



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

**QUALIDADE DE VIDA DE ACORDO COM O TRATAMENTO  
MEDICAMENTOSO DE PACIENTES COM DOENÇAS  
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS EM UM CENTRO DE  
REFERÊNCIA**

**CAMILA MEDRADO PEREIRA BARBOSA**

**Salvador**

**2022**

**QUALIDADE DE VIDA DE ACORDO COM O TRATAMENTO  
MEDICAMENTOSO DE PACIENTES COM DOENÇAS  
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS EM UM CENTRO DE  
REFERÊNCIA**

**CAMILA MEDRADO PEREIRA BARBOSA**

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

Orientador: Prof. Dra. Genoile Oliveira Santana Silva

Linha de Pesquisa: Linha 02 - Avaliação de Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais e Sintéticos.

**Salvador**

**2022**

FICHA CATALOGRÁFICA  
Sistema de Bibliotecas da UNEB

B238

Barbosa, Camila Medrado Pereira

Qualidade de vida de acordo com o tratamento medicamentoso de pacientes com doenças inflamatórias intestinais em um centro de referência / Camila Medrado Pereira Barbosa. - Salvador, 2022.  
79 fls : il.

Orientador(a): Profª Drª. Genoile Oliveira Santana Silva.

Inclui Referências

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Campus I. 2022.

1.Qualidade de vida . 2.Doenças inflamatórias intestinais.  
3.Intestinos - Doenças - Tratamento. 4.Questionários.

CDD: 574

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### "QUALIDADE DE VIDA DE ACORDO COM O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA"

**CAMILA MEDRADO PEREIRA BARBOSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 21 de dezembro de 2022, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:

*Genoile Oliveira Santana Silva*  
Professor(a) Dr.(a) GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA  
Universidade Federal da Bahia - UFBA  
Doutorado em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia

*Bernardo de Mello Almada*  
Professor(a) Dr.(a) BERNANDO DE MELLO ALMADA  
Universidade do Estado da Bahia - UNEB  
Doutorado em Medicina (Endocrinologia Clínica)  
Universidade Federal de São Paulo

*Ligia Yukie Sasaki*  
Professor(a) Dr.(a) LIGIA YUKIE SASSAKI  
Universidade Estadual Paulista - UNESP  
Doutorado em Medicina  
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

## **Dedicatória**

“À Deus, aos meus pais e aos amigos

por cada palavra de incentivo, todo gesto de carinho e de compreensão. ”

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus por toda força ao longo deste caminho, pelas oportunidades concedidas e especialmente, pelas dificuldades que pude superar e me fizeram mais forte.

Ao meus pais, Áurea e Wilton, pelo incentivo diário e amor incondicional. À minha irmã Carolina, que mesmo a distância, vibra com minhas escolhas e conquistas como se fossem as dela.

Aos amigos, em especial às amigas Flora Fortes e Cynthia Cunha, sempre empenhadas em me ajudar quando necessário.

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Genoile Oliveira Santana Silva, exemplo de profissional para mim e para todos que a cercam, sempre dedicada, competente e humana. Ela agrega, incentiva o aluno a estudar e buscar o conhecimento, dá suporte e apoio para nosso crescimento profissional.

Aos meus professores do curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA/UNEB) por todo aprendizado compartilhado.

Aos estudantes da UNEB por toda ajuda e parceria na coleta dos dados.

E finalmente, à toda equipe e aos pacientes de doença inflamatória intestinal do Hospital Geral Roberto Santos, por toparem participar do estudo e por compartilharem sua luta na busca do controle da sua doença e de uma melhor qualidade de vida.

## RESUMO

BARBOSA, C.M.P.B. **Qualidade de vida de acordo com o tratamento medicamentos de pacientes com doenças inflamatórias intestinais em um centro de referência.** (dissertação). Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2022.

**Introdução:** As doenças inflamatórias intestinais (DII) compõe um grupo de doenças crônicas e idiopáticas que cursam com períodos de remissão e recidiva, das quais se destacam a doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU). Podem afetar o âmbito biológico, social, emocional e psíquico do paciente, ocasionando diminuição global do seu bem estar. Diversos estudos têm demonstrado interesse pelo tema, uma vez que informações sobre qualidade de vida podem ser utilizadas para avaliar a eficácia e impacto dos tratamentos propostos. **Objetivos:** avaliar a qualidade de vida de acordo com o tratamento farmacológico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais. **Materiais e Métodos:** Estudo transversal baseado na revisão de prontuários e aplicação do questionário SF-36 aos pacientes com DII acompanhados em um centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil, no período de junho de 2018 a julho de 2019. Para elaboração do banco de dados e análise descritiva foi utilizado o *software* SPSS versão 21.0 *for Windows*. **Resultados e Discussões:** Foram avaliados 226 pacientes sendo 150 (66,4%) de RCU e 76 (33,6%) de DC. A média de idade foi de 41 ±13 anos para DC e 47 ±14 anos para RCU. Em ambas as doenças, sexo feminino foi o mais frequente (64% RCU e 56,6% DC). A maioria dos pacientes se autodeclararam pardos (54,7% RCU e 55,3% DC), eram provenientes da zona urbana (80,7% RCU e 82,9% DC) e tinham baixa renda familiar (68,7% RCU/ 69,7% DC), ganhando até 2 salários mínimos. Foram observados escores acima de 50 (escala 0-100) em todos os domínios do SF-36, sem diferença estatística entre os subgrupos de doença. Baixa qualidade de vida (escore<50) nos aspectos emocionais foi observado em mulheres com DC e em pacientes com doença estenosante e/ou penetrante. Todos os pacientes com RCU em uso de aminossalicilatos e todos com DC usuários de imunossuppressores e imunobiológicos obtiveram escores de qualidade de vida acima de 50, em todos domínios do SF-36. Nos usuários de corticoides, pontuação de qualidade de vida menor do que 50 foi descrita no domínio dor com  $p=0,049$ . **Conclusões:** Boa qualidade de vida foi observado em todos os domínios do questionário SF-36, sem diferença entre DC e RCU. Variáveis como sexo, comportamento da doença e classe medicamentosa mostraram influência na qualidade de vida dos pacientes com DII.

**Palavras-chave:** doenças inflamatórias intestinais; qualidade de vida; SF-36; Doença de Crohn; retocolite ulcerativa; tratamento medicamentoso.

## ABSTRACT

BARBOSA, C. M.P.B. **Quality of life according to drug treatment of patients with inflammatory bowel diseases in a referral center.** (dissertation). Salvador: Department of Life Sciences, Bahia State University, 2022.

**Introduction:** Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic and idiopathic diseases that go through periods of remission and recurrence, of which Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) stand out. They can affect the biological, social, emotional and psychological scope of the patient, causing a global decrease in their well-being. Several studies have shown interest in the topic, once information on quality of life can be used to assess the effectiveness, efficiency and impact of proposed treatments. **Objectives:** The aim of the study is to evaluate the quality of life according to the pharmacological treatment of patients with inflammatory bowel diseases. **Materials and Methods:** A cross-sectional cohort study, based on a review of medical records and application of the SF-36 questionnaire to patients with IBD followed up at a referral center in Salvador, Bahia, from June 2018 to July 2019. For the elaboration of the database and descriptive analysis, *SPSS software version 21.0 for Windows* was used. **Results and Discussions:** 226 patients were evaluated, 150 (66,4%) with UC and 76 (33,6%) with CD. The mean age was 41  $\pm$ 13 years for CD and 47  $\pm$ 14 years for UC. In both diseases, female were more frequent (64% UC and 56,6% DC). Most patients declared themselves brown (54,7% UC and 55,3% CD), were from the urban area (80,7% UC and 82,9% CD) and had low family income (68,7% UC / 69,7% CD), earning up to 2 minimum wages. Scores above 50 (0-100 scale) were observed in all SF-36 domains, with no statistical difference between disease subgroups. Poor quality of life (score<50) in emotional aspects was observed in women with CD and in patients with stricturing and/or penetrating disease. All UC patients using aminosalicylates and all CD users of immunosuppressants and immunobiologicals had quality of life scores above 50 in all SF-36 domains. In steroid users, a score lower than 50 was described in the pain domain with  $p=0,049$ . **Conclusions:** Good quality of life was observed in all domains of the SF-36 questionnaire, with no difference between CD and UC. Variables such as gender, disease behavior and medication class showed influence on the quality of life of patients with IBD.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases; quality of life; SF-36; Crohn's disease; ulcerative colitis; drug treatment.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BA	Bahia
CDAI	Índice de Atividade da Doença de Crohn
DC	Doença de Crohn
DCV	Departamento de Ciências da Vida
DP	Desvio padrão
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
EQ-5	<i>EuroQoL–dimension</i>
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IFX	Infliximabe
HBI	<i>Harvey-Bradshaw</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
MAdCAM-1	Molécula 1 de adesão celular da mucosa
MP	Mercaptopurina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPGFARMA	Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
QV	Qualidade de vida
RCU	Retocolite Ulcerativa
SF-36	<i>Short Form-36</i>
STRIDE	<i>Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGN	Tioguanina Nucleosídeos
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TPMT	Tiopurina Metiltransferase
UNEB	Universidade do Estado da Bahia

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 01.** Prevalência global estimada de doenças inflamatórias intestinais com base em estudos de base populacional da última década (2010-2019).....página 13
- Figura 02.** Taxas de prevalências em 2020 de DII para todos os 5.565 municípios do Brasil.....página 14
- Figura 03.** Progressão do dano digestivo e atividade inflamatória em um paciente teórico com DC.....página 21
- Figura 04.** Análise da prevalência de DII nos municípios do Brasil em 2020 ..... página 23
- Figura 05.** Análise da incidência de DII nos municípios brasileiros em 2020 ..... página 24
- Figura 06.** Metas de tratamento em doença de Crohn e retocolite ulcerativa.....página 26
- Figura 07.** Impacto na qualidade de vida proporcionado por diferentes opções de tratamento ..... página 35

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

- Quadro 1** - Classificação de Montreal para doença de Crohn .....página 20
- Quadro 2** - Extensão da colite ulcerativa pela Classificação de Montreal..... página 22
- Tabela 1** - Perfil sociodemográfico dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019) ..... página 41
- Tabela 2** - Perfil de comorbidade dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019) ..... página 43
- Tabela 3** - Classificação de Montreal dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019) ..... página 45
- Tabela 4** - Perfil do tratamento medicamentoso dos pacientes portadores de DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019) ..... página 46
- Tabela 5** - Frequência da posologia medicamentosa dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019). .....página 47
- Tabela 6** - Escores dos domínios do SF-36 dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019) ..... página 48
- Tabela 7** - Influência do gênero nos domínios do escore SF-36 dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019) ..... página 49
- Tabela 8** - Avaliação dos escores do SF-36 nos pacientes com doença de Crohn de acordo o comportamento da sua doença em Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019)..... página 50
- Tabela 9** - Avaliação dos escores do SF-36 dos pacientes com doença de Crohn e presença da doença perianal em Centro de Referência em Salvador-BA (2018/2019) ..... página 51
- Tabela 10** - Avaliação dos escores do SF-36 dos pacientes com doença inflamatória intestinal de acordo com o tratamento utilizado em Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019) ..... página 53

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>16</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
3.1. GERAL.....	18
3.2. ESPECÍFICOS.....	18
<b>4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>19</b>
4.1. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL .....	19
4.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NAS DII. ....	24
4.3. QUALIDADE DE VIDA EM DII.....	33
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>39</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>55</b>
<b>8. CONCLUSÕES.....</b>	<b>63</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>64</b>
<b>APÊNDICES</b>	
Apêndice A. Questionário de aspectos sociodemográficos .....	70
Apêndice B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	77
<b>ANEXOS</b>	
Anexo A. Questionário de qualidade de vida SF-36 .....	74
Anexo B. Comprovante de submissão do artigo .....	79
Anexo C. Cópia do artigo submetido.....	81

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) compõem um grupo de doenças crônicas e idiopáticas do trato gastrointestinal que cursam com períodos de exacerbação e remissão da inflamação, das quais se destacam a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU). Acredita-se que tenham etiopatogenia multifatorial com a participação de fatores genéticos, ambientais, da microbiota intestinal e da resposta imune. (CAMBUI, 2015; ROBBINS et al., 2016)

De ocorrência global, sua incidência e prevalência têm aumentado em todo o mundo, particularmente nos países em desenvolvimento (figura 01). Isso pode estar relacionado à ocidentalização do estilo de vida, mudanças na dieta, ao tabagismo, poluição e à exposição química. (ALMEIDA; LISBOA; MOURA, 2019; PARRA et al., 2019; MAK, et al., 2020)

**Figura 01.** Prevalência global estimada de doenças inflamatórias intestinais com base em estudos de base populacional da última década (2010-2019).

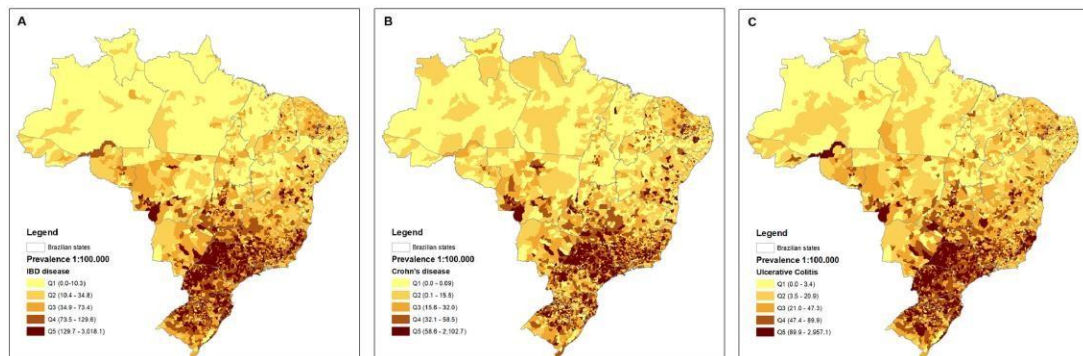


Fonte: MAK et al., 2020.

No Brasil e na Bahia ainda são escassas as informações epidemiológicas uma vez que não são doenças de notificação compulsória. Apesar da grande heterogeneidade existente entre as regiões, dados

recentes (figura 02) mostram que a prevalência das doenças vem aumentando em todo o país, e este crescimento é maior em zonas urbanas mais desenvolvidas. (QUARESMA et al., 2022; QUARESMA et al., 2019)

**Figura 02.** Taxas de prevalências em 2020 de DII para todos os 5.565 municípios do Brasil.



Fonte: QUARESMA et al., 2022.

Classicamente, os pacientes com DII são jovens, na faixa etária entre 20 e 39 anos, mas segundo pico de diagnóstico pode ocorrer entre os 60 e 79 anos. O quadro clínico clássico é composto por dor abdominal intensa, diarreia e sangue nas fezes. (NOBREGA et al, 2018) Cerca de 25% dos pacientes cursam com complicações como abscessos, fístulas e estenoses, e assim requerem cuidado ambulatorial frequente, hospitalizações e cirurgias. São comuns, ainda, as queixas de fadiga, depressão e ansiedade, que pioram com a progressão da doença para as formas graves. (MARINELLI et al., 2019; PARRA et al., 2018)

Em geral, há um comprometimento funcional e grande deterioração nos âmbitos biológico, social, emocional e psíquico do paciente, com uma diminuição global do seu bem-estar. De caráter crônico e atingindo a população jovem, as DII e suas complicações podem reduzir, temporariamente, a capacidade de trabalho e causar interrupções no emprego. (GENNEP et al., 2021; PARRA et al., 2018; YAN et al., 2020)

Estudo brasileiro de Froes et al. (2018) observou que, entre 2010 e 2014, de todos os trabalhadores afastados por motivo de doença no Brasil, aproximadamente, 15 mil tinham DII, o que significava 0,01% de todos os

afastamentos, com um gasto de cerca de R\$ 323 milhões pelo INSS naquela época. A média de tempo de afastamento era de 314 dias ao ano/paciente. O estudo constatou, ainda, que os afastamentos são mais prevalentes em pacientes com retocolite ulcerativa em relação à DC, embora o Crohn afaste mais pacientes jovens e acarrete aposentadoria mais precoce.

Alguns estudos vêm demonstrando que as DII têm sido associadas a uma baixa qualidade de vida em comparação com a população geral, e em alguns casos isso pode ocorrer até mesmo durante um tratamento medicamentoso adequado. (GENNEP et al., 2021; PARRA et al., 2019). Para Turner et al. (2021), quando um determinado tratamento prejudica a qualidade de vida de um paciente, este deve ser revisto, mesmo que a remissão profunda já tenha sido alcançada.

