IBD patients?

Second Step

The research followed the inclusion criteria: a) articles; b) summary available; c) full text; d) the time frame of the articles must be from January 2017 to February 2024; e) studies available in Portuguese, English or Spanish; f) articles that the population were people diagnosed with inflammatory bowel disease; g) the design of the included studies were randomized clinical trials; h) articles must have the name fatigue in the title and also have the assessment of fatigue among the primary objectives. As exclusion criteria, texts that were unrelated to the topic. Conference abstracts, book chapters, letters to the editor, reports of results and awards, encyclopedias and medical guidelines were also excluded.

PubMed databases, [Scientific Electronic Library Online](#), and Virtual Health Library. The descriptors were selected from MeSH (Medical Subject Headings) list of vocabularies published by the National Library of Medicine platform (United States of America). The descriptors used were “*inflammatory bowel disease*” and “*fatigue*” and “*drug therapy*”.

Third Step

Following the instrument for data collection validated by Ursi (2005) ^[11], a spreadsheet was used to organize research related to the topic, extracting information from selected articles. The information collected included the year of publication, the title of the article, authors, type of study, country, language, journal, sample, and clarity in identifying the methodological design and limitations of the study.

RESULTS

The initial search including the descriptors identified 91 studies in PubMed. On [Scientific Platforms](#) [Electronic Library Online \(SCIELO\)](#) and Virtual Health Library (LILACS) were not found studies to be evaluated. According to the exclusion criteria, 86 articles outside the proposed theme, were identified after reading the title and abstract. Thus, the final sample of this review consisted of five articles (FIGURE 01) totaling 374 patients (124 with CD and 194 with UC and 56 patients diagnosed with irritable bowel syndrome). The collected data were organized in Tables 1 and 2.

To date, few researchers have evaluated the effectiveness of different interventions to manage IBD fatigue. Most research is directed towards investigating risk factors for fatigue in patients with IBD and symptom management. There are few studies investigating drug therapies for fatigue symptoms in patients with IBD (Table 1). In the reports of the five selected articles, promising results are not presented (Table 2).

Spirulina

The biomass of the cyanobacteria *Arthrospira platensis* is a promising food source of biologically active substances with pharmacological activity^[12]. It has been used for attention and deficit hyperactivity disorder, allergic rhinitis, hypertension, diabetes, stress, fatigue, anxiety and depression^[13]. The biomass of the cyanobacteria *Arthrospira platensis* is a promising food source of biologically active substances with pharmacological activity^[12]. It has been used for attention deficit hyperactivity disorder, allergic rhinitis, hypertension, diabetes, stress, fatigue, anxiety and depression. In 2021, a randomized, double-blind, placebo-controlled study was carried out to evaluate the effects of spirulina (*Arthrospira platensis*) with the primary objectives of evaluating anthropometric data, blood pressure, sleep quality, mental health, fatigue status and quality of life in patients with UC. The study included, among the exclusion criteria, patients with heart, liver, kidney and oncological diseases (items that could justify fatigue in these patients)^[14].

Eighty participants with UC were randomly allocated to receive 1 g/day (two 500 mg capsules) of spirulina (n = 40) or placebo (n = 40). All patients were instructed to continue their usual physical activity, dietary intake, and their current medication regimen during the follow-up period. No significant reduction was detected in anxiety, depression, and fatigue scores. There was an improvement in sleep disorders and stress^[14].

5-hydroxytryptophan supplementation

5-Hydroxytryptophan (5-HTP) is the precursor compound for serotonin biosynthesis. The oral absorption of 5-HTP is close to 100%, and, unlike serotonin, it freely crosses the blood-brain barrier. 5-HTP has been used as a dietary supplement for many years in cases of anxiety and depression. Recent studies have shown that 5-HTP suppresses pro-inflammatory mediators and is effective in some inflammatory diseases such as arthritis and allergic asthma^[15].

Because 5-HTP crosses the blood-brain barrier, it has been explored as a treatment for depression and fatigue in various disease states^[16]. In 2022, the effect of 5-HTP supplementation on fatigue in IBD patients in remission was investigated^[17]. Research was conducted based on the hypothetical link between low serum tryptophan concentrations and fatigue. Thus, a placebo crossover study was performed to study the effect of oral ingestion of an essential amino 5-HTP, the precursor of serotonin, on fatigue scores in patients with IBD in deep clinical and biological remission^[17]. Fatigue was assessed using Visual Analog Scale and Fatigue Therapy for Chronic Diseases. Individuals with comorbidities such as, for example, obstructive pulmonary pathology,

neoplasia, in addition to anemia, iron deficiency, vitamin B₁₂ and use of corticosteroids in the eight weeks (factors that could explain the fatigue in these patients) were excluded from the study ^[17].