Publicado em 2021, o *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) II* orienta que a qualidade de vida deve ser um alvo a ser atingido a longo prazo no tratamento dos pacientes com DII. Não surpreendentemente, esses pacientes identificam os seus sintomas clínicos como os parâmetros mais importantes a serem tratados, logo os domínios de bem-estar devem ser frequentemente avaliados durante o curso da doença. (TURNER et al., 2021; YAN et al., 2020)

A terapia medicamentosa das DII tem como objetivo primordial induzir a remissão da atividade inflamatória (incluindo remissão clínica e endoscópica) com posterior manutenção da remissão e do equilíbrio social e nutricional do indivíduo. Há evidências crescentes de que a remissão clínica e a cicatrização da mucosa estão associadas a uma melhor resposta ao tratamento, menos hospitalização, menores taxas de cirurgias e a uma melhor qualidade de vida. (HUPPERTZ-HAUSS, 2016; PARRA et al, 2018)

Baixa adesão medicamentosa pode afetar negativamente a evolução dos pacientes, podendo causar exacerbação da doença e a necessidade de uma abordagem terapêutica cada vez mais agressiva. Além disso, o uso não adequado dos medicamentos pode gerar a necessidade de

procedimentos diagnósticos e terapêuticos ainda mais dispendiosos. (PARRA et al., 2019)

Apesar da eficácia do tratamento convencional, essas drogas podem não prevenir a progressão para uma doença mais complicada e, embora ocorra melhora significativa da qualidade de vida relacionada à saúde em curto prazo, alguns estudos não mostraram melhora significativa a longo prazo com essas drogas. Terapia com agentes imunobiológicos, que induzem remissão rápida e sustentada da DII, pode fornecer um tratamento mais eficaz. (VOGELAAR, 2009)

Alcançar uma boa qualidade de vida em doenças crônicas como doença de Crohn e retocolite ulcerativa ainda é um grande desafio para os médicos. (TURNER et al., 2021).

Pergunta: Existe associação entre o tratamento medicamentoso e a qualidade de vida nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais?

## **2. JUSTIFICATIVA**

Os impactos do tratamento medicamentoso na qualidade de vida dos pacientes com DII ainda não foram totalmente elucidados. O aumento da prevalência dessas doenças, principalmente nos jovens em idade produtiva, justifica a adoção de instrumentos para aferição dessa qualidade de vida na tentativa de reduzir absenteísmo e manter produtiva a força laboral.

Traçar inicialmente o perfil dos pacientes acometidos por essas doenças pode contribuir para o reconhecimento de sua gravidade, o que permite tratamento médico precoce com o objetivo de reduzir as taxas de hospitalização e os custos para o sistema de saúde.

Além disso, conhecer a influência do tratamento medicamentoso na qualidade de vida desses pacientes pode permitir o planejamento de uma abordagem terapêutica mais eficaz, com redução das complicações e com melhora da qualidade de vida. Outro fator relevante é o alto custo desses medicamentos para sistemas públicos de saúde nacionais e globais, o que reforça a necessidade de estudos que analisem seu real impacto.

Compreender a interferência da doença no bem-estar do paciente pode favorecer, ainda, a implementação de medidas de suporte social, educacional ou psicológico, para assim melhorarmos a assistência.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Avaliar a qualidade de vida de acordo com o tratamento farmacológico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais acompanhados em um centro de referência de Salvador, Bahia.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

Comparar a qualidade de vida entre pacientes com RCU e com DC.

Descrever o perfil do tratamento medicamentoso dos pacientes com RCU e DC.

Avaliar a associação entre comportamento da doença e qualidade de vida dos pacientes com DC.

Avaliar a associação entre doença perianal e qualidade de vida dos pacientes com DC.

Avaliar a associação entre gênero e qualidade de vida dos pacientes com RCU e DC.

## **4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **4.1. Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)**

As doenças inflamatórias intestinais, representadas pela doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, compreendem um conjunto de condições inflamatórias crônicas distintas que afetam o trato gastrointestinal e que marcam fortemente a vida dos pacientes. (MARINELLI et al., 2019) Apesar de apresentarem uma profunda similaridade entre si, diferem no que diz respeito à incidência, sítio anatômico de envolvimento, formas de apresentação, evolução e resposta terapêutica. (PINHO, 2008)

A verdadeira etiologia das doenças inflamatórias permanece desconhecida. Teorias atuais sugerem que a doença seja resultado de predisposição genética, defeitos regulatórios no sistema imunológico da mucosa intestinal, microbioma intestinal e de gatilhos ambientais. Esses defeitos no sistema imune estão principalmente relacionados à atividade desordenada das células T. Os gatilhos ambientais incluem tabagismo, dieta (alto consumo de açúcar) e o desequilíbrio de bactérias benéficas e prejudiciais no intestino. (MILLS et al., 2011)

A doença de Crohn é uma doença granulomatosa que pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, sendo o íleo terminal e o cólon as áreas mais frequentemente atingidas. Seu acometimento é descontínuo e transmural, ou seja, atinge além da mucosa, com lesões segmentares ou salteadas, intercaladas por áreas preservadas, configurando um padrão do tipo “pedra de calçamento” pela presença simultânea de edema e infiltração da mucosa e submucosa e presença de úlceras lineares. (PINHO, 2008)

Múltiplos genes de suscetibilidade para a DC foram descritos em formas familiares e não familiares. A doença é fenotipicamente heterogênea, com predominância feminina, e ocorre ao longo de um amplo espectro etário, desde a primeira infância até o final da vida adulta; mais de 80% são diagnosticados antes dos 40 anos. A doença de início pediátrico é mais grave e mais extensa, geralmente com maior chance de doença do trato gastrointestinal superior. (FREEMAN, 2014)

Classificar adequadamente a doença de Crohn permite conhecer melhor suas características e seu comportamento, e para isso pode ser utilizada a classificação fenotípica de Montreal (quadro 1). (SATSANGI, 2006).

**Quadro 1.** Classificação de Montreal para doença de Crohn.

<b>Fatores</b>	<b>Montreal</b>
Idade no diagnóstico (A)	A1 abaixo de 16 anos A2 entre 17 e 40 anos A3 acima de 40 anos
Localização (L)	L1 ileal L2 colônico L3 ileocolônico L4 TGI superior isolada L1 + L4 íleo terminal + TGI superior L2 + L4 cólon + TGI superior L3+L4 ileocolônico + TGI superior
Comportamento (B)	B1 não-estenosante e não-penetrante B2 estenosante B3 penetrante
Doença perianal	B1p não estenosante + perianal B2p estenosante + perianal B3p penetrante + perianal

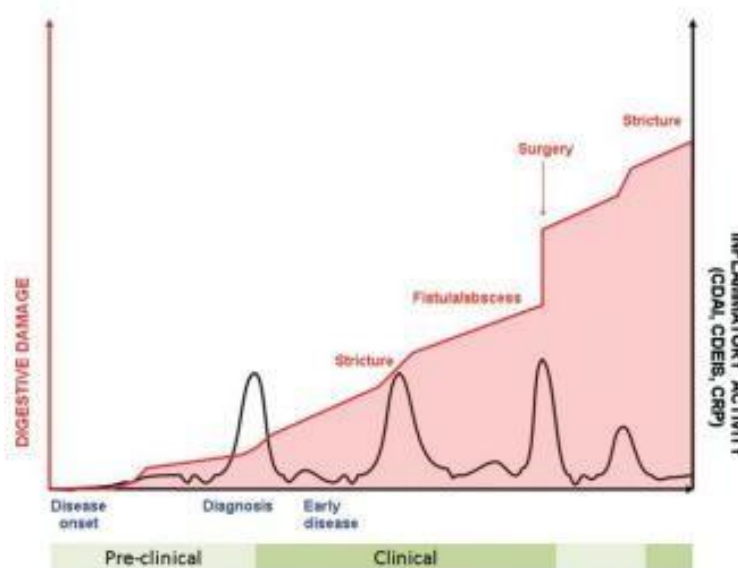
---

Fonte: SATSANGI, 2006 (traduzido e adaptado).

Idade jovem, necessidade imediata de corticosteróides, doença perianal, ressecção colônica ou do intestino delgado, um fenótipo estenosante, perda de peso e lesões endoscópicas específicas podem predizer um curso de doença incapacitante. A avaliação da extensão da doença e desses fatores prognósticos para complicações é primordial para orientar as decisões terapêuticas. O tratamento da doença de Crohn visa alcançar remissão clínica e endoscópica sustentada (cicatrização da mucosa) e interromper o curso da doença destrutiva naturalmente progressiva.

Os sistemas de pontuação mais comuns usados para medir a atividade clínica da doença incluem parâmetros clínicos, endoscópicos e de doença perianal. Entretanto, esses índices registram atividade de doença em um período específico, não fornecendo informações a longo prazo, o que é proposto pelo escore de Lémman. (PARIENTE, B et al. 2011)

**Figura 03.** Progressão do dano digestivo e atividade inflamatória em um paciente teórico com DC.



Fonte: PARIENTE et al, 2011.

Já a retocolite ulcerativa é descrita como uma inflamação idiopática que atinge o reto e o cólon, de forma ascendente, contínua e homogênea, sobre a camada mucosa e da lâmina própria intestinal. (PINHO, 2008) Cerca de 8 a 14% dos pacientes com RCU têm história familiar de DII e parentes de primeiro grau têm quatro vezes o risco de desenvolver a doença. Tabagismo anterior é um dos fatores de risco mais fortes associados a RCU, além de uso de contraceptivos orais, terapia de reposição hormonal e anti-inflamatórios não esteroides. Apendicectomia parece conferir um efeito protetor, especialmente quando feita em pacientes jovens. (UNGARO et al., 2017)

A extensão da RCU pode ser avaliada pela colonoscopia e é descrita como proctite, colite esquerda e colite extensa, conforme a classificação de Montreal (quadro 2). (SATSANGI, 2006)

**Quadro 2.** Extensão da colite ulcerativa pela classificação de Montreal.

Montreal	Extensão	Anatomia
E1	Proctite ulcerativa	Envolvimento limitado ao reto: extensão proximal da inflamação é distal à junção retossigmóide
E2	Colite esquerda	Envolvimento do reto e cólon até a flexura esplênica.
E3	Colite extensa (pancolite)	O envolvimento estende-se proximal à flexura esplênica.

Fonte: SATSANGI, 2006 (traduzido e adaptado).

Pacientes com colite esquerda ou colite extensa estão associados a maiores riscos de câncer colorretal. Além da extensão da doença, os principais fatores de risco para displasia/câncer colorretal na RCU incluem: duração da doença, inflamação endoscópica ou histológica ativa, histórico familiar de câncer colorretal e colangite esclerosante primária associada. (SEGAL et al, 2021)

A gravidade da RCU pode ser medida pela avaliação dos parâmetros clínicos e bioquímicos como os apresentados pelos critérios modificados de Truelove e Witts e endoscopicamente, através do Índice Endoscópico de Severidade da Colite Ulcerativa, único sistema de pontuação validado. Na prática clínica, o escore endoscópico de Mayo é comumente utilizado devido à sua simplicidade na aplicação. (SEGAL et al., 2021)

Os fatores de risco para doença agressiva ou complicada incluem uma idade de início mais jovem (<40 anos), pancolite, falta de cicatrização endoscópica durante a remissão clínica, ulcerações profundas e altas concentrações de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares. Um pequeno número de pacientes (5 –10%) inicialmente classificados com colite ulcerativa podem eventualmente ter seu diagnóstico alterado para doença de Crohn. (UNGARO, 2017)

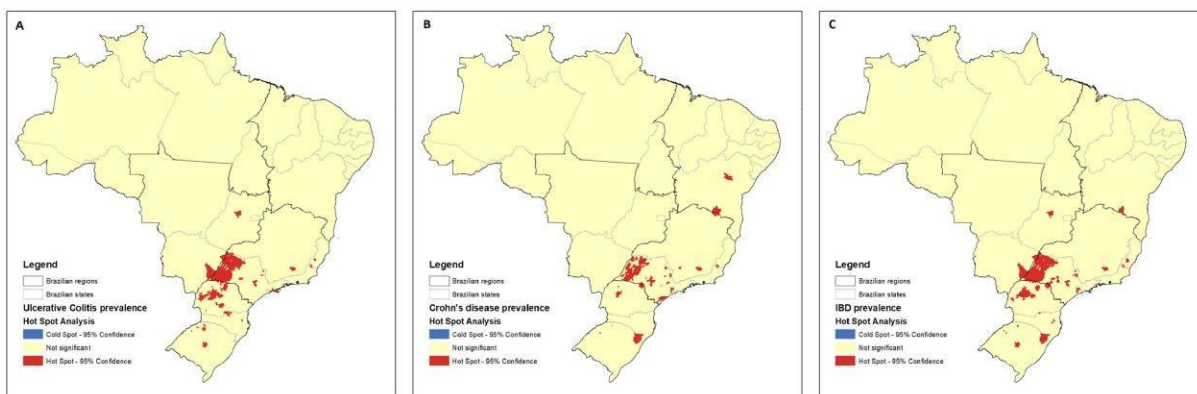
Nos últimos anos, foram observadas mudanças na distribuição geográfica clássica das DII, com taxas crescentes de incidência e prevalência em regiões tradicionalmente de baixa incidência, como Ásia, América e Europa

Oriental. Apesar da escassez de dados nacionais de base populacional da América Latina, incidência e prevalência de DII estão aumentando, afetando indivíduos jovens em áreas mais urbanizadas e industrializadas. (QUARESMA et al., 2022)

No estudo retrospectivo conduzido por Parente e colaboradores (2015), na região Nordeste do Brasil, as mulheres eram discretamente mais afetadas que os homens, e a raça branca tinha maior chance de desenvolver a doença. O tabagismo foi associado a um maior risco de desenvolvimento de DC, assim como de alterar a qualidade de vida dos doentes. (PINHO, 2008; SELVARATNAM et al., 2019).

Estudos apontam um aumento notável das DII nos últimos anos, tornando-se um problema em expansão dentro do continente sul-americano. Durante muitos anos, elas foram consideradas como exclusivas da América do Norte e Europa. Estudo recente de Quaresma e colaboradores (2022) mostrou que a prevalência de DII vem subindo no nosso país, com 0,1% dos brasileiros vivendo com DII em 2020. Essas prevalências foram menores nas regiões norte e nordeste (mais áreas rurais), determinando um gradiente sul-norte dos casos (áreas urbanizadas e desenvolvidas), como observado na figura 04. Os autores acreditam que, esse aumento significativo da prevalência acumulada possa apoiar o planejamento de futuras estratégias para os prestadores de serviços públicos de saúde em nosso país, a fim de um melhor atendimento a esses pacientes.

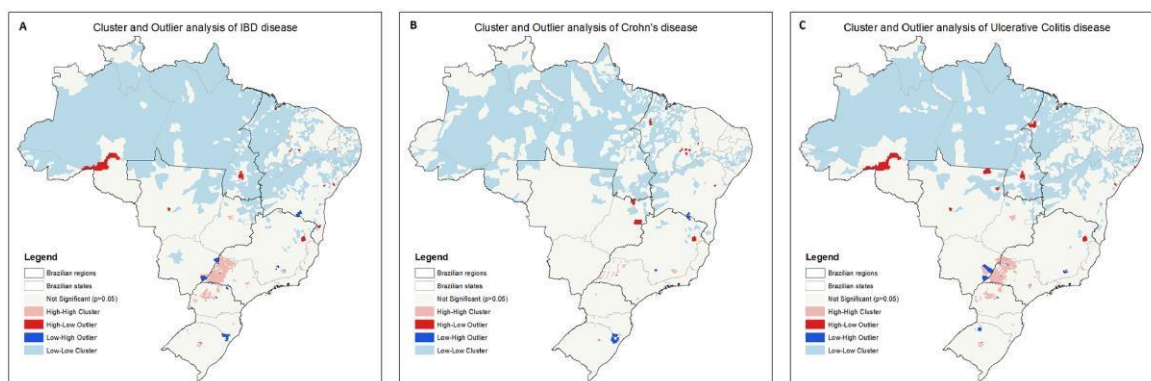
**Figura 04.** Análise da prevalência de DII nos municípios do Brasil em 2020.



Fonte: Quaresma et al., 2022.

Já as taxas de incidência das DII permaneceram estáveis no Brasil de 2012 a 2020. A incidência de DC está diminuindo significativamente (figura 05), enquanto a de RCU vem significativamente aumentando, mas os dados de 2020 podem ter sofrido influência da pandemia de COVID. (QUARESMA et al., 2022)

**Figura 05.** Análise da incidência de DII nos municípios brasileiros em 2020.



Fonte: QUARESMA et al., 2022.

## 4.2. Tratamento medicamentoso nas DII

Para um manejo medicamentoso adequado e eficiente das DII torna-se importante o conhecimento das suas bases imunológicas. Considerando essa complexidade, atualmente o tratamento visa não apenas aliviar os sintomas e reduzir complicações, como também melhorar a qualidade de vida dos pacientes. (PARRA et al., 2019) Normalização da qualidade de vida relacionada à saúde e ausência de incapacidade são metas a serem atingidas a longo prazo no tratamento das DII e deve-se considerar mudança no tratamento, caso não sejam alcançadas. Resposta e remissão clínica são os alvos a curto e médio prazo, respectivamente. (TURNER et al, 2021) Suarez et al (2021) sugerem considerar a remissão psicológica como um desfecho futuro na DII.

Sabe-se que a ocorrência de uma doença inflamatória crônica representa a perda do equilíbrio imunológico local com elevação dos níveis de diversas citocinas inflamatórias. (PINHO, 2008) Na DC há uma resposta, predominantemente, do tipo celular (Th1), com elevada produção de TNF-alfa, interferon-gama, interleucinas IL12 e IL17. Na RCU, por sua vez, há uma

resposta imune do tipo Th2, com elevação das interleucinas IL4 e IL5, envolvendo um maior papel da imunidade humoral, ativação de linfócitos B, mastócitos e produção de IgG 1. (AHLUWALIA et al., 2018)

Esses e outros fatores influenciam a escolha do tratamento medicamentoso dos pacientes com DII, como localização da doença, atividade inflamatória e gravidade da doença, resposta prévia à terapia e presença de complicações. Outros fatores também considerados são: frequência de recaídas, efeitos colaterais e eventos adversos, presença de manifestações extra intestinais e o custo-benefício de cada medicamento. (TORRES et al., 2020) A decisão terapêutica deve ser sempre compartilhada com o paciente. Estudo de Rubin e colaboradores (2021) mostrou que, embora a maioria dos médicos (cerca de 62%) acreditasse que tomou decisões de tratamento junto com o seu paciente, alguns pacientes (11%) sentiram que seus médicos não os consultavam.

A abordagem terapêutica tradicional foca no controle dos sintomas, usando uma estratégia de intervenção farmacológica intensificada à medida que a doença piora ou não se consegue controlar os sintomas. (COLOMBEL et al., 2020) Atualmente os desfechos relatados pelo paciente, os PROs (*Regarding Patient-centered Outcome*), estão se tornando o padrão de medida, devido à sua forte correlação com o bem-estar do paciente. Para a DC é utilizado o PRO2, que é a soma da frequência diária de evacuações e os itens de dor abdominal, e para a RCU, o PRO2 avalia sangramento retal e também a frequência de evacuações. (TURNER et al., 2021)

As opções de tratamento medicamentoso para as DII incluem terapias não específicas, como os aminosalicilatos (mesalazina oral e supositório e sulfassalazina), os corticosteroides (prednisona e budesonida), e os imunomoduladores (metotrexate, 6-mercaptopurina e azatioprina). Terapia biológica mais específica é representada pelos anti-TNF alfa, anti-integrinas e anti-IL12 e 23. As pequenas moléculas representadas pelo tofacitinibe também fazem parte do arsenal terapêutico específico para a RCU. Ressecção cirúrgica, geralmente, é reservada para pacientes com complicações ou com doença intratável. (COLOMBEL et al., 2020)

No entanto, há cada vez mais evidências de que as estratégias de tratamento, destinadas puramente ao controle dos sintomas, não alteram o curso da doença, pois não induzem a reparação das lesões inflamatórias. Atualmente, as metas de tratamento são definidas com o objetivo de melhorar os resultados e reduzir o risco de dano estrutural (figura 06) (COLOMBEL et al., 2020). Nesse sentido, de acordo com o STRIDE II, a cicatrização endoscópica é um alvo a ser alcançado a longo prazo.

A remissão histológica ainda não é uma meta no tratamento da DII, no entanto, pode representar na RCU um nível mais profundo de cura. (TURNER et al., 2021) Uma barreira ao uso da histologia em pacientes com cicatrização endoscópica tem sido a falta de um escore validado. Melhor compreensão da relação dos sintomas com cicatrização da mucosa avaliada por endoscopia e histologia pode ajudar a orientar o início do tratamento e a avaliação da eficácia terapêutica, principalmente na RCU. (COLOMBEL et al., 2017)

**Figura 06.** Metas de tratamento em doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

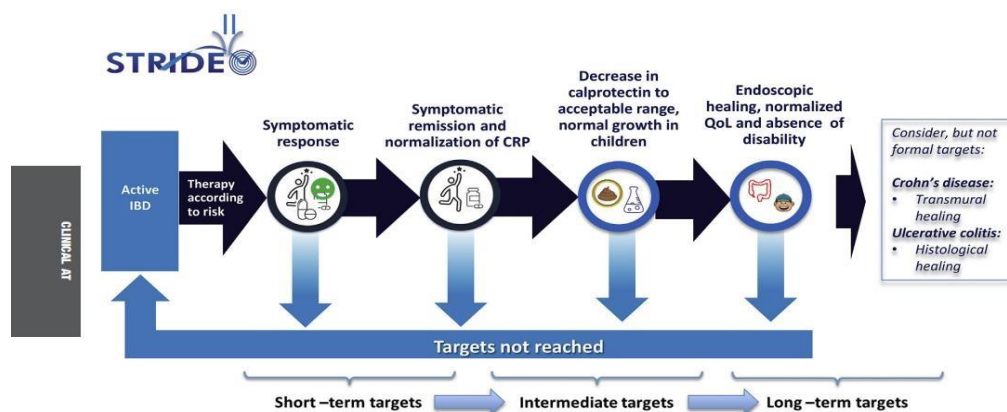


Figure 2. Treatment targets in CD and UC.

Fonte: TURNER et al., 2021.

As metas a serem alcançadas em ensaios clínicos que avaliam modificadores da doença na tentativa de evitar sua progressão são propostas pelo consenso SPIRIT. Ele orienta que o objetivo terapêutico final, tanto na DC quanto na RCU, seria prevenir o impacto da doença na vida do paciente (qualidade de vida relacionada à saúde, incapacidade, incontinência fecal), evitar complicações de médio prazo (como danos intestinais em DC, cirurgias e internações relacionadas à DII, extensão da doença na RCU, manifestações extra-intestinais, estoma permanente, síndrome do intestino curto) e

complicações de longo prazo (como neoplasia gastrointestinal ou extra- intestinal e mortalidade). No entanto, o consenso ainda precisa de validação em estudos clínicos reais antes da sua implementação. (LE BERRE, et al. 2021)

#### **4.2.1 O tratamento convencional**

Indicada para retocolite ulcerativa leve a moderada, a sulfassalazina é composta pelo ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) ligado à sulfapiridina, e tem ação anti-inflamatória no cólon. (SUTHERLAND, 1993). Nesse composto, o 5- ASA é o componente terapeuticamente ativo, enquanto que a sulfapiridina funciona apenas como molécula transportadora. A dose terapêutica habitualmente utilizada é de 2,4 a 6g/dia, sendo seu uso fracionado e administrado por via oral. (TORRES et al, 2020)

Já a mesalazina não tem seu mecanismo de ação ainda totalmente esclarecido. Há indícios de que o fármaco esteja presente em uma certa concentração no local da inflamação, onde ocorre a sua transformação em acetil 5-ASA, apresentando assim um efeito mais tóxico e menos sistêmico. A dose oral varia entre 2,4 a 4,8g/dia, fracionada, e a dose tóxica retal é de 1g/dia. (SANDBORN et al., 2010).

Os aminossalicilatos não são recomendados para indução nem manutenção da remissão dos pacientes com DC. Metanálise de sete ensaios clínicos randomizados que compararam o uso oral de 5-ASA ou sulfassalazina com o placebo, em pacientes com DC ativa, não demonstrou efeito significativo para a indução da remissão clínica. (TORRES et al., 2020)

Para pacientes com RCU leve a moderada, que experimentaram recaída frequente, mesmo em uso dos aminossalicilatos na dose ideal ou que são intolerantes a essas medicações, e naqueles que são dependentes de corticoides, as tiopurinas podem ser tentadas. (SOUSA et al., 2020)

A azatioprina é uma pró-droga, sendo convertida, a nível hepático, rápida e majoritariamente, em 6-mercaptopurina (6-MP) para depois, através da tiopurina metiltransferase (TPMT), ser convertida em 6-tioguanina nucleosídeos (6-TGN), metabólitos ativos que causam inibição competitiva da biossíntese das purinas com apoptose das células T. A enzima TPMT tem um

papel chave na via metabólica, ela exibe variações resultantes de polimorfismos genéticos dos seus alelos e estes, podem levar a redução da atividade do TPMT e conseqüente produção de níveis elevados de 6-TGN, sobretudo nos homozigóticos. Estas pessoas serão intolerantes aos agentes purínicos e tenderão a ter toxicidade, particularmente hematológica, mas também hepática, pancreática ou intolerância gastrointestinal. A medição dos níveis de 6-MP, TPMT ou 6-TGN, têm um papel na monitorização da adesão e na otimização da dose terapêutica da azatioprina. (LEITE et al., 2009; SOUSA et al., 2020.)

Caracteristicamente, estes agentes apresentam um longo tempo para o começo da sua ação, que pode demorar mais que quatro semanas. Um estudo que avaliou qualidade de vida pelo *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) mostrou maior diferença entre os grupos azatioprina versus placebo na semana 4. Alguns autores, devido ao controverso risco de malignidade, aconselham a manutenção da azatioprina por até três a quatro anos. O equilíbrio entre eficácia e toxicidade pode ser alcançado com dosagem e monitoramento personalizados, utilizando um regime baseado no peso. A dose aparentemente eficaz é de 2,0 a 2,5mg/Kg/dia. (GOMOLLÓN et al., 2017; LEITE et al., 2009).

Os corticosteroides sistêmicos orais, como a prednisona, têm sido usados para induzir a remissão em pacientes com DII, devido aos seus poderosos efeitos anti-inflamatórios. Os glicocorticoides de segunda geração, como budesonida, são caracterizados por baixa biodisponibilidade sistêmica, devido a um efeito de primeira passagem e maior afinidade pelo receptor, com um melhor perfil de segurança. (BRUSCOLI et al., 2021; TORRES et al., 2019)

A secreção dos corticoides é mediada pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e regulada pelo ritmo circadiano, estresse e estímulos inflamatórios, após a ativação por citocinas. A terapia prolongada amplifica os efeitos fisiológicos endógenos, que muitas vezes, levam a efeitos colaterais deletérios como hipertensão, hiperglicemia, osteoporose, síndrome de Cushing e distúrbios de humor. A influência dessa droga no controle das respostas celulares ao estresse e na regulação dos processos inflamatórios está ligada também aos efeitos adversos que acompanham seu uso crônico. (BRUSCOLI et al., 2021). Apesar dos riscos, o uso excessivo ou prolongado de

corticosteróides tem sido documentado em 15% a 17% dos pacientes com DII, sugerindo uma necessidade de melhor gestão da doença e interações e comunicação estendidas entre pacientes e médicos. (TURNER et al., 2021)

A dose mais eficaz de prednisona é de 1mg/kg até 40-60 mg/dia, dose maior parece não mudar a eficácia da terapia. (BRUSCOLI et al., 2021). Ela está indicada se os sintomas pioraram, se o sangramento retal persistir além de 10-14 dias do início do tratamento, ou se não alcançar resposta clínica após 40 dias de terapia apropriada com 5-ASA. (HARBORDET et al., 2017) A dose administrada inicialmente deve ser reduzida gradualmente para alcançar a interrupção da terapia, mantendo o controle dos sintomas da DII. (BRUSCOLI et al., 2021).

Na doença de Crohn, dois grandes estudos estabeleceram os corticoides como terapia eficaz para induzir a remissão. O “*National Cooperative Crohn’s disease Study*” randomizou 162 pacientes, alcançando 60% de remissão com 0,5–0,75 mg/kg/dia de prednisona e o *European Co-operative Crohn’s Disease Study*, no qual foi alcançado 83% de remissão com 1mg/kg/dia de 6-metilprednisolona em comparação com 38% no placebo. A dose de 9 mg de budesonida com revestimento entérico tem demonstrado benefícios consistentes para DC ativa ileal ou íleo-cólica, mas é menos eficaz que a prednisolona, especialmente em casos graves. (GOMOLLÓN et al., 2017)

#### **4.2.2 O tratamento com imunobiológicos**

Com a introdução de terapias biológicas no final da década de 1990, as opções de tratamento para DII mudaram drasticamente com redução do tempo de afastamento e do número de internamentos pelo SUS. (WALTER et al., 2020; FROES et al., 2018)

Os agentes imunobiológicos disponíveis atualmente diferem no alvo imunológico, rota de administração, e frequência da administração; entretanto, todos têm o objetivo de bloquear diretamente a atividade imunológica exacerbada. (ALMEIDA et al., 2019) A escolha do agente biológico depende da gravidade da doença, preferência do paciente, da disponibilidade, do custo e da acessibilidade do medicamento. O momento de introdução dos agentes

biológicos é uma questão de debate; tem sido sugerido que pacientes que apresentam fatores prognósticos ruins como doença perianal, doença extensa, ulcerações profundas e fenótipo complicado, se beneficiariam da introdução precoce do anti-TNF alfa, para assim reduzir o risco de cirurgias, hospitalizações ou desenvolvimento de complicações relacionadas à doença. (TORRES et al., 2020; PARRA et al., 2018)

As diretrizes internacionais, americana e europeia, indicam o tratamento com os anti-TNF-alfa para pacientes com DII moderada a grave que não respondem à terapia convencional, que têm contraindicação ou intolerância, e aos refratários aos corticoides. (GOMOLLÓN et al., 2017; RUBIN et al., 2019). O advento dos anti-TNF representou uma mudança radical no manejo da DII. Tanto a curto, quanto a longo prazo, essa terapia tem demonstrado reduzir sintomas, reduzir internações e cirurgias e poupar o uso de corticoides. (BILLET et al., 2013)

O Infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico (75% humano e 25% murino) dirigido contra o fator de necrose tumoral alfa, administrado por via intravenosa na dose de 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, durante a indução, e a cada 8 semanas na dose de 5 ou 10mg/kg para manutenção da remissão. (TORRES et al., 2020) Seu uso na RCU moderada a grave foi comprovado pelos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados ACT 1 e ACT 2, os quais avaliaram a eficácia do IFX para terapia de indução e manutenção nesses pacientes. (RUTGEERTS et al., 2005) Na DC, o estudo ACCENT I mostrou que 58% dos pacientes responderam a uma única infusão de IFX dentro de 2 semanas, e estes são mais propensos a estar em remissão nas semanas 30 e 54 e manter sua resposta por um período maior de tempo, se o tratamento for mantido a cada 8 semanas. (HANAUER et al., 2002)

Os efeitos do IFX ocorrem como consequência do bloqueio direto do TNF-alfa solúvel ou transmembrana, e por indução de apoptose de linfócitos T, recuperação da barreira epitelial e indução da motilidade dos fibroblastos. Já componente murino é responsável pela imunogenicidade da droga e pela formação de anticorpos. (TORRES et al., 2020)

Níveis de IFX superiores a 2–3µg/ml estão associados a taxas mais altas de remissão clínica e bioquímica sustentada, e melhores resultados

endoscópicos. (PARRA, 2018) Estudo de Parra e colaboradores (2018) revelou uma melhor qualidade de vida em pacientes com níveis séricos adequados de IFX, com melhora nos sintomas intestinais, na função social e nas manifestações sistêmicas da doença, avaliadas pelo questionário IBDQ.

Já o adalimumabe, é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano, produzido através de cultura celular, que bloqueia o TNF-alfa ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular (TORRES et al., 2009). É administrado por via subcutânea na dose de 160mg e duas semanas depois na dose de 80mg, seguido por 40mg a cada 2 semanas, na fase de manutenção. Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o tratamento com adalimumabe resulta em maiores taxas de remissão clínica e histológica, e melhora na qualidade de vida relacionada à saúde, quando comparado com placebo. (TRAVIS et al., 2017; VOGELAAR, SPIJKER, WOUDE, 2009) No estudo CLASSIC I, 299 pacientes com DC ativa foram tratados com adalimumabe e remissão ocorreu em 36% em 4 semanas em comparação com 12% que receberam placebo, com  $p < 0,05$ . (GOMOLLÓN et al., 2017)

O certolizumabe pegol é um fragmento recombinante peguilado do anticorpo monoclonal humano anti-TNF-alfa, se liga seletivamente e com alta afinidade neutralizando, tanto o TNF solúvel, quanto o ligado à membrana celular, induzindo assim a morte celular não apoptótica. Quando indicado, a dose utilizada é de 400 mg administrados nas semanas 0, 2 e 4, com manutenção a cada 4 semanas. (DEEKS, 2016) No ensaio clínico Precise-1, 662 pacientes com DC ativa moderada a grave foram randomizados para receber certolizumabe pegol 400 mg ou placebo sendo observado resposta clínica na semana 6 de 37% x 26% para placebo,  $p < 0,05$ . (GOMOLLÓN et al., 2017)

Já o antagonista do receptor de integrina  $\alpha 4\beta 7$ , vedolizumabe, é um medicamento biológico que atua de forma seletiva. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1) expresso, preferencialmente, em linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino e inibe sua adesão na molécula 1 de adesão celular da mucosa (MAdCAM-1). Essa inibição resulta em menos inflamação local e demonstrou prevenir a migração dos linfócitos T auxiliares de memória, específica do intestino, no tecido inflamado. (TAKEDA, 2020) A dose recomendada é 300mg intravenoso nas semanas 0 e 2, com manutenção

a cada 8 semanas, podendo ser otimizado para cada 4 semanas. Resultados do estudo GEMINI-1 sugerem que, pacientes com RCU falhados aos anti-TNF, podem ter um resultado com o uso de vedolizumabe comparável a pacientes virgens de anti-TNF. (FEAGAN et al., 2013)

O ustekinumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 kappa, que se liga com elevada afinidade e especificidade a subunidade p40 das citocinas humanas, as interleucina-12 (IL12) e interleucina-23 (IL23). Ele inibe a bioatividade dessas citocinas impedindo que se liguem ao seu receptor IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. Foi evidenciado que tanto a IL-12, como a IL-23 estão elevadas nos intestinos e gânglios linfáticos de pacientes com DC, promovendo a ativação dos linfócitos Th1 e Th17. As duas interleucinas também podem estimular a produção de TNF-alfa por células T, causando a inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Estudos pré-clínicos demonstram que a sinalização IL-12/23 é fundamental para a lesão intestinal nos modelos de rato para DII (AHLUWALIA et al., 2018).