Patients were cross-treated with 100 mg of oral 5-HTP or placebo twice daily for two consecutive 8-week periods. Despite a significant increase in serum 5-HTP and serotonin levels, oral 5-HTP did not modulate IBD-related fatigue better than placebo. This study also evaluated whether 5-HTP reduced anxiety, depression, and stress. No differences were observed between the placebo group and the one using 5-HTP ^[17].

Vitamin supplementation

Vitamin B₁₂ is often used to improve cognitive function, depressive symptoms and fatigue. Considering the association of subclinical serum levels of vitamin B₁₂ with declines in cognitive function, depressive symptoms and fatigue, vitamin B₁₂ supplementation appears to be a promising treatment option and is generally prescribed by physicians in clinical practice for fatigue situations ^[18].

Vitamin B12 deficiency is a common cause of fatigue in IBD and is treated with oral or parenteral vitamin B12. In 2017, an 8-week, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted to evaluate the effect of high-dose (1,000 mg/d) oral vitamin B12 supplementation on reducing fatigue in patients with IBD and syndrome. irritable bowel. Only patients with severe fatigue were selected for the study, but there were no exclusion criteria or identification of comorbidities that could be associated with fatigue ^[19]. There was an assessment of blood levels of vitamin B12 before and after the intervention period. The study does not provide information on the number of patients with vitamin B 12 deficiency among patients diagnosed with IBD. There was a significant increase in vitamin B12 levels of 254 pmol/l (\pm 138 pmol) in the intervention group compared to an increase of 13 pmol/l (\pm 72 pmol) in the placebo group. The study showed that fatigue did not improve after eight weeks of treatment (patients were advised to maintain the regular diet used before the study, as well as the same physical activities that occurred before the research). The authors concluded that there is no clinical indication for treatment with excess oral vitamin B12 in this group of patients ^[19].

In 2013, Italian researchers studied the effects of thiamine on IBD fatigue. It was an open pilot study with eight patients with UC and four patients with CD. All patients were assigned to receive high doses of oral thiamine. Depending on the body weight of each patient, the dosage ranged from 600 mg/day (60 kg) to 1,500 mg/day (90 kg). Ten patients out of twelve showed complete regression of fatigue, while the remaining two patients showed almost complete regression of fatigue. The chronic

fatigue syndrome scale was used to assess fatigue before using thiamine and after 20 days of use. Blood thiamine levels were also measured before using the medicine and 20 days after starting therapy. This study suggested that fatigue in IBD manifests as a thiamine deficiency, probably due to a dysfunction of active thiamine transport within cells or structural enzymatic changes, which would be resolved with high doses of thiamine ^[20].

Based on the pilot study mentioned above, a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study was performed to evaluate high doses of thiamine in the treatment of fatigue in patients with IBD. The patients included in the research had quiescent IBD, severe fatigue and no other explanation for their fatigue. Patients were allocated 1:1 to 1) high-dose oral thiamine for 4 weeks, 4 weeks of washout, 4 weeks of oral placebo or 2) oral placebo for 4 weeks, 4 weeks of washout, 4 weeks of high-dose oral thiamine. Fatigue was measured using the Inflammatory Bowel Disease Fatigue Questionnaire. The primary outcome was improvement (≥ 3 points) in fatigue after 4 weeks of thiamine use. Forty patients were enrolled between November 2018 and October 2019. Cross-over analysis showed a mean reduction of 4.5 points (95% CI 2.6-6.2) in fatigue after thiamine compared to a mean increase of 0.75 points (95% CI -1.3-2.8). ; $P = 0.0003$) after placebo. Additionally, 55% of group 1 and 75% of group 2 showed an improvement of ≥ 3 points while taking thiamine, compared with 25% of group 1 and 35% of group 2 while taking placebo. Only mild side effects were detected and the treatment was well tolerated. There was a significant beneficial effect of high doses of oral thiamine on fatigue symptoms in IBD patients^[9].