A dose recomendada na fase de indução é intravenosa e varia de acordo com o peso:  $\leq 55$  kg, 02 frascos de 130mg;  $> 55$ kg a  $\leq 85$ kg, 03 frascos de 130mg;  $> 85$  kg, 04 frascos de 130mg, na semana 0 e 8, seguido da manutenção, por via subcutânea, na dose de 90mg a cada 8 ou 12 semanas, individualizando a depender do paciente. (JANSSEN, 2019) O ustekinumabe demonstrou eficácia na indução em ambos os pacientes: falhados e naives aos anti-TNF (estudo UNITI-1 e UNITI-2, respectivamente) e eficácia na manutenção (estudo IM-UNITI) em pacientes com DC moderado a grave. (FEAGAN et al, 2016; HANAUER et al. 2020). Além disso, como a droga inibe citocinas pró-inflamatórias, pode ser uma opção para pacientes com manifestações extra-intestinais. (NA; MOON, 2019).

Finalmente, o tofacitinibe é uma pequena molécula que bloqueia com elevada afinidade a janus kinase (JAK) JAK1 e JAK3. A família JAK é composta por quatro tirosina quinases intracelulares — JAK1, JAK2, JAK3 e não-receptor tirosina-proteína quinase 2 — estes ativam os transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs). Esta via JAK-STAT regula a expressão de múltiplos mediadores envolvidos em vias inflamatórias implicadas na patogênese da DII. O tofacitinibe modula a sinalização de vários receptores de citocinas simultaneamente, levando à imunossupressão. A dose habitual

recomendada é de 10mg administrada duas vezes ao dia para indução da remissão por pelo menos 8 semanas, seguido por 5mg duas vezes ao dia para manutenção da remissão. Ele foi aprovado apenas para o tratamento de RCU moderada a grave; seu uso na DC ainda está em análise de eficácia. (AHLUWALIA et al., 2018; COHEN, RUBIN, 2021).

### **4.3. Qualidade de vida em DII**

Qualidade de vida tem sido considerada como um componente da saúde desde 1947, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a definir saúde não apenas como ausência de doença, mas também como um estado de bem-estar físico, mental e social. Em 1994, ela foi definida pela OMS como a percepção individual de sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que se vivem e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Quando relacionada à saúde, a qualidade de vida inclui apenas componentes que fazem parte da saúde do indivíduo e, portanto, exclui outros aspectos como políticos ou fatores econômicos. (SUAREZ et al., 2021)

No entanto, não existe uma definição consensual; trata-se de um conceito amplo, dinâmico e subjetivo. De natureza multifatorial ela abrange seis domínios categorizados: saúde física, saúde psicológica, nível de independência, relações sociais, meio ambiente e padrão espiritual. (WHOQOL, 1994)

Diversos estudos vêm demonstrando que as DII estão associadas à redução da qualidade de vida desses pacientes devido a fatores como diarreia crônica, dor abdominal, ocorrência de fístulas, incontinência fecal, manifestações extra-intestinais, efeitos adversos das medicações, necessidade de cirurgias e imagem corporal alterada pela presença de ostomias e pela perda de peso. (FOURIE; JACKSON; AVEYARD, 2018) Como o curso das DII é crônico e muitas vezes imprevisível, com sintomas constrangedores e dolorosos, há preocupação, por parte dos pacientes, com muitos aspectos da sua vida, a exemplo do controle do ritmo intestinal, que podem gerar

isolamento social e até medo do desenvolvimento de câncer (KNOWLES et al., 2018)

Pacientes com DII relatam um forte comprometimento da qualidade de vida, lidando também com ansiedade, depressão, distúrbios do sono e fadiga. (LARUSSA et al. 2020). Há influência significativamente negativa na capacidade e produtividade do trabalho, assim melhorar a qualidade de vida deve ser um fator-chave para reduzir a carga de doenças e os custos sociais. (WALTER e al., 2020)

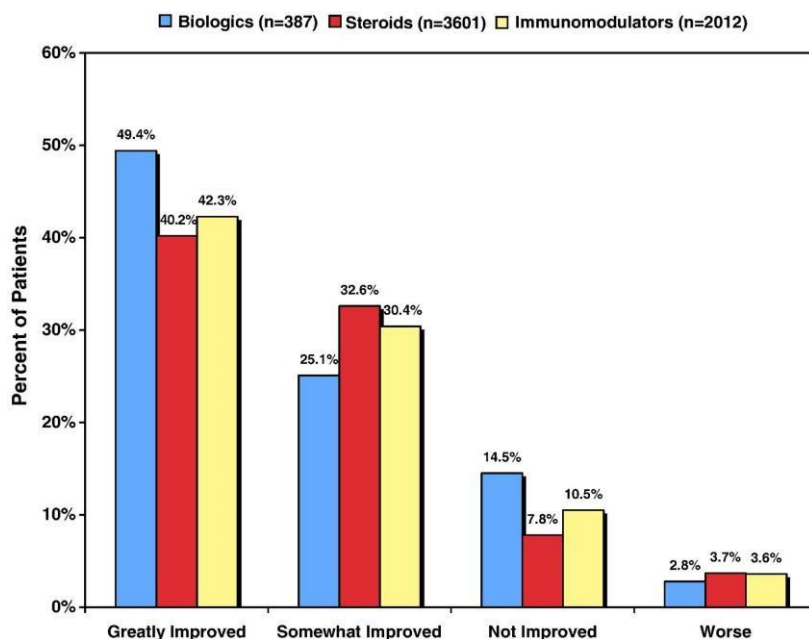
Estudo de ELLUL (2016) mostrou ainda que mulheres com DII têm percepções equivocadas sobre fertilidade e gravidez; 60% temiam que a doença pudesse levar a uma gravidez complicada ou a danos ao feto. O estudo concluiu que o aconselhamento dos profissionais de saúde no que diz respeito à fertilidade, gravidez e lactação foi associado positivamente ao maior número de gestações.

Atualmente, acredita-se que a avaliação da qualidade de vida em pacientes com DII seja uma medida importante no desfecho relatado pelo paciente, embora subjetivo e relacionado com as limitações impostas pela própria doença. (ALMEIDA et al., 2019; TURNER et al, 2021) Durante anos, os principais desfechos do tratamento da DII foram a remissão e resposta clínica. Mais tarde, novos alvos como biomarcadores e cicatrização de mucosa foram introduzidos e, nas últimas décadas, o uso dos PROs tem se tornado especialmente importante. A relevância da qualidade de vida nas DII é exemplificada pelo aumento no número de publicações nos últimos anos e sua importância como *endpoint* para novos medicamentos deve aumentar no futuro próximo. (CALVIÑO-SUAREZ, 2021; VOGELAAR, SPIJKER, WOUDE, 2009)

Em 2007, pesquisa europeia observou que 75,6% dos pacientes com DII relataram ter sintomas que interferiram na sua capacidade de desfrutar as atividades de lazer, e quase 70% afirmaram que seus sintomas afetaram negativamente o seu desempenho no trabalho. (MARINELI et al., 2019) Naquele mesmo ano, pesquisa da Federação Europeia de Associação dos pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa mostrou que a maioria dos entrevistados perceberam melhoria na sua qualidade de vida após receberem terapia biológica, imunomoduladores ou corticoides. Cerca de 75%

dos entrevistados estavam muito ou moderadamente satisfeitos com os resultados obtidos com a medicação em uso (figura 07). (GOSH e MITCHELL, 2007)

**Figura 07.** Impacto na qualidade de vida proporcionado por diferentes opções de tratamento.



Fonte: GOSH e MITCHELL, 2007.

Lönnfors et al (2014) descreveram que a maioria de seus entrevistados faltou ao trabalho no ano anterior devido à DII, sendo que  $\frac{1}{4}$  faltou mais de 25 dias. Licença médica foi mais comum em doentes do que na população em geral. Não surpreendentemente, gravidade da doença inflamatória e a capacidade para o trabalho pareciam estar correlacionadas neste estudo. Em 2017, estudo coreano de incapacidade e qualidade de vida demonstrou que uma melhor adesão medicamentosa foi associada à menor incapacidade e maior qualidade de vida, logo deve-se enfatizar a importância do cumprimento do uso dos medicamentos durante as consultas dos pacientes com DII. (YOON, 2017)

Estudo de Parra et al. (2019) observou que os pacientes com DII tiveram, aproximadamente, 30% do tempo de trabalho prejudicado, com aproximadamente 12% de absenteísmo. A frequência de desemprego nesses pacientes (23%) foi maior do que a da população geral (12,6%), em 2017.

Embora a doença ativa seja provavelmente a contribuinte mais forte para a baixa qualidade de vida, estudos têm mostrado prejuízo mesmo na doença bem controlada. Isso significa que a mente e o bem-estar social devem ser alcançados além da ausência de doença ou enfermidade física e os médicos devem cuidar da saúde global dos pacientes, incluindo a avaliação dos aspectos psicológicos, esferas sociais e emocionais durante as visitas de rotina. (LARUSSA et al, 2020)

Em 2021, estudo de coorte canadense identificou que ansiedade, depressão, fadiga e sintomas semelhantes à síndrome do intestino irritável estavam todos, independentemente, associados à menor qualidade de vida entre pacientes com DII clinicamente inativa. (NAZARIAN, 2021) No mesmo ano, estudo de Suarez e colaboradores observou que altos níveis de ansiedade, depressão e estresse foram associados a baixos níveis em todas medições de qualidade de vida e destaca a importância de uma possível “remissão psicológica” como um desfecho futuro na DII. (CALVIÑO-SUÁREZ, 2021)

A eficácia do tratamento para a DII é determinada a partir do alcance acima do ponto de corte na pontuação dos índices clínicos. No entanto, em termos de eficácia de uma intervenção médica na qualidade de vida em saúde, geralmente é determinado dependendo de um aumento estatístico na pontuação dos questionários. (CASELLAS, 2012)

Para analisar as diferentes dimensões da qualidade de vida, se faz necessário o uso de ferramentas (questionários) que avaliem a qualidade de vida dos pacientes que convivem com a doença. (ANDRADE et al., 2005) Essa medição fornece informações importantes sobre a percepção dos pacientes sobre sua saúde e sobre os efeitos dos tratamentos implementados. Os instrumentos utilizados para essa medição podem ser genéricos ou específicos e compreendem um número de itens ou questões, reunidos sob senso comum, chamado de domínio. Um domínio refere-se à área do comportamento ou experiência que se está tentando avaliar. No entanto, ao revisar a literatura, não existe um único instrumento geral ou específico que cubra satisfatoriamente todos os aspectos críticos de uma avaliação abrangente da qualidade de vida em DII.

Os instrumentos específicos, como o IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), avaliam domínios específicos para a DII e, portanto, são mais sensíveis às mudanças no estado de saúde do paciente. Já os instrumentos genéricos, por sua vez, são úteis para comparar a qualidade de vida relacionada à saúde em diferentes estados de doença, bem como para a avaliação dos resultados da economia em saúde. (ALRUBAIY et al., 2015)

O IBDQ é um questionário desenvolvido por pesquisadores norte-americanos reprodutível em 1989 e já validado no nosso país. Ele inclui 32 questões sobre a qualidade de vida de pacientes com DII e é dividido em quatro áreas: sintomas intestinais, sintomas sistêmicos, aspectos sociais e aspectos emocionais. Cada questão tem sete alternativas de respostas, sendo 1 pior qualidade de vida e 7 a melhor, somando-se o total de pontos obtidos em cada domínio. A soma simples de todos os domínios resultará no escore total obtido pelo paciente, assim a pontuação total pode variar de 32 (QV muito ruim) a 224 (QV perfeita). Dessa forma, fornece informações adicionais que não são avaliadas pelos índices de atividade da doença. (PONTES, 2004)

O SF-36 (*36-item Short Form Health Survey*) é um questionário genérico e abrangente, de fácil aplicação, traduzido e validado no Brasil. Trata-se de versão reduzida e simplificada de um questionário anglo-saxão de 1986, contendo inicialmente 149 itens, a partir de um estudo observacional do "*Medical Outcome Study*" incluindo 2546 pacientes. O SF-36 é composto por onze questões (num total 36 itens) e analisa, de forma indireta, oito dimensões de saúde: estado geral de saúde (5 itens), capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), aspectos emocionais (3 itens), aspectos sociais (2 itens), dor (2 itens), vitalidade (4 itens) e saúde mental (5 itens). Os escores são codificados, somados e convertidos em uma escala de 0 a 100, sendo 0 o pior estado e 100 o melhor estado. (CICONELLI, 1997) Escores superiores a 50 foram considerados como boa qualidade de vida, no presente estudo.

O EQ-5D é um questionário genérico, confiável e um instrumento válido, desenvolvido pelo grupo EuroQoL. Pode ser utilizado para avaliar a qualidade de vida relacionada a saúde, mas também analisa o custo-utilidade das intervenções de saúde. (SUAREZ et al., 2021)

As atuais ferramentas de medição da qualidade de vida foram desenvolvidas como ferramentas para pesquisas e são de difícil aplicação na

prática clínica. (TURNER et al., 2021). No entanto, durante as consultas médicas e multidisciplinares, a avaliação da qualidade de vida, incluindo alimentação, deficiências, fadiga, depressão, ansiedade, disfunção sexual e de imagem deve ser feita regularmente. (TURNER et al, 2021).

## **5. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 Local de estudo**

Estudo realizado no ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS).

### **5.2 Desenho do estudo**

Estudo analítico de corte transversal, baseado na aplicação do questionário SF-36 aos pacientes com diagnóstico de DII, além da revisão de seus prontuários. Dados epidemiológicos também foram coletados para caracterização da amostra.

### **5.3 Casuística**

Pacientes com DII acompanhados no ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do HGRS atendidos durante o período de junho de 2018 a junho de 2019. O recrutamento ocorreu durante o atendimento ambulatorial por amostragem de conveniência.

### **5.4 Coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada durante o atendimento aos pacientes nas consultas ambulatoriais através de entrevista por equipe treinada para aplicar os questionários da pesquisa.

### **5.5 Análise estatística**

Para elaboração do banco de dados e análise descritiva foi utilizado o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc. Chicago, IL, EUA) versão 21.0 *for Windows*. Os resultados encontrados foram apresentados por meio de tabelas. As variáveis categóricas foram expressas em frequências e percentuais - n (%). As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através da estatística descritiva, análise gráfica e do teste Shapiro-wilk.

Na comparação entre as doenças inflamatórias intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) com os escores dos domínios do SF-36 foi utilizado

teste Mann — Whitnev e o teste T, assim como para as comparações das variáveis categóricas de dois grupos (comorbidades, doença perianal, comprometimento da doença de Crohn, classes medicamentosas).

### **5.6 Aspectos éticos**

O estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética Em Pesquisa do HGRS sob parecer número CAAE 2.545.780. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado e assinado pelos pacientes antes da aplicação dos questionários, bem como revisão dos seus prontuários.

### **5.7 Critérios de inclusão**

Pacientes com diagnóstico de DII com idade superior a 18 anos, em tratamento medicamentoso, em condições de responder ao questionário do estudo, incluindo aqueles com diagnóstico prévio de doenças psiquiátricas compensadas.

### **5.8 Critérios de exclusão**

Pacientes com diagnóstico de colite indeterminada/não classificada e pacientes sem tratamento medicamentoso para a DII.

## 6. RESULTADOS

Foram avaliados duzentos e vinte e seis pacientes sendo 150 (66,4%) de retocolite ulcerativa e 76 (33,6%) de doença de Crohn. Em ambas as doenças, o sexo feminino foi mais frequente, representando 64% e 56,6% dos pacientes com RCU e DC, respectivamente. A média de idade ( $\pm$  desvio padrão) foi de 41  $\pm$  13 anos para pacientes com DC e 47  $\pm$  14 anos para pacientes com RCU; e o tempo médio de doença foi de, aproximadamente, 10,4 anos para RCU e 9,9 anos para DC. A tabela 1 resume as variáveis sociodemográficas dos pacientes estudados.

A cor da pele autodeclarada mais frequente foi a cor parda com 54,7% nos casos de RCU e 55,3% nos casos de DC, seguido pela negra (37,3% RCU e 36,8% DC). A maioria dos pacientes avaliados era proveniente da zona urbana (80,7% RCU e 82,9% DC), tinha nível médio completo de escolaridade (42,7% RCU e 48,7% DC) com baixa renda familiar (68,7% RCU e 69,7% DC) e ganhavam até 2 salários mínimos.

A faixa etária mais acometida nos pacientes com DC foi a de adulto jovem entre 21 a 40 anos (44,7%), seguida pela faixa etária dos 41 aos 60 anos (34%). Nos pacientes com RCU foi o inverso, a faixa etária predominante foi de 41 aos 60 anos (45,3%) seguida pelos adultos jovens de 21 a 40 anos (34%). Apenas 1 paciente tinha mais de 80 anos e era portador de RCU.

Maioria dos pacientes não fumava (71,3% RCU e 73,7% DC), no entanto, dentre os ex-tabagistas (28%) predominava o diagnóstico de retocolite ulcerativa.

**Tabela 1.** Perfil sociodemográfico dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019).

Variáveis	DC (n=76)	RCU (n=150)
<b>Gênero n (%)</b>		
Masculino	33 (43,4)	54 (36,0)
Feminino	43 (56,6)	96 (64,0)
<b>Raça n (%)</b>		
Negro	28 (36,8)	56 (37,3)
Branco	4 (5,3)	10 (6,7)
Pardo	42 (55,3)	82 (54,7)

Amarelo	1 (1,3)	1 (0,7)
Indígena	1 (1,3)	1 (0,7)
<b>Média de Idade ±DP</b>	41 ±13	47 ±14
<b>Faixa Etária n (%)</b>		
Menor ou igual 20 anos	4 (5,3)	3 (2,0)
21 a 40 anos	34 (44,7)	51 (34,0)
41 a 60 anos	32 (42,1)	68 (45,3)
61 a 79 anos	6 (7,9)	27 (18,0)
>80 anos	0	1 (0,7)
<b>Tempo de doença em meses (intervalo)</b>	119 (5-81)	125 (11-510)
<b>Tabagismo n (%)</b>		
Não	56 (73,7)	107(71,3)
Atual	3 (3,9)	1 (0,7)
Progresso	15 (19,7)	42 (28)
Eventual	2(2,6)	0
<b>Religião n (%)</b>		
Católica	38 (50)	71 (47,3)
Evangélica	28 (36,8)	54 (36)
Espírita	2 (2,6)	2 (1,3)
Outro	1 (1,3)	10 (6,7)
Sem informação	7 (9,2)	13 (8,7)
<b>Procedência n (%)</b>		
Zona rural	13 (17,1)	29 (19,3)
Zona Urbana	63 (82,9)	121 (80,7)
<b>Estado Civil n (%)</b>		
Solteiro	39 (51,3)	50 (33,3)
Casado	24 (31,6)	73 (48,7)
Divorciado	6 (7,9)	9 (6,0)
Viúvo	1 (1,3)	7 (4,7)
União Estável	6 (7,9)	11 (7,3)
<b>Quantidade de filho n (%)</b>		
Um	19 (25,0)	38 (25,3)
Dois	16 (21,1)	37 (24,7)
Três ou mais	11 (14,5)	37 (24,7)
Nenhum	30 (39,5)	38 (25,3)
<b>Escolaridade n (%)</b>		
Não alfabetizado	1 (1,3)	1 (0,7)
Alfabetização	3 (3,9)	4 (2,7)
Fundamental completo	5 (6,6)	11 (7,3)
Fundamental incompleto	12 (15,8)	33 (22,0)
Ensino Médio Completo	37 (48,7)	64 (42,7)
Ensino Médio incompleto	6 (7,9)	8 (5,3)
Superior Incompleto	5 (6,6)	8 (5,3)
Superior Completo	7 (9,2)	20 (13,3)
Sem informação	0	1 (0,7)

<b>Ocupação n (%)</b>		
Celetista	17 (22,4)	31 (20,7)
Autônomo	8 (10,5)	28 (18,7)
Aposentado/pensionista	19 (25,0)	36 (24,0)
Estudante	4 (5,3)	4 (2,7)
Funcionário Público	2 (2,6)	6 (4,0)
Dona de casa	2 (2,6)	7 (4,7)
Desempregado	24 (31,6)	37 (24,7)
Sem informação	0	1 (0,7)
<b>Renda Familiar n (%)</b>		
Até 1 salário	26 (34,2)	63 (42,0)
De 1 a 2 salários	27 (35,5)	40 (26,7)
De 2 a 3 salários	9 (11,8)	19 (12,7)
Mais de 3 salários	5 (6,6)	18 (12,0)
Sem renda	5 (6,6)	5 (3,3)
Sem informação	4 (5,3)	5 (3,3)

DP= desvio-padrão, DC=doença de Crohn, RCU= retocolite ulcerativa.

Mais de 60% dos pacientes, de ambos os grupos, possuíam comorbidades associadas à doença inflamatória intestinal (67,3% RCU e 61,8% DC), sendo as mais frequentes hipertensão arterial sistêmica (23,3% RCU e 17,1% DC), elevação de enzimas hepáticas (15,3% RCU e 13,2% DC) e dislipidemia (29,3% RCU e 6,6% DC). Diagnóstico de depressão e transtorno de ansiedade estavam presentes em 5,3% e 8,7% dos pacientes com RCU, respectivamente, e em 6,6% e 2,6% dos pacientes com DC. A tabela 2 descreve o perfil das comorbidades apresentadas pelos pacientes do estudo.

**Tabela 2.** Perfil de comorbidade dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019).

<b>Variáveis</b>	<b>DC (n=76)</b>	<b>RCU (n=150)</b>
<b>Apresenta alguma comorbidade? n (%)</b>		
Sim	47 (61,8)	101 (67,3)
Não	29 (38,2)	49 (32,7)
<b>Quantas? n (%)</b>		
Nenhuma	29 (38,2)	49 (32,7)
Uma	28 (36,8)	38 (25,3)
Duas	13 (17,1)	30 (20,0)
Três ou mais	6 (7,9)	33 (22,0)
<b>Comorbidades n (%)</b>		
Diabetes Mellitus	3 (3,9)	12 (8,0)

HAS	13 (17,1)	35 (23,3)
Hipercolesterolemia	5 (6,6)	44 (29,3)
Obesidade	3 (3,9)	16 (10,7)
Elevação de aminotransferases	10 (3,2)	23 (15,3)
Esteatose hepática	7 (9,2)	14 (9,3)
Infecção pelo HBV	2 (2,6)	0
Infecção pelo HCV	1 (1,3)	1 (0,7)
Doença do refluxo gastroesofágico	7(9,2)	19 (12,7)
Infecção pelo <i>H. pylori</i>	5 (6,6)	12 (8,0)
Doença Celíaca	3 (3,9)	2 (1,3)
Asma	2 (2,6)	5 (3,3)
Trombose venosa profunda	3 (3,9)	4 (2,7)
Acidente vascular encefálico	1 (1,3)	4 (2,7)
Aterosclerose	1 (1,3)	7 (4,7)
Infarto agudo do miocárdio	0	6 (4,0)
Transtorno afetivo bipolar	1 (1,3)	2 (1,3)
Transtorno de ansiedade	2 (2,6)	13 (8,7)
Depressão	5 (6,6)	8 (5,3)

DC=doença de Crohn, RCU= retocolite ulcerativa.

De acordo com a classificação de Montreal (tabela 3), 67 (44,7%) pacientes com retocolite ulcerativa tinham colite extensa, sendo então classificados como Montreal E3. Acometimento apenas do cólon esquerdo (Montreal E2) ocorria em 38% e do reto em 15,3% (Montreal E1).

Já nos pacientes com doença de Crohn, a maioria (71,1%) teve o diagnóstico de DC na faixa etária adulto jovem, entre os 17 e 40 anos, sendo classificados como Montreal A2. Quanto à localização, 46,1% tinham acometimento íleocolônico (Montreal L3) e ao comportamento, 53,9% comportamento inflamatório não-estenosante e não penetrante (Montreal B1). Apenas 7 (12,5%) pacientes com DC informaram acometimento do trato gastrointestinal superior (TGS), ou seja, Montreal L4; e 25 (32,8%) tinham envolvimento perianal.

**Tabela 3.** Classificação de Montreal dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019).

Variáveis	DC (n=76)	RCU (n=150)
<b>Idade ao diagnóstico (A) n (%)</b>		
A1: Menor que 16 anos	5 (6,6)	-
A2: 17-40 anos	54 (71,1)	-
A3: Maior que 40 anos	17 (22,4)	-
<b>Localização (L) n (%)</b>		
L1: Íleo	13 (17,1)	-
L2: Cólon	27 (35,5)	-
L3: Íleo-cólon	35 (46,1)	-
L4: TGI superior	7 (12,5)	-
L4 associado a L1	3 (5,3)	-
L4 associado a L2	0	-
L4 associado a L3	4 (7,1)	-
<b>Comportamento (B) n (%)</b>		
B1: Não estenosante e não penetrante	41 (53,9)	-
B2: Estenosante	21 (27,6)	-
B3: Penetrante	11 (14,5)	-
Sem informação	3 (3,9)	-
<b>Doença Perianal n (%)</b>		
B1 associado a doença perianal	25 (32,8)	-
B2 associado a doença perianal	12 (15,7)	-
B3 associado a doença perianal	5 (6,5)	-
<b>RCU – Extensão (E) n (%)</b>		
E1: Proctite		23 (15,3)
E2: Colite Esquerda		57 (38,0)
E3: Colite Extensa		67 (44,7)
Sem informação		3 (2,0)

DC=doença de Crohn, RCU= retocolite ulcerativa.

Todos os pacientes do estudo estavam em tratamento medicamentoso para doença inflamatória intestinal; e os medicamentos utilizados estão incluídos nos grupos de aminossalicilatos (derivados 5-ASA), corticoesteroides, imunossupressores e/ou imunobiológicos.

No tratamento dos pacientes com RCU predominava o uso da mesalazina oral com 68 (45,3%) pacientes em uso, e da mesalazina supositório com 94 (62,6%) pacientes, como mostra a tabela 4. Sulfassalazina estava sendo utilizada por 48 (32%) pacientes e azatioprina por 22 (14,7%) pacientes com RCU. Apenas 2 (1,3%) pacientes faziam uso de imunobiológicos, sendo 1 (0,66%) em uso de Infliximabe e 1 (0,66%) de Adalimumabe.

Para os pacientes com doença de Crohn, imunossupressão com azatioprina foi o tratamento mais frequente com 49 (64,5%) pacientes em uso, seguido pelo Infliximabe com 20 (26,3%) pacientes e Adalimumabe com 16 (21,1%) pacientes.

Apenas 8 pacientes (10,5%) com DC e 6 (4%) de RCU estavam em uso de prednisona, conforme descrito na tabela 4. Não havia pacientes em uso de budesonida.

**Tabela 4.** Perfil do tratamento medicamentoso dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019).

<b>Classe de medicamentos</b>	<b>Medicamentos</b>	<b>DC (n=76)</b>	<b>RCU (n=150)</b>
<b>Aminossalicilatos</b>	<b>Mesalazina oral n (%)</b>		
	Sim	6 (7,9)	68 (45,3)
	Não	70 (92,1)	82 (54,6)
	<b>Mesalazina supositório n (%)</b>		
	Sim	3 (3,9)	94 (62,6)
	Não	73 (96,1)	56 (37,3)
<b>Corticoide</b>	<b>Sulfassalazina n (%)</b>		
	Sim	4 (5,3)	48 (32)
	Não	72 (94,7)	102 (68)
	<b>Prednisona n (%)</b>		
	Sim	8 (10,5)	6 (4)
	Não	68 (89,5)	144 (96)
<b>Imunossupressores</b>	<b>Azatioprina n (%)</b>		
	Sim	49 (64,5)	22 (14,7)
	Não	27 (35,5)	128 (85,3)
	<b>Metotrexate n (%)</b>		
	Sim	1 (1,3)	0
	Não	75 (98,7)	150 (100)
<b>Biológicos</b>	<b>Tacrolimus n (%)</b>		
	Sim	0	1 (0)
	Não	76 (100)	149 (99,3)
	<b>Infliximabe n (%)</b>		
	Sim	20 (26,3)	1 (0,66)
	Não	56 (73,7)	149 (99,3)
<b>Biológicos</b>	<b>Adalimumabe n (%)</b>		
	Sim	16 (21,1)	1 (0,66)
	Não	60 (78,9)	149 (99,3)

DC=doença de Crohn, RCU= retocolite ulcerativa.

Em geral, a maioria dos pacientes com RCU utilizavam a dose terapêutica preconizada das medicações sulfassalazina, mesalazina oral e supositório (tabela 5). Observa-se, ainda, que a maioria dos pacientes com RCU e com DC em uso de Infliximabe ou em uso de Adalimumabe estavam com dose padrão, não otimizados.

**Tabela 5.** Frequência da posologia medicamentosa dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019).

Medicamentos - posologia	Tipo de DII	
	DC (n=76)	RCU (n=150)
<b>Sulfassalazina - dose/dia</b>		
1,0g/dia	0	2
1,5g/dia	1	3
2,0g/dia	1	13
3,0g/dia	1	13
3,5g/dia	0	1
4,0g/dia	0	8
4,5g/dia	1	4
5,0g/dia	0	1
6,0g/dia	0	2
<b>Mesalazina oral - dose/dia</b>		
1,0g/dia	0	3
1,2g/dia	0	1
1,5g/dia	1	0
1,6g/dia	0	1
2,0g/dia	1	9
2,4g/dia	0	15
2,5g/dia	0	1
3,0g/dia	0	4
3,2g/dia	1	4
3,6g/dia	0	4
4,0g/dia	1	15
4,5g/dia	0	1
4,8g/dia	2	9
Sem informação	0	1
<b>Mesalazina supositório - dose/dia</b>		
500mg/duas vezes na semana	0	1
250mg/dia	1	4
500mg/dia	0	22
1,0g/dia	2	65
1,25g/dia	0	1
Sem informação	0	1
<b>Prednisona - dose/dia</b>		
2,5mg/dia	0	1

5mg/dia	1	0
10mg/dia	1	1
15mg/dia	2	0
20mg/dia	3	0
40mg/dia	1	4
<b>Azatioprina - dose/dia</b>		
50mg/dia	3	2
62,5mg/dia	1	0
75mg/dia	3	0
100mg/dia	14	3
125mg/dia	4	5
150mg/dia	14	8
175mg/dia	0	3
200mg/dia	9	1
225mg/dia	1	0
<b>Infliximabe - dose/sem</b>		
5mg/kg a cada 4 sem	3	0
5mg/kg a cada 8 sem	12	1
10mg/kg a cada 8 sem	4	0
Sem informação	1	0
<b>Adalimumabe - dose/sem</b>		
40mg a cada 7 dias	3	0
40mg a cada 10 dias	4	0
40mg a cada 14 dias	8	1

DC=doença de Crohn, RCU= retocolite ulcerativa.

A avaliação da qualidade de vida dos pacientes através do questionário SF-36 mostrou que, em ambas as doenças, a pontuação média obtida em todos os domínios foi acima de 50 (variação 0-100), e não houve diferença estatística entre qualidade de vida em pacientes com DC e RCU ( $p>0,05$ ). Os dados obtidos estão descritos na tabela 6.

Dentre os aspectos com maiores pontuações, se destaca, o domínio capacidade funcional. Nos pacientes com RCU, os domínios: aspectos físicos, vitalidade e estado geral de saúde, obtiveram os menores escores de qualidade de vida. Já nos pacientes com DC, o domínio aspectos emocionais recebeu a menor pontuação seguido por aspectos físicos e estado geral de saúde.