Researchers have continued studying into using thiamine to treat fatigue in IBD. They conducted a randomized, open-label, controlled trial as a long-term extension study of previous research. Patients received 1:1 oral thiamine 300 mg or no thiamine for 12 weeks. Subsequently, patients were allowed to self-medicate with over-the-counter oral thiamine for 6 months. The researchers found no beneficial effect in reducing fatigue after using thiamine in doses of 300 mg daily for 12 weeks after treatment with high doses of thiamine ^[21]. According to these two studies on thiamine supplementation to treat fatigue in patients with IBD, a reduction in fatigue symptoms was only observed with the use of high doses of thiamine.

LIMITATIONS

This integrative review had the following limitations: a low number of articles were included, different scales were applied to assess fatigue and disease activity. No

seric levels of nutrients were performed before supplementation. Furthermore, the treatment duration and follow up time after treatment were too small.

SUGGESTIONS FOR FUTURE STUDIES

There were a total of five scales used to assess fatigue in the five articles reviewed. The scales used were: Individual Strength Checklist(CIS) ^[14 -19], Visual Analogue Scale (VAS) ^[17-19], Fatigue Impact Scale (FIS) ^[19], Inflammatory Bowel Disease Fatigue Scale (IBD-F) ^[9-21] and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) ^[17]. This is a factor that hinders the comparison of studies, showing the need for standardization of the scale, mainly because fatigue has subjective factors. Various scales to measure fatigue can make it difficult to compare results, so we suggest that future studies evaluating fatigue in patients with IBD utilizar a escala de autoavaliação IBD-F. This scale was developed, tested and validated for patients with IBD, being the first specific for this audience. This scale consists of items generated specifically from questions of importance to people with IBD and fatigue. The questionnaire has three sessions, the first consisting of five questions that assess the frequency and severity of fatigue, the second session with thirty questions that assess the experience and impact of fatigue on daily life and the third session with subjective questions about what you think the patient about the causes of fatigue ^[22].

Studies evaluating pharmacological treatment for fatigue in IBD patients are very limited, with data still insufficient to identify specific drug intervention. The articles evaluated did not identify effective pharmacological treatment for fatigue symptoms in patients with IBD. Despite fatigue in IBD negatively affecting quality of life and being the third most prevalent symptom ^[23], the present review identified a small number of studies focused on pharmacological therapies for fatigue in this target audience.

The analyzed studies evaluated pharmacological therapies used in clinical practice for fatigue in patients with IBD, such as vitamin B₁₂ supplementation, but did not show promising results in a clinical trial. Therefore, this practice is not recommended ^[19]. Future research is needed to identify pharmacological therapies for fatigue in patients with IBD, simultaneously employing larger samples and longer follow-up.

Of the five studies reviewed, the intervention period ranged from 8 to 39 weeks. The thiamine study in high doses over four weeks showed to reduce the fatigue ^[9]. When evaluated for a longer time, however, it did not offer benefits ^[21]. This identifies the need for studies with more extended intervention periods to obtain a more consolidated answer about the benefits of the studied treatment. Moreover, the evaluation of a seric level of the nutrients weren't performed.

Financial investments and human resources are needed to identify pharmacological therapies for the treatment of fatigue in IBD patients. A definition of an efficient pharmacological therapies for fatigue in these patients could result in better physical and emotional health, better use of social relationships and employability, and reduced financial expenses to take care of the problems caused by fatigue.

References

- 1 **Seyedian S**, Nokhostin F, Dargahi Malamir M. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life* 2019;**12**(2):113–22 [PMCID: [PMC6685307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6685307/) DOI: <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>]
 - 2 **Borren NZ**, Long MD, Sandler RS, Ananthakrishnan AN. Longitudinal Trajectory of Fatigue in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2020; **27**:1740-1746. [PMCID: [PMC8528141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8528141/) DOI: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa338>]
 - 3 **Dorea**, I. M. O., Nascimento, J. H. F. do, Silva, J., Brito, B. S., Pimentel, A. M., Almeida, N. P. de, Fortes, F. M. L., & Santana, G. O. (2022). Caracterização clínico-epidemiológica da doença Crohn de acordo com o comportamento da doença em uma organização hospitalar pública / Clinical and epidemiological characterization of Crohn's disease according to the disease behavior in a public hospital unit. *Brazilian Journal of Development*, 8(3), 15617–15630.[DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n3-009>]
 - 4 **D'Silva A**, Fox DE, Nasser Y, Vallance JK, Quinn RR, Ronksley PE, et al. Prevalence and Risk Factors for Fatigue in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2021; **10**:995-1009 [PMID: **34216824** DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.034>]
 - 5 **Nocerino A**, Nguyen A, Agrawal M, Mone A, Lakhani K, Swaminath A. Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. *Advances in Therapy*, 2019; **37**:97–112 [PMID: **31760611** PMCID: PMC6979464 DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01151-w>]
 - 6 **Grimstad T**, Norheim KB, Isaksen K, Leitao K, Hetta AK, Carlsen A, et al. Fatigue in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015; **9**:725–30 [ID do artigo 4175923 | <https://doi.org/10.1155/2019/4175923>]
 - 7 **Artom M**, Czuber-Dochan W, Sturt J, Norton C. Targets for Health Interventions for Inflammatory Bowel Disease-fatigue. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016; **10**:860–9 [PMID: **26802088** DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw029>]
-