**Tabela 6.** Escores dos domínios do SF-36 dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019).

Domínios do Escore SF-36	Total	DC (n=76)	RCU (n=150)	Valor de p*
--------------------------	-------	--------------	----------------	----------------

Capacidade Funcional m $\pm$ DP	70,7 $\pm$ 26,6	67,1 $\pm$ 29,0	72,5 $\pm$ 25,1	0,149
Aspectos Físicos m $\pm$ DP	56,2 $\pm$ 42,8	55,2 $\pm$ 44,5	56,6 $\pm$ 41,9	0,816
Aspectos Emocionais m $\pm$ DP	55,9 $\pm$ 43,4	51,7 $\pm$ 45,6	57,9 $\pm$ 42,2	0,308
Vitalidade m $\pm$ DP	57,2 $\pm$ 25,8	57,7 $\pm$ 27,7	56,9 $\pm$ 24,9	0,827
Saúde Mental m $\pm$ DP	66,7 $\pm$ 29,6	67,8 $\pm$ 39,3	66,0 $\pm$ 23,2	0,655
Aspectos Sociais m $\pm$ DP	67,3 $\pm$ 28,2	63,1 $\pm$ 29,5	69,4 $\pm$ 27,3	0,115
Dor m $\pm$ DP	61,3 $\pm$ 27,7	61,6 $\pm$ 29,0	61,1 $\pm$ 27,0	0,904
Estado Geral de Saúde m $\pm$ DP	55,4 $\pm$ 21,9	57,2 $\pm$ 23,9	54,3 $\pm$ 20,8	0,351

m=média; DP=desvio padrão, \*p<0,05-Teste T independente, DC=doença de Crohn, RCU=retocolite ulcerativa, SF-36=Short Form 36.

A exceção do domínio estado geral de saúde para as duas doenças e domínio físico (esse último apenas na RCU), em todos os outros domínios do SF-36 os escores foram menores nas mulheres. Os escores do domínio estado geral de saúde em mulheres com RCU foram maiores que nos homens da mesma doença, com p=0,04. Pontuação menor que 50 foi observada no domínio aspectos emocionais em mulheres portadoras de doença de Crohn porém sem diferença estatisticamente significativa, como descrito na tabela 7.

**Tabela 7.** Influência do gênero nos domínios do escore SF-36 dos pacientes com DII de um Centro de Referência em Salvador - BA (2018/2019).

Domínios do Escore SF-36	Doença De Crohn		Valor de p*	Retocolite Ulcerativa		Valor de p*
	Mulher (n=43)	Homem (n=33)		Mulher (n=96)	Homem (n=54)	
Capacidade Funcional m $\pm$ DP	64,1 $\pm$ 30,0	70,9 $\pm$ 27,5	0,55	71,4 $\pm$ 25,2	73,0 $\pm$ 25,8	0,14
Aspectos Físicos m $\pm$ DP	52,9 $\pm$ 45,0	58,3 $\pm$ 44,4	0,65	58,0 $\pm$ 42,8	55,7 $\pm$ 41,8	0,51
Aspectos Emocionais m $\pm$ DP	49,6 $\pm$ 45,6	54,5 $\pm$ 46,2	0,50	56,2 $\pm$ 41,6	58,6 $\pm$ 44,3	0,41
Vitalidade m $\pm$ DP	53,9 $\pm$ 28,0	62,5 $\pm$ 26,8	0,47	56,0 $\pm$ 24,7	60 $\pm$ 25,8	0,66

Saúde Mental m ±DP	62,6± 25,6	74,6 ±52,8	0,58	63,7 ±23,7	71,7 ±36,1	0,80
Aspectos Sociais m ±DP	61,0 ±29,2	65,9 ±30,0	0,29	67,5 ±26,9	70,1 ±28,8	0,20
Dor m ±DP	60,0 ±29,3	63,6 ±28,8	0,88	59,2 ±27,3	64,1 ±27,2	0,87
Estado Geral de Saúde m ±DP	58,6 ±25,6	55,4 ±21,7	0,21	57,0 ±20,9	51,8 ±20,8	0,69

m=média; DP=desvio padrão; \*p<0,05 - Teste T independente, SF-36=Short Form 36.

O comportamento da doença de Crohn não determinou diferença estatisticamente significativa nos escores de qualidade de vida, como mostra a tabela 8. No entanto, observa-se que pacientes com doença estenosante e/ou penetrante obtiveram valores baixos de escore nos aspectos emocionais.

**Tabela 8.** Avaliação dos escores do SF-36 nos pacientes com doença de Crohn de acordo com o comportamento da sua doença, em um Centro de Referência em Salvador – BA (2018/2019).

Domínios do Escore SF-36	Comportamento da DC		Valor de p*
	Não estenosante não penetrante (n=41)	Estenosante e/ou penetrante (n=32)	
Capacidade Funcional m ±DP	67,6 ±29,8	66,8 ±28,5	0,907
Aspectos Físicos m ±DP	58,5 ±43,1	53,1 ±46,1	0,608
Aspectos Emocionais m ±DP	53,6 ±44,6	47,0 ±46,6	0,596
Vitalidade m ±DP	58,2 ±29,1	58,1 ±26,9	0,980
Saúde Mental m ±DP	65,3 ±24,9	71,3 ±53,8	0,528
Aspectos Sociais m ±DP	64,9 ±30,3	62,8 ±27,5	0,767
Dor m ±DP	61,3 ±30,3	62,6 ±28,5	0,852
Estado Geral de Saúde m ±DP	54,3 ±23,7	59,9 ±22,8	0,319

SF-36=Short Form 36, m=média; DP=desvio padrão; \*p<0,05 pelo Teste T independente.

A influência da presença de doença perianal na qualidade de vida dos pacientes com doença de Crohn também foi avaliada. A tabela 9 revela que os escores dos domínios do SF-36 foram maiores nos pacientes com

envolvimento perianal, exceto para os aspectos físicos. Percebe-se, ainda, que o domínio aspectos emocionais é responsável por baixa qualidade de vida mesmo em paciente sem doença perianal, ou seja, tem pontuação menor que 50. O domínio capacidade funcional revelou escores com significância estatística, vide tabela 9.

**Tabela 9.** Avaliação dos escores do SF-36 dos pacientes com doença de Crohn e presença da doença perianal, em um Centro de Referência em Salvador — BA (2018/2019).

Domínios do Escore SF-36	Doença Perianal		Valor de p*
	Sim (n=25)	Não (n=50)	
Capacidade Funcional m $\pm$ DP	76,3 $\pm$ 28,4	62,3 $\pm$ 28,4	0,044*
Aspectos Físicos m $\pm$ DP	54,8 $\pm$ 43,6	55,5 $\pm$ 45,5	0,949
Aspectos Emocionais m $\pm$ DP	61,5 $\pm$ 44,9	46,7 $\pm$ 45,7	0,18
Vitalidade m $\pm$ DP	61,3 $\pm$ 29,4	55,8 $\pm$ 26,9	0,411
Saúde Mental m $\pm$ DP	79,2 $\pm$ 58,8	62,0 $\pm$ 21,0	0,070
Aspectos Sociais m $\pm$ DP	68,3 $\pm$ 33,9	60,5 $\pm$ 26,9	0,279
Dor m $\pm$ DP	68,6 $\pm$ 27,4	58,0 $\pm$ 29,5	0,133
Estado Geral de Saúde m $\pm$ DP	60,8 $\pm$ 25,5	55,4 $\pm$ 23,1	0,357

m=média; DP=desvio padrão; \*p<0,05 pelo Teste T independente, DP=desvio padrão, SF-36 = Short Form 36.

Na avaliação da qualidade de vida de acordo com o tratamento utilizado observa-se que na RCU todos os pacientes em uso de aminossalicilatos obtiveram escores de qualidade de vida acima de 50, porém sem diferença estatística entre os grupos. Nos usuários de corticoides, pontuação menor do que 50 foi descrita no domínio dor com p=0,049. Dados descritos na tabela 10.

Ainda para os pacientes com RCU, a qualidade de vida dos que estavam em uso de imunomoduladores alcançou valores acima de 50 em todos os domínios, com diferença estatística no estado geral de saúde (p=0,038). Já nos pacientes com imunobiológicos, escores menores que 50 foram obtidos em todos os domínios exceto no quesito saúde mental e aspectos sociais.

Nos pacientes com DC em tratamento com imunobiológico, todos os domínios de qualidade de vida do SF-36 obtiveram valores maiores que 50. O mesmo aconteceu para os pacientes em uso de imunossupressores e corticoides. Naqueles em uso de aminossalicilatos, escore de qualidade de vida foi menor que 50 no domínio aspectos emocionais.

**Tabela 10.** Avaliação dos escores do SF-36 dos pacientes com doença inflamatória intestinal de acordo com o tratamento utilizado em Centro de Referência em Salvador — BA (2018/2019).

Classes medicamentosas	Capacidade Funcional m(DP)	Aspectos Físicos m(DP)	Aspectos Emocionais m(DP)	Vitalidade m(DP)	Saúde Mental m(DP)	Aspectos Sociais m(DP)	Dor m(DP)	Estado Geral de Saúde m(DP)
			<b>Doença</b>	<b>de</b>	<b>Crohn</b>			
<b>Aminossalicilatos</b>								
Sim (n=10)	65,0 ±37,0	50,0 ±42,4	40,0 ±51,6	54,5 ±33,6	60,8 ±27,1	62,5 ±32,8	62,8 ±32,7	60,4 ±21,9
Não (n=66)	67,4 ±27,9	56,0 ±45,2	53,5 ±44,8	58,1 ±26,9	68,9 ±40,9	63,3 ±29,2	61,4 ±28,7	56,8 ±24,3
Valor de p*	0,807	0,692	0,386	0,698	0,544	0,940	0,891	0,661
<b>Corticoides</b>								
Sim (n=8)	84,3 ±19,5	71,8 ±45,1	70,8 ±45,2	66,2 ±27,4	71,0 ±18,2	79,6 ±24,0	65,5 ±20,4	70,6±22,6
Não (n=68)	65,0 ±29,3	53,3 ±44,5	49,5 ±45,5	56,6 ±27,7	67,5 ±41,2	61,2 ±29,6	61,1 ±29,9	55,7 ±23,7
Valor de p*	0,075	0,268	0,214	0,359	0,815	0,094	0,692	0,096
<b>Imunossuppressores</b>								
Sim (50)	66,6 ±29,1	56,5±44,8	58,6±43,9	59,8±26,4	71,6±44,8	65,0±28,3	62,8±28,3	61,0±23,3
Não (26)	68,0 ±29,1	52,8±44,9	38,4±46,8	53,6±30,1	61,4±24,9	59,6±31,8	59,3±31,8	50,0±23,8
Valor de p*	0,835	0,740	0,067	0,362	0,238	0,454	0,626	0,057
<b>Imunobiológicos</b>								
Sim (n=36)	67,2 ±29,5	59,7 ±43,6	50,9 ±46,1	54,7 ±26,9	69,0 ±52,8	61,1 ±31,0	60,9 ±29,2	52,1 ±23,6
Não (n=40)	67,0 ±28,9	51,2 ±45,6	52,5 ±45,8	60,3 ±28,4	66,9 ±21,8	65,0 ±28,3	62,5 ±29,2	61,9 ±23,5
Valor de p*	0,974	0,412	0,882	0,378	0,818	0,570	0,843	0,074
				<b>Retocolite</b>	<b>Ulcerativa</b>			
<b>Aminossalicilatos</b>								
Sim (n=137)	72,9 ±24,7	55,5 ±42,4	57,1 ±41,9	56,7 ±25,3	65,7 ±23,5	69,3 ±27,9	60,8 ±27,2	54,5 ±21,0
Não (n=13)	67,9 ±29,5	69,2 ±35,5	66,6 ±45,1	58,8 ±20,1	68,6 ±20,9	70,1 ±21,9	64,5 ±25,8	52,4 ±20,1
Valor de p*	0,472	0,260	0,440	0,769	0,676	0,915	0,638	0,729
<b>Corticoide</b>								
Sim (n=6)	64,1 ±21,3	58,3 ±34,1	50,0 ±45,9	50,0 ±16,4	70,0 ±4,1	70,8 ±18,8	39,8 ±23,4	51,8 ±27,3
Não (n=144)	72,6 ±25,2	56,9 ±42,3	58,3 ±42,1	57,1 ±25,2	65,8 ±23,7	69,3 ±27,7	62,0 ±26,8	54,4 ±20,6

Valor de p*	0,409	0,921	0,637	0,491	0,671	0,898	0,049*	0,761
<b>Imumodu- ladores</b>								
Sim (22)	74,7 ±25,0	71,5 ±35,6	66,6 ±43,6	63,8 ±18,8	69,2 ±21,9	78,4 ±20,8	67,1 ±28,8	62,9±20,2
Não (128)	72,1 ±25,2	54,1 ±42,5	56,5 ±41,9	55,7 ±25,6	65,4 ±23,5	67,8 ±28,1	60,1 ±26,7	52,9 ±20,7
Valor de p*	0,648	0,071	0,299	0,157	0,408	0,096	0,259	0,038*
<b>Imunobio- lógicos</b>								
Sim (n=2)	42,5 ±3,5	37,5 ±53,0	0	37,5 ±3,5	52,0 ±11,3	50,0 ±0	41,0 ±0	47,0 ±14,1
Não (n=148)	72,9 ±25,0	6,9 ±41,9	58,7 ±41,9	57,1 ±24,9	66,2 ±23,3	69,6 ±27,4	61,4 ±27,1	54,4 ±20,9
Valor de p*	0,089	0,517	0,05	0,269	0,392	0,314	0,290	0,616

m=média; DP=desvio padrão; \*p<0,05 por Teste T independente. \*\* Grupos: Aminossalicilatos: Mesalazina oral, supositório e sulfassalazina /Corticoide – Prednisona / Imunomodulares: Azatioprina, metotrexate e tacrolimus/ Imunobiológicos: Inflixmabe e Adalimumabe.

## 7. DISCUSSÃO

As doenças inflamatórias intestinais afetam a qualidade de vida dos pacientes, sendo a sua avaliação uma medida importante nos desfechos terapêuticos, embora seja um dado subjetivo e relacionado com as limitações impostas pela própria doença. (ALMEIDA; LISBOA; MOURA, 2019; TURNER et al., 2021) Recentemente, em 2021, o STRIDE II reconheceu a importância da qualidade de vida como meta no tratamento das DII, além dos objetivos já consolidados como remissão clínica e endoscópica. Desse modo, o bem-estar do paciente deve ser avaliado precocemente e com frequência, ao longo do curso da doença. (TURNER et al., 2021). Atualmente, a eficácia terapêutica na DII deve buscar a normalização da qualidade de vida e ausência de incapacidade no longo prazo.

Diversos estudos têm demonstrado interesse no tema, reconhecendo que informações sobre a qualidade de vida podem ser utilizados como indicadores para avaliar a eficácia, eficiência e o impacto dos tratamentos propostos. (RUBIN et al., 2021) Portanto, avaliação da qualidade de vida assume extrema relevância no cenário atual de tratamento e acompanhamento de pacientes com DII.

No presente estudo, para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o questionário SF-36. Observou-se boa qualidade de vida com escores acima de 50, numa escala de 0 a 100, em todos os domínios do SF-36, sem diferença estatisticamente significante entre os tipos de DII; dados semelhantes aos obtidos por outros estudos. (CALIXTO et al., 2018; COHEN et al., 2010; PONTES, 2004). Estudo brasileiro de Cohen e colaboradores (2010), utilizando o questionário IBDQ também não observou diferenças na qualidade de vida dos pacientes. No estudo observacional e prospectivo de Litta et al. (2019), no entanto, menor qualidade de vida foi observada em pacientes com RCU, e naqueles com incontinência fecal houve significância estatística.

Nos pacientes com RCU, no presente estudo, menor qualidade de vida foi observada nos domínios estado geral de saúde e aspectos físicos; enquanto nos pacientes com DC, aspectos emocionais e também aspectos físicos receberam as menores pontuações. Estudos de Calixto et al. (2018), De Souza et al. (2011) e Ficagna et al. (2020) também encontraram nos domínios limitações físicas e emocionais os menores escores de qualidade de vida. Esses achados podem ser justificados pelas possíveis alterações psicoemocionais desses pacientes e pelo impacto psicológico diante da cronicidade e, muitas vezes, do desconhecimento da doença. (DE SOUZA et al., 2011; FICAGNA et al., 2020; COHEN et al., 2010) Lundquist et al. (2021) e Rasmussen et al. (2020) observaram que dentre os sintomas físicos relatados, frequência intestinal, urgência e sangramento retal foram os fatores que mais afetaram significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, os pacientes também relataram uma importante carga emocional, e que esta é pouco abordada durante as consultas de acompanhamento médico. (LUNDQUIST et al., 2021)

Em relação aos aspectos com maiores pontuações totais no SF-36, pode-se destacar o domínio capacidade funcional, que recebeu escore de 70,7  $\square$  26,6, dado semelhante ao encontrado por outros estudos (DE SOUZA et al., 2011; FICAGNA et al., 2020). Este achado é analisado como um fator que pode estar influenciando positivamente e diretamente o bem-estar e as limitações diárias desses pacientes. (FICAGNA et al., 2020)

Todos os pacientes selecionados para o presente estudo estavam em tratamento medicamentoso para a DII. O uso de imunossupressores e imunobiológicos, na dose não otimizada, predominavam em pacientes com DC, e os compostos 5-ASA, na dose terapêutica preconizada, em pacientes com RCU; padrão de tratamento semelhante ao encontrado por Parra e colaboradores (2019) no estudo multicêntrico RISE BR no qual pacientes de quatorze hospitais de referência para DII, distribuídos pelas regiões geográficas brasileiras, foram avaliados.

Uma tendência de manutenção do tratamento convencional foi observada nos pacientes do presente estudo, como o uso de

aminossalicilatos em alguns pacientes com doença de Crohn. Levantamento recente mostrou que crenças pessoais de possível eficácia em DC leve, o baixo custo da medicação e o bom perfil de segurança, além de preferências do paciente para evitar a imunossupressão agressiva, são as principais justificativas para o tratamento com 5-ASA nos pacientes com DC. (RUBIN et al., 2021) No entanto, estudo na Arábia Saudita concluiu que a terapia à base de imunobiológico, apesar do custo elevado, é mais eficaz na melhoria da qualidade de vida relacionada à saúde em 99,45% das vezes. (ALRUTHIA et al., 2020)

No presente estudo, todos os pacientes com RCU submetidos a aminossalicilatos apresentaram boa qualidade de vida com escores acima de 50 nos domínios do SF-36. Estudos anteriores confirmam esses resultados. Robinson et al. (1994) em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico observou melhora na qualidade de vida com 2 e 4g diários de mesalazina oral versus placebo. No estudo de Yarlal et al. (2017), os pacientes que usaram mesalazina pontuaram significativamente melhor em todos os aspectos medidos da qualidade de vida, quando em remissão parcial ou completa. No entanto, eles acreditam que esses efeitos não são específicos desse medicamento em particular ou de qualquer outro regime; mas sim é mediado pelo status de remissão. Futuros estudos de tratamento da RCU, usando desenhos controlados randomizados, devem testar essas hipóteses, pois a natureza subjetiva intrínseca da qualidade de vida justifica o fato de não ser equivalente à atividade da doença.

Os pacientes com RCU submetidos a imunomoduladores também apresentaram boa qualidade de vida e foi observado p estatisticamente significativo no domínio estado geral de saúde. Essa percepção da doença pode ter forte impacto, tanto no enfrentamento, quanto na adesão ao tratamento; portanto, é essencial considerar. Outras evidências sobre o efeito dos imunomoduladores na RCU ainda são controversas. A coorte norueguesa não encontrou diferença entre usuários e não usuários de azatioprina em termos de qualidade de vida (Bernklev, 2005). No estudo

britânico e saudita, no entanto, a droga também foi associada à melhora da qualidade de vida. (GHOSH, 2007; ALRUTHIA, 2020).

Nos pacientes com RCU usuários de corticoides, no presente estudo, foi observado qualidade de vida ruim no domínio dor. Os corticosteroides já foram apontados como o tratamento de maior impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, com piora após sete anos de doença. (HOIVIK et al., 2012) Revisão sistemática em 2014 também encontrou essa associação negativa em outros quatro estudos. (HAVE et al., 2014) Como eles são frequentemente associados a efeitos colaterais específicos e são indicados para momentos de recaídas da doença, espera-se que seu uso esteja associado a baixos escores de qualidade de vida.

A interpretação dos resultados de qualidade de vida em pacientes com RCU em terapia biológica está comprometida pelo pequeno número da amostra, o que pode ser justificado pela dificuldade de acesso pelo SUS na época da coleta dos dados. Os efeitos do adalimumabe sobre desfechos clínicos e qualidade de vida relacionada à saúde nos pacientes com RCU já foram investigados no estudo InspirADA. Esse medicamento foi associado a uma melhora estatisticamente significativa no questionário IBDQ simplificado, desde a segunda semana de uso até a semana 26. (TRAVIS, 2017) Já o infliximabe foi avaliado por Feagan e colaboradores (2017) que, com dados agrupados dos estudos ACT-1 e 2, observou uma melhora significativa nos domínios dos componentes mentais do SF-36, a partir da oitava semana até a semana 54, quando comparados ao placebo.

Em relação aos pacientes com DC em uso de imunomoduladores e imunobiológico, no presente estudo, foi observado boa qualidade de vida com escore  $\geq 50$  em todos domínios do SF-36, sem diferença estatística entre os grupos. Estudo brasileiro, apenas com pacientes com DC, também obteve boa pontuação total no questionário IBDQ, nos usuários de azatioprina, IFX e adalimumabe; com valores maiores de qualidade de vida naqueles com adalimumabe em comparação ao IFX. (DE ALMEIDA; LISBOA; MOURA, 2019)

O impacto dos anti-TNF na qualidade de vida de pacientes com DC é apoiado por algumas evidências fortes. Casellas et al. (2012) demonstraram que a maioria dos pacientes com resposta sustentada ao adalimumabe ou IFX normaliza sua percepção de saúde. No entanto, um grupo de pacientes não restaurou sua qualidade de vida ao normal. Além disso, recentemente, um estudo de coorte prospectivo multicêntrico observou que a qualidade de vida relacionada à saúde geral melhorou significativamente dois meses após o início do anti-TNF e depois estagnou; o anti-TNF subcutâneo melhorou apenas a função emocional e os sintomas intestinais. (Monmousseau et al., 2022) No estudo ACCENT I, os pesquisadores observaram, na semana 54, melhoria nos escores do IBDQ e do SF-36 nos grupos com IFX. (HANAUER et al., 2002) Em outro estudo, o IFX reduziu significativamente as taxas de internação, melhorou a produtividade no trabalho e a qualidade de vida ao longo de 24 meses. (TEICH et al, 2021) Já no estudo CHARM, mais de 50% dos pacientes em uso de adalimumabe atingiram IBDQ  $\geq$  170 em 3 anos. (COLOMBEL et al, 2007) Assim, as características do paciente, da doença e do tratamento têm impactos diferenciados no escore geral e em cada dimensão da qualidade de vida.

Alguns estudos, no entanto, não observaram a influência do tratamento medicamentoso. Estudo prospectivo russo, após um ano de tratamento, percebeu que a qualidade de vida foi reduzida em todas as escalas do SF-36, com efeitos adversos nas esferas psicoemocional e social. Houve apenas uma tendência de melhora do desempenho em pacientes com terapia biológica em comparação à convencional. (KNIAZEV et al, 2011) Isso pode ser atribuído ao fato de que alguns pacientes com diagnóstico de DII, mesmo quando tratados adequadamente podem perceber sua saúde como pior e que a DII impacta física e emocionalmente sua vida.

O resultado da avaliação do impacto do comportamento da doença de Crohn na qualidade de vida dos pacientes do presente estudo mostrou baixa qualidade de vida, no aspecto emocional, naqueles com doença estenosante e/ou penetrante. Além disso, surpreendentemente, observou-se que as pontuações nos domínios do SF-36 foram maiores nos pacientes com DC

perianal, exceto para os aspectos físicos, porém sem significância estatística. Os achados podem ser justificados, talvez, pelo número pequeno da amostra. Outros autores já demonstraram que a presença de fístula perianal ativa é fator determinante de baixa qualidade de vida nesses pacientes. (LONGWORTH et al., 2019; VOLLEBREGT et al., 2019) Em Mahadev e colaboradores (2011), os sintomas físicos também foram considerados os mais importantes e desfavoráveis na avaliação.

Quanto à análise dos aspectos sociodemográficos, o presente estudo, revelou elevado número de desempregados, predomínio de renda familiar baixa, além de maior frequência de pacientes que se autodeclaravam pardos. Estudo brasileiro RISE BR mostrou que estar desempregado, ter menor escolaridade e menor renda estavam associados à uma menor qualidade de vida, com  $p$  estatisticamente significativa. (PARRA et al., 2019) Maioria de cor parda também foi observada em outros estudos; no entanto, há um debate se as diferenças étnicas e raciais podem estar mais relacionadas ao estilo de vida e influências ambientais do que relacionadas com a doença em si. (DE SOUZA, 2011; DE ALMEIDA; LISBOA; MOURA, 2019)

Sabe-se que as DII têm característica bimodal, com incidência em adultos jovens e, posteriormente, em maiores de 60 anos, e no Brasil, tem predileção pelo sexo feminino. (SELVARATNAM et al., 2019; QUARESMA et al., 2022) No presente estudo, a média de idade dos pacientes foi de  $47 \pm 14$  anos para RCU e  $41 \pm 13$  anos para DC, compatível com o esperado. Fatores como idade e gênero, observando-se maior frequência de mulheres no estudo, foi semelhante aos resultados de outros estudos. (DE SOUZA et al. 2011; DE ALMEIDA; LISBOA; MOURA, 2019). Não houve diferença estatisticamente significativa na qualidade de vida entre homens e mulheres com RCU. No entanto, foi identificado menores escores de qualidade de vida em todos os domínios do SF-36 nas mulheres, com exceção no aspecto geral de saúde. Baixa qualidade de vida foi vista na mulher com DC no domínio aspectos emocionais; dado também encontrado por Almeida e colaboradores (2019). Propõe-se que talvez as mulheres descrevam com

mais intensidade as suas emoções negativas e tenham maiores preocupações com a doença e o seu impacto.

Como as taxas de prevalência das DII vêm aumentando, significativamente, nos últimos anos no nosso país, salienta-se a importância de pesquisas neste tema. Atualmente, cerca de 0,1% dos brasileiros vivem com DII, o que também contribui para o ônus no sistema público de saúde. (QUARESMA, 2022). Houve uma notável redução no número de internações por DII no Brasil ao longo de 20 anos. De janeiro de 2008 a junho de 2018, internações no Brasil por DII representaram 0,037% das internações por todas as causas. E este número foi maior nas mulheres, brancas e naquelas com menos de 30 anos. (GUEDES et al, 2022)

Diferenças na dieta e colonização por diferentes imigrantes, principalmente os europeus, podem ser fatores que contribuem para o maior número de casos nas regiões sul e sudeste, áreas urbanizadas e mais desenvolvidas. Além disso, nos estados do norte e nordeste há mais áreas rurais onde o acesso a cuidados de saúde e pesquisas médicas podem ser mais difíceis. (QUARESMA et al., 2022) Estudo de Guedes et al. (2022) observou que o Sudeste teve 44,29% de internações, embora a região Nordeste tenha apresentado a maior taxa de mortalidade intra-hospitalar.

O presente estudo foi realizado em um único centro e a atividade da doença inflamatória não foi investigada. No entanto, outros estudos comprovam que atividade de doença não é o único determinante da qualidade de vida nos pacientes com DII, e outras características, como as descritas neste estudo podem desempenhar um papel fundamental na forma como os pacientes percebem a sua doença. Além disso, a definição de remissão clínica de acordo com índices padronizados de atividade clínica não se correlaciona perfeitamente com a percepção dos pacientes, por este último ser um dado subjetivo. (CASELLAS et al, 2012)

Outra limitação deste estudo foi o fato de que, apesar da variedade de medicamentos imunobiológicos atuais, os únicos disponíveis pelo SUS na época da coleta de dados eram os antagonistas do TNF-alfa: infliximabe e o adalimumabe. Recentemente, portaria nº 49 de 22 de outubro de 2019 recomendou a incorporação do vedolizumabe e do tofacitinibe; e a retirada do adalimumabe do PCDT para RCU moderada/grave. (CONITEC, 2019). Não fez parte do objetivo do estudo atual a avaliação da presença de efeito

colateral do tratamento, mas este pode ser avaliado em outra oportunidade. Considerando-se a tolerância descrita, até o momento, desses tratamentos, não é plausível pensar que a qualidade de vida estaria determinada apenas por este fator.

Por outro lado, o presente estudo assume relevância, uma vez que, avaliação da qualidade de vida em pacientes com DII habitualmente faz parte de ensaios clínicos, sendo escassa a realização de estudos avaliando pacientes submetidos a diferentes tratamentos como foi a metodologia aplicada no estudo atual.

O estudo de qualidade de vida em pacientes submetidos a diferentes tratamentos reveste-se de importância, especialmente, considerando-se os objetivos do tratamento a curto, médio e longo prazo.

## 8. CONCLUSÕES

Avaliação da qualidade de vida é um excelente instrumento de avaliação clínica e um método válido para determinar o impacto do tratamento proposto na melhora dos sintomas da doença, nos aspectos sociais e emocionais dos pacientes com DII.

Foi observado boa qualidade de vida dos pacientes com DII em todos os domínios do questionário SF-36, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois tipos de doença. Fatores como gênero, comportamento da doença e tipo de tratamento medicamentoso podem influenciar nos escores de qualidade de vida do SF-36, e isso reforça a importância de novos estudos, com amostras maiores, que permitam uma delimitação mais precisa do impacto dessas variáveis.

Mulheres com DC e pacientes com doença estenosante e/ou penetrante pontuaram uma baixa qualidade de vida no domínio aspectos emocionais. No entanto, surpreendentemente, pacientes com doença perianal na DC não julgaram sua qualidade de vida como ruim.

Todos pacientes com RCU em tratamento convencional tinham boa qualidade de vida; enquanto os pacientes em corticoterapia tinham baixa qualidade de vida no critério dor. Ao contrário, os pacientes com DC, em uso de corticoides, imunossuppressores ou agentes biológicos alcançaram uma boa qualidade de vida em todos os domínios.

## REFERÊNCIAS

1. AHLUWALIA, B. et al. **Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies.** *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 53, p. 379-389, 2018.
2. ALRUTHIA, Y. et al. **The cost-effectiveness of biologic versus non-biologic treatments and the health-related quality of life among a sample of patients with inflammatory bowel disease in a tertiary care center in Saudi Arabia.** *Journal of Medical Economics, Journal of Medical Economics, Medical Economics*, v. 23, p. 1102-1110, 2020.
3. ALRUTHIA, Y. et al. **The impact of azathioprine on inflammatory bowel disease patients' overall health-related quality of life: A single-centre retrospective cohort study.** *J. Crohns Colitis*, v.14 (Suppl. S1), p.400-401, 2020.
4. ALRUBAIY, L. et al. **Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease.** *J Crohns Colitis*, 2015.
5. ANDRADE, A. C. et al. **Perfil da Doença de Crohn Fistulizante em atividade em dois Serviços Universitários em Salvador - Bahia.** *Rev Bras Coloproct*, v. 25, p. 241-248. 2005.
6. BERNKLEY, T. et al. **Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms.** *Inflamm Bowel Dis*, v.11, p. 909-18, 2005.
7. BILLIET, T. et al. **Targeting TNF- $\alpha$  for the treatment of inflammatory bowel disease.** *Expert Opin Biol Ther*, v. 14, p.75-101, 2013.
8. BRUSCOLI, S. et al. **Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: Mechanisms and Clinical Practice.** *Frontiers in Immunology*, v.12, 2021.
9. CALVIÑO-SUÁREZ, C. et al. **Role of quality of life as endpoint for inflammatory bowel disease treatment.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, 2021
10. CALIXTO, R. P.; FLORES, C.; FRANCESCONI, C. F. **Inflammatory bowel disease: Impact on scores of quality of life, depression and anxiety in patients attending a tertiary care center in Brazil.** *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 55, p. 202-207, 2018.
11. CAMBUI, Y. R.; NATALIL, M.R. **Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura.** *Rev. Fac. Ciênc. Med, Sorocaba*, v. 17, n.3, p.116-119, 2015.
12. CASELLAS et al. **Restoration of quality of life of patients with inflammatory bowel disease after one year with anti-TNF $\alpha$  treatment.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 6, p. 881-886, 2012.
13. CICONELLI, R. M. **Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36).** Tese de doutorado – Escola Paulista de Medicina de São Paulo da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo; 1997.
14. COHEN D. et. al. **Assessment of quality of life of patients with inflammatory bowel disease residing in Southern Brazil.** *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 47, p. 285-289, 2010.
15. COHEN, A.N; RUBIN D.T. **New Targets in Inflammatory Bowel Disease Therapy.** *Curr Opin Gastroenterol*, v. 37, p.57-363, 2021.