- 8 **Farrell D**, Savage E, Norton C, Jelsness-Jørgensen LP, Czuber-Dochan W, Artom M. Interventions for fatigue in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015; **12**:1-15 [PMID: **32297974** PMCID: [PMC7161727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7161727/) DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012005.pub2>]
- 9 **Bager P**, Hvas CL, Rud CL, Dahlerup JF. Randomised clinical trial: high-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with quiescent inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2021; **53**:79–86 [PMID: **33210299** DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.16166>]
- 10 **Kreijne JE**, Lie MRKL, Vogelaar L, van der Woude CJ. Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015; **10**:105–11 [PMID: **26392414** DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijv168>]
- 11 **Ursi ES**, Gavão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2006;**14**:124–31.
12
- 12 **Mazo, V. K**, Biryulina, N. A., Sidorova, Y. S. Arthrospira platensis: antioxidant, hypoglycemic and hypolipidemic effects in vitro and in vivo (brief review). *Voprosy Pitaniia*, 2022; **91**:19-25 [PMID: **36136942** DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017>]
- 13 **Blue-Green Algae**: MedlinePlus Supplements. Disponível em: <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/923.html>.
- 14 **Moradi S**, Zobeiri M, Feizi A, Clark CCT, Entezari MH. The effects of spirulina (Arthrospira platensis) supplementation on anthropometric indices, blood pressure, sleep quality, mental health, fatigue status and quality of life in patients with ulcerative colitis: A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, 2021; **27**:e14472 [PMID: **34107141** DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14472>]
- 15 **Telli, G**, Kazkayasi, I, Uma, S. . Efeito de 5-hidroxitriptofano no edema de pata de camundongo induzido por carragenina. *Revista de Nutrição*, 2022; **5**:e200119 [DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-9865202134e200119>].
- 16 **Maffei. E**. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; **22**(1), 181[DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22010181>].
- 17 **Truyens M**, Lobatón T, Ferrante M, Bossuyt P, Vermeire S, Pouillon L, et al. Effect of 5-Hydroxytryptophan on Fatigue in Quiescent Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*; 2022; **163**:1294-1305.e3 [PMID: **35940251** DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.07.052>]
-

- 18 **Markun, S.** et al. Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients*, v. 13, n. 3, p. 923, 12 mar. 2021. [DOI <https://doi.org/10.3390/nu13030923>].
- 19 **Scholten A-M,** Vermeulen E, Dhonukshe-Rutten RAM, Verhagen T, Visscher A, Olivier A, et al. Surplus vitamin B12 use does not reduce fatigue in patients with Irritable Bowel Syndrome or inflammatory bowel disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2018;**23**:48–53 [PMID: **29460813** DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.10.004>]
- 20 **Costantini A,** Pala MI. Thiamine and Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: An Open-label Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2013;**19**:704–8 [PMID: **23379830** DOI: <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0840>]
- 21 **Bager P,** Hvas CL, Rud CL, Dahlerup JF. Long-term maintenance treatment with 300 mg thiamine for fatigue in patients with inflammatory bowel disease: results from an open-label extension of the TARIF study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2022; **57**:37–43 [PMID: **34592862** DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1983640>]
- 22 **Czuber-Dochan, W.,** Norton, C., Bassett, P., Berliner, S., Bredin, F., Darvell, M., Forbes, A., Gay, M., Nathan, I., Ream, E., & Terry, H. (2014). Development and psychometric testing of inflammatory bowel disease fatigue (IBD-F) patient self-assessment scale. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(11), 1398–1406. [DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.013>]
- 23 **Chavarría C,** Casanova MJ, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Ezquiaga E, Bujanda L, et al. Prevalence and Factors Associated With Fatigue in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre Study. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2019; **14**:996–1002 [PMCID: 30721954 DOI: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz024>]
-

Figure 01 – Selection process of articles that make up the integrative review (based on the PRISMA model).

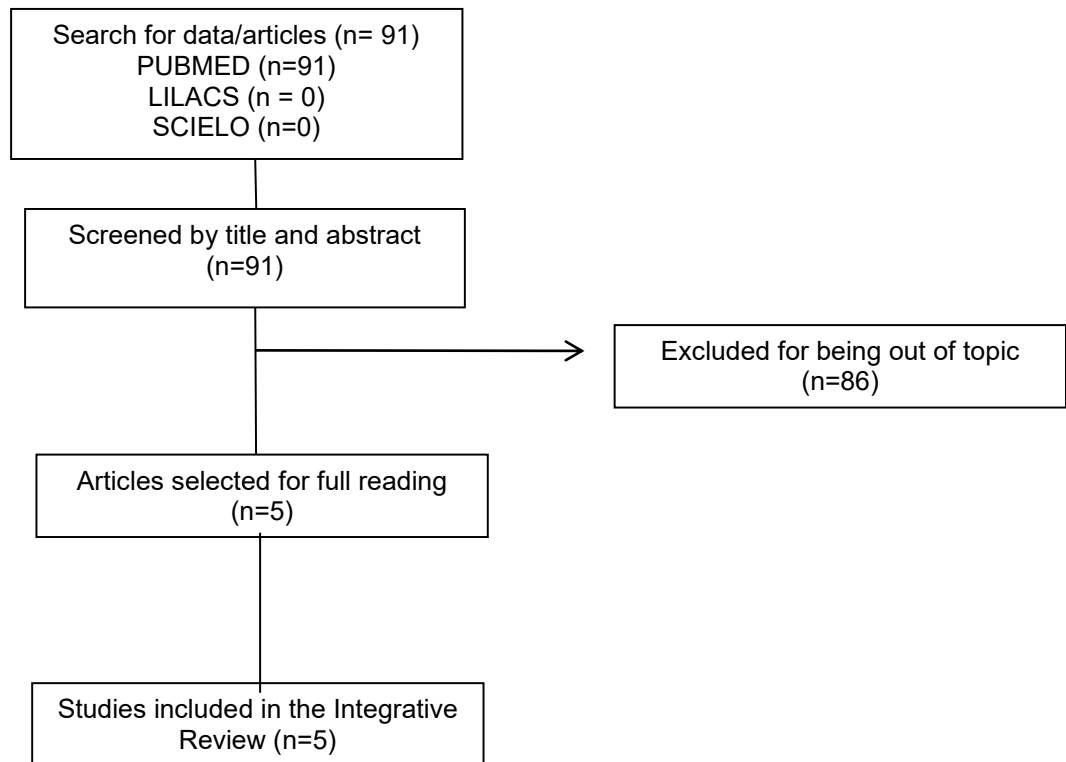


Table 01. Articles selected to compose this integrative review

Year	Authors	Article Title	Country	Language	Kind of study	Study period
2017	Scholten <i>et al.</i>	Overuse of vitamin B ₁₂ does not reduce fatigue in patients with IBS ^a or IBD ^b : a randomized double-blind placebo-controlled trial	Netherlands	English	Randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	8 weeks
2020	Bager <i>et al.</i>	Randomized clinical trial: high-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with quiescent IBD.	Denmark	English	Randomized, placebo-controlled clinical trial, crossover intervention design, triple blinding (participant, caregiver, and investigator)	4 weeks
2021	Moradi <i>et al.</i>	The effects of spirulina supplementation (<i>Arthrospira platensis</i>) on anthropometric indices, blood pressure, sleep quality, mental health, fatigue status, and quality of life in UC patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Iran and UK	English	Randomized, double-blind, placebo-controlled study	8 weeks
2022	Bager <i>et al.</i>	Long-term maintenance treatment with 300 mg thiamine for fatigue in IBD patients: results from an open-label extension of the TARIF trial	Denmark	English	Randomised, open-label, placebo-controlled study. Long-term extension study of an early high-dose thiamine study.	39 weeks
2022	Truyens <i>et al.</i>	Effect of 5-hydroxytryptophan on fatigue in quiescent IBD: a randomized controlled trial	Belgium	English	Multicenter randomized, placebo-controlled study.	8 weeks

IBS: irritable bowel syndrome^a; **IBD:** inflammatory bowel disease^b.

Table 02. Evaluation of selected articles

Year	Authors	Sample	Disease activity/scale	Limitations
2017	Scholten <i>et al.</i>	95 participants (56 with IBS ^a , 20 with CD ^b and 19 with UC ^c), 70 (73.7%) were female and the mean age was 41 years.	Disease activity has not been evaluated.	A limitation of this study may be the cutoff point used for vitamin B ₁₂ deficiency. The present study used <150 pmol/L as the cutoff point for vitamin B ₁₂ deficiency, but there is no consensus on the cutoff point for vitamin B ₁₂ deficiency. Finally, serum vitamin B ₁₂ is not the most sensitive marker for measuring vitamin B ₁₂ status, which could indicate vitamin B ₁₂ deficient subjects in the study.
2020	Bager <i>et al.</i>	40 patients (20 with CD and 20 with UC). Group 01 had 20 patients (mean age 38 years, and 17 (85%) were female). Group 02 had 20 patients (mean age 36 years and 18 (90%) were female).	All patients were in disease remission. (HBICD ^d e CSCAI ^e)	Young patient cohort, single-center design, and exclusion criteria (patients with actual chronic disease were excluded without defining an epidermal growth factor receptor cutoff, but patients with rheumatoid arthritis were included).
2021	Moradi <i>et al.</i>	73 patients with UC. The group that used Spirulina had 36 patients (mean age 37.8 years and 18 (50%) were female). The placebo group had 37 patients (mean age 39.5 years and 20 (54.0%) were female)	Light to moderate active (SSCAI ^f)	The study did not evaluate the dose-dependent efficacy of spirulina supplementation, which means that one cannot infer such a relationship. Intervention time was potentially insufficient to cause anthropometric changes.
2022	Bager <i>et al.</i>	40 patients, 35 (87.5%) were female and the mean age was 37 years (20 with CD and 20 with UC).	All patients were in disease remission. (HBICD and CSCAI)	Young patient cohort, single-center design, and exclusion criteria (patients with actual chronic disease were excluded without defining an epidermal growth factor receptor cutoff, but patients with rheumatoid

2022	Truyen <i>et al.</i>	166 patients, 94 (56.6%) were female, and the mean age was 39 years. 84 patients had CD, and 82 had a diagnosis of UC	All patients were in disease remission. (SHBI ^g)	arthritis were included). Remission was defined based on clinical criteria and biochemical indices; however, ongoing subclinical inflammation, which could be related to fatigue, has not been evaluated. Sleeping quality was unrated, so it is impossible to relate fatigue burden to sleep quality in this study cohort.
-------------	----------------------	---	--	---

Irritable Bowel Syndrome^a; CD: Crohn's disease^b; UC: ulcerative colitis^c; HBICD: Harvey-Bradshaw Index for Crohn's disease^d; CSCAI: Clinical Simple Colitis Activity Index^e; SSCAI: Scale-Simple Clinical Colitis Activity Index^f; SHBI: Scale-Harvey-Bradshaw Index^g.

Table 02. Evaluation of selected articles (continued)

Year	Authors	Scales to measure fatigue	Main results related to fatigue
2017	Scholten et al.	Checklist Individual Strength. Visual Analogue Scale. Fatigue Impact Scale.	Based on the study, it was not possible to confirm the expected unconventional effect on fatigue after 8 weeks of excess treatment with oral vitamin B ₁₂ (there was no significant reduction in scores based on the questionnaires used to measure fatigue, when compared to placebo).
2020	Bager et al.	Inflammatory Bowel Disease Fatigue Scale (IBD-F)	The study showed that high doses of oral thiamine had a significant beneficial effect in reducing fatigue after 4 weeks. Cross-analysis identified an average reduction of 4.5 points in scores on the questionnaire used to assess fatigue after thiamine.
2021	Moradi et al.	Fatigue Severity Scale (FFS)	Despite the study identifying an improvement in quality of life after the intervention period with the use of spirulina supplementation but there was no significant reduction in fatigue.
2022	Bager et al.	Inflammatory Bowel Disease Fatigue Scale (IBD-F)	No beneficial effect was identified in reducing fatigue after using thiamine 300 mg for 12 weeks and following these patients for 6 months, as 66% reached a normal level of fatigue in relation to the period before the intervention.
2022	Truyens et al.	Chronic Illness Fatigue Therapy (FACIT-F)	5-Hydroxytryptophan did not reduce fatigue in patients with IBD when compared with placebo after 8 weeks of intervention.