16. COLOMBEL, J. F. et al. **Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC.** *Gut*, v.66, p. 2063-2068, 2017.
17. 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 & Colitis*, v.14, p. 254-266, 2020.
18. COLOMBEL, J. F, et al. **Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial.** *Gastroenterology*, v.132, p.52-65, 2007.
19. DEEKS, E. D. **Certolizumab Pegol: Uma Revisão em Doenças Inflamatórias Autoimunes.** *BioDrugs*, v. 30, p. 607-617, 2016.
20. DE ALMEIDA, R. S.; LISBOA, A. C.; MOURA, A. R. **Quality of life of patients with inflammatory bowel disease using immunobiological therapy.** *J coloproctol*, Rio de Janeiro, v. 39, p.107-114, 2019.
21. DE SOUZA, M. M et al. **Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal.** *Acta Paul Enferm*, v. 24, p. 479-84, 2011.
22. ELLUL, P. **Perception of reproductive health in women with inflammatory bowel disease.** *JCC*, v. 10, p. 886-891, 2016.
23. ELIKJAER, M. et al. **IBD patients need in health quality of care ECCO consensus.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v.2, p.181-188, 2008.
24. FEAGAN B. G., et al. for the GEMINI 1 Study Group. **Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.** *N Engl J Med*, v. 369, p. 699-710, 2013.
25. FEAGAN, B.G. et al. **The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients.** *Am J Gastroenterol*, p. 794-802, 2017.
26. FICAGNA, G. B. et al. **Quality of life of patients from a multidisciplinary clinic of inflammatory bowel disease.** *Arquivos de Gastroenterologia*, v.57, p.8-12, 2020.
27. FOURIE, S. , JACKSON, D., AVEYARD, H. **Living with Inflammatory Bowel Disease: A review of qualitative research studies.** *Epub*, 2018.
28. FREEMAN, H. J. **Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease.** *WJG*, v.20, p.31-36, 2014.
29. FROES, R. S. B et al. **The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil.** *Eur J Health Econ*, v. 19, p.463-470, 2018.
30. GENNEP, S. V et al. **Impaired Quality of Working Life in Inflammatory Bowel Disease Patients.** *Health and Quality of Life Outcomes*, v. 66, p. 2916 - 2924, 2021.
31. GUEDES, A. L. V. et al., **Hospitalizations and in-hospital mortality for inflammatory bowel disease in Brazil.** *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, v.13, p.1-10, 2022.
32. GOMOLLÓN, F et al. **3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 11, n. 1, p.3-25, 2017.
33. GOSH, S.; MITCHELL, R. **Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 1, p.10-20, 2007.
34. KASPAREK, M.S. et al. **Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion.** *Dis Colon Rectum*, v. 50, p. 2067-74, 2007.

35. HAN, S. W. et al. **Predictors of quality of life in ulcerative colitis: the importance of symptoms and illness representations.** *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 11, p. 24-34, 2005.
36. HANAUER S., et.al. **Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial.** *Lancet*, v. 359, p.1541-1549, 2002.
37. HARBORD, M., et al. **Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 3, p. 769-784, 2017.
38. HAVE, M. V. D. et al. **Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 8, p. 93-106, 2014.
39. HOIVIK, M.L.; et al. **Health-Related Quality of Life in Patients with Ulcerative Colitis After a 10-year Disease Course: Results from the IBSEN Study.** *Inflamm. Bowel. Dis.*, v. 18, p. 1540-1549, 2012.
40. HOLDAM A. S. K et al.; **Biological therapy increases the health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in a clinical setting.** *Scand J Gastroenterol*, v. 51, p. 706-711, 2016.
41. HOLKO, P.; KAWELEK, P.; MOSSAKOWKA, M. **Quality of life related to oral, subcutaneous, and intravenous biologic treatment of inflammatory bowel disease: a time trade-off study.** *Eur J Gastroenterol Hepatol*, v.30, p. 174-180, 2018.
42. HUPPERTZ-HAUSS, G. et al. **Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease 20 years after diagnosis: results from the IBSEN study.** *Inflamm Bowel Dis*, v. 22, p. 1679 – 87, 2016.
43. KNIJAZEV, O. V. et al. **Quality of life in inflammatory bowel disease patients.** *Eksp Klin Gastroenterol*, v. 9, p. 18-25, 2011.
44. KNOWLES, S. R. et. **Quality of life in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analyses—Part I.** *Inflamm Bowel Dis*, v. 24, p. 742-751, 2018.
45. LARUSSA, T. et al. **The reality of patient-reported outcomes of health-related quality of life in an Italian cohort of patients with inflammatory bowel disease: Results from a cross-sectional study.** *Journal of Clinical Medicine*, v.9, p. 1-14, 2020.
46. LE BERRE, C. et al. **Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD.** *Gastroenterology*, v.160, p. 1452-1460, 2021.
47. LEITE, S. et al, **Azathioprine em doença inflamatória intestinal.** *Porto Acta Med*, v. 22, p.33-40, 2009.
48. LITTA, F. et al. **Anorectal function and quality of life in IBD patients with a perianal complaint.** *Journal of Investigative Surgery*, v.34, p. 547 - 553, 2019.
49. LONGWORTH, L. et al. **Elicitation of health-related utility in perianal fistula in Crohn's Disease.** *Patient*, v.12, p. 339-348, 2019.
50. LUNDQUIST, L. R., et al. **Predictors of health-related quality of life in patients with Crohn's disease receiving biological therapy.** *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 56, p 1434-1441, 2021.
51. MAHADEV, S. et al. **Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important?** *Dis Colon Rectum*, v. 54, p.579-85, 2011.
52. MAK, W. Y. et al. **The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west.** *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 35, p. 380 - 389, 2020.

53. MARABET, S. et al. **Quality of life in inflammatory bowel disease in Tunisian patients.** *Tunis Med*, v. 95, p. 229-235, 2017.
54. MARINELLI, C. et al. **Factors influencing disability and quality of Life during treatment: A Cross-Sectional Study on IBD Patients.** *Gastroenterology research and practice*, Italy, 2019.
55. MILLS, S.C. **Crohn's disease.** *BMJ Clin Evid*. 2011.
56. MONMOUSSEAU, F. et al. **Predictors of each quality of life dimension in Crohn's disease patients initiating an anti-TNF treatment: differentiated effects of patient-, disease-, and treatment-related characteristics.** *Scand J Gastroenterol*, v. 57, p. 566-573, 2022.
57. NA, S. Y.; MOON, W. **Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease.** *Gut and Liver*, v. 13, p. 604-616, 2019.
58. NAZARIAN, A. et al, **Factors Associated with Poor Quality of Life in a Canadian Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-sectional Study.** *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, v. 4(2), p. 91, 2021.
59. NOBREGA, et al. **The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients.** *Arq. Gastroenterol*, v. 55, 2018.
60. PARIENTE, B et al. **Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score.** *Inflam Bowel Dis*. v.17, p. 14515-1422, 2011.
61. PARRA, R. S. et al. **Infliximab Trough Levels and Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Maintenance Therapy.** *Gastroenterology Research and Practice*, 2018.
62. PARRA, R. S. et al. **Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil.** *World J Gastroenterol*, v. 25, p. 5862 - 5882, 2019.
63. PINHO, M. A. **Biologia molecular das doenças inflamatórias intestinais.** *Rev bras. coloproctol*, v. 28, p. 119-123, 2008.
64. PONTES, et al. **Quality of life in patients with inflammatory bowel diseases: translation to Portuguese language and validation of the "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (IBDQ)].** *Arq Gastroenterol*, v. 41, 2004.
65. PROBERT, C. S. et al. **Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: Rapid symptom resolution and improvements in quality of life.** *J. Crohns Colitis*, v. 8, p. 200-207, 2014.
66. QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G., KOTZE, P. G. **The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil.** *Curr Opin Gastroenterol*, v. 35, p. 259 - 264, 2019.
67. 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, 2022.
68. RASMUSSEN, B. et al. **Predictors of health-related quality of life in patients with moderate to severely active ulcerative colitis receiving biological therapy.** *Scand. J. Gastroenterol*, v. 55, p. 656-663, 2020.
69. SEQUEIROS, R. et al. **Statistical comparison of predictors of quality of life in inflammatory bowel disease.** *J. Crohns Colitis*, v. 11 (Suppl. S1), 2017.
70. ROBBINS, S. L. et al. **Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
71. ROBINSON, M. et al. **Mesalamine capsules enhance the quality of life for patients with ulcerative colitis.** *Aliment. Pharmacol. Ther*, v. 8, p. 27-34, 1994.

72. RUBIN, D. T. et al. **International perspectives on management of inflammatory bowel disease: Opinion differences and similarities between patients and physicians from the IBD GAPPS survey.** *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 27, p. 1942 - 1953, 2021.
73. RUTGEERTS, et al. **Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis.** *N Engl J Med*, v. 353, p.2462-2476, 2005.
74. SOLOMON, D. et al., **The impact of MMX mesalazine on disease-specific health-related quality of life in ulcerative colitis patients.** *Aliment Pharmacol Ther*, v.35, p. 1386-1396, 2012.
75. SATSANGI, J. **The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications.** *Gut*, v. 55, n. 6, p.749 - 753, 2006.
76. SEGAL, J.P; LEBLANC, J.F; HART, A.L. **Ulcerative colitis: an update.** *Clin Med*, v.21p.135-139, 2021.
77. SKEVINGTON, S. M. et al. WHOQOL Group. **The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group.** *Qual Life Res*, v.13, p. 299-310, 2004
78. SELVARATNAM, S. et al. **Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review.** *World J Gastroenterol*, v.25, p. 6866 - 6875, 2019.
79. SILVA, N. N. et al. **Manifestações do trato gastrointestinal superior em pacientes com doença inflamatória intestinal atendidos em serviço de referência em Salvador - BA** *Gastroenterol. Endosc. Dig*, v.36, p. 39 – 44, 2017.
80. SOUSA, P. et al. **Thiopurines' Metabolites and Drug Toxicity: A Meta-Analysis.** *J Clin Med*, v.9, 2020.
81. SUTHERLAND, Lloyd R. **Sulfasalazine Revisited.** *Annals of Internal Medicine*, v. 118, n. 7, p. 540-549,1993.
82. TAKEDA Pharmaceuticals America Inc. **Entyvio (vedolizumab for intravenous infusion).** *US prescribing information*, 2014.
83. TEICH, N. et al. **Effect of Originator Infliximab Treatment on Disease-Related Hospitalizations, Work Productivity and Activity Impairment, and Health Resource Utilization in Patients with Crohn's Disease in a Real-Life Setting: Results of a Prospective Multicenter Study in Germany.** *Inflamm Intest Dis*, v. 6, p. 48-60, 2021.
84. TRAVIS, S. et al. **Effect of Adalimumab on Clinical Outcomes and Health-related quality of life among patients with Ulcerative Colitis in a Clinical Practice Setting: Results from InspiraDA.** *Journal of Crohn's & Colitis*, v.11, p. 1317-1325, 2017.
85. TORRES, J. et al. **Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment.** *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 11, p.4 - 22, 2020.
86. TURNER, D. et al. **STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD.** *Gastroenterology*, v.160, p. 1570 - 1583, 2021.
87. UENO, F. et al. **Impact of inflammatory bowel disease on Japanese patients' quality of life: results of a patient questionnaire survey.** *Journal of Gastroenterology*, v. 52, p. 555 - 567, 2017.
88. UNGARO, R. **Ulcerative colitis.** *Lancet*, v. 389, p. 1756-1770, 2017.

89. VOLLEBREGT, P. F. et al. **Impacts of perianal disease and faecal incontinence on quality of life and employment in 1092 patients with inflammatory bowel disease.** *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, v. 47, p. 1253-1260, 2018.
90. VOGELAAR, L., SPIJKER, A. V., WOUDE, C. J. **The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease.** *Clinical and Experimental Gastroenterology*, v.2, p.101-109, 2009.
91. WALTER, E. et al. **Health-related quality of life, work productivity and costs related to patients with inflammatory bowel disease in Austria,** *Journal of Medical Economics*, v. 23, p.1061-1071, 2020.
92. WELDRING, T., SMITH, S. M. S. **Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs).** *Health Services Insights*, v.6, p. 61, 2013.
93. YAN, X. et al. **Assessment of patient-centered outcomes (PROs) in inflammatory bowel disease (IBD): A multicenter survey preceding a cross-disciplinary (functional) consensus.** *Health and Quality of Life Outcomes*, v.18, p. 241, 2020.
94. YARLA, A. et al. **Health-Related Quality of Life and Work-Related Outcomes for Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis and Remission Status Following Short-Term and Long-Term Treatment With Multimatrix Mesalamine: A Prospective, Open-Label Study.** *Inflamm Bowel Dis*, v.18, p. 450-463, 2018.

## Anexos e Apêndices

### –QUESTIONÁRIO DE ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS –

Iniciais do paciente:	
Número no projeto:	
Data de nascimento /idade:	
Naturalidade:	
Endereço:	

Procedência:

(1) Zona rural	(2) Zona urbana	(9) ND - Não declarado
----------------	-----------------	------------------------

Gênero:

(1) Masculino	(2) Feminino	(9) ND
---------------	--------------	--------

Etnia/cor (autodeclaração):

(1) Negro	(2) Branco	(3) Pardo	(4) Amarelo	(5) Indígena	(9) ND
-----------	------------	-----------	-------------	--------------	--------

Estado civil:

(1) Solteiro	(2) Casado	(3) Divorciado	(4) Viúvo	(5) União Estável	(9)ND
--------------	------------	----------------	-----------	-------------------	-------

Filhos:

(1) Um	(2) Dois	(3) Três ou mais	(4) Nenhum	(9) ND
--------	----------	------------------	------------	--------

Religião:

(1) Católica	(2) Evangélica	(3) Espírita	(4) Outra:.....	(9) ND
--------------	----------------	--------------	-----------------	--------

Escolaridade:

(1) Não alfabetiza	(2) Alfabeti zado	(3) Fundam ental	(4) Fund. incomplet	(5) Ensin o médio	(6) Ensi no	(7) Superio r incompl	(8) Superio r complet	(9) ) N
--------------------------	-------------------------	------------------------	---------------------------	----------------------------	-------------------	--------------------------------	--------------------------------	---------------

do		completo	o	comp.	méd io inco mp.	eto	o	D
----	--	----------	---	-------	--------------------------	-----	---	---

Renda familiar (salário mínimo ≈ R\$937,00):

(1) Até 1	(2) Mais de 1 a 2	(3) Mais de 2 a 3	(4) Mais de 3 a 5	(5) Mais de 5 a 10	(6) Mais de 10 a 20	(7) Mais de 20	(8) Sem renda	(9) ND
--------------	----------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	---------------------------	----------------------	------------------	-----------

Ocupação:

(1) Celetist a	(2) Autôno mo	(3) Aposentado/pensio nista	(4) Estudan te	(5) Funcioná rio Público	(6) Dona de casa	(7) Desempreg ado
----------------------	---------------------	-----------------------------------	----------------------	-----------------------------------	---------------------------	-------------------------

Tabagismo:

(1) Não	(2) Atual	(3) Progresso	(4) Eventual	(5) Outra: .....	(9) ND
Número de cigarro/dia: .....		Carga tabágica: ..... ...		Parou há: .....	

*Carga tabágica: cigarros dia/ 20 x anos. Ex: 30/20 x 15 = 22,5 anos-maço*

Tipo de DII:

(1) Doença de Crohn	(2) Retocolite Ulcerativa	(3) Colite não classificada
---------------------	---------------------------	-----------------------------

Tempo de doença (meses):

(quando começou a sentir os primeiros sintomas)

### MONTREAL

apenas para DC				apenas para RCU			
Localização				Localização			
(1) Íleo	(2) Cólon	(3) Íleo-cólon	(9) NSA	(1) Proctite	(2) Colite	(3) Colite	(9) NSA

				esquerda	extensa		
<b>Comportamento</b>				<p><i>Proctite: Acometimento limitado ao reto (extensão da inflamação até a porção distal da junção retossigmóide)</i></p> <p><i>Colite esquerda: O acometimento da inflamação se estende até a flexura esplênica.</i></p> <p><i>Colite extensa: O acometimento se estende além da flexura esplênica.</i></p>			
(1) Não estenosante e não penetrante	(2) Estenosante	(3) Penetrante	(9) NSA				
<b>Acometimento de TGI superior</b>							
(1) Sim	(2) Não	(9) NS A					
<b>18. Doença Perianal</b>							
(1) Sim	(2) Não	(9) NS A					

Data do diagnóstico:

Idade ao diagnóstico:

(1) < 16 anos	(2) 17 a 40 anos	(3) >40anos
---------------	------------------	-------------

### COMORBIDADES

Possui diagnóstico de:

	Sim	Não	Não sei	NDA	Medicamento (dose/dia e uso)
<b>a)</b> diabetes <i>mellitus</i> tipo II	1	2	3	9	
<b>b)</b> hipertensão arterial sistêmica	1	2	3	9	
<b>c)</b> hipercolesterolemia	1	2	3	9	
<b>d)</b> obesidade	1	2	3	9	
<b>e)</b> elevação de amino-transferases	1	2	3	9	

<b>f)</b> esteatose hepática	1	2	3	9	
<b>g)</b> infecção pelo hbv ( <i>hepatite B</i> )	1	2	3	9	
<b>h)</b> infecção pelo hcv ( <i>hepatite C</i> )	1	2	3	9	
<b>i)</b> DRGE	1	2	3	9	
<b>j)</b> infecção pelo <i>h. pilory</i>	1	2	3	9	
<b>k)</b> doença celíaca	1	2	3	9	
<b>l)</b> asma	1	2	3	9	
<b>m)</b> trombose venosa profunda	1	2	3	9	
<b>n)</b> acidente vascular encefálico	1	2	3	9	
<b>o)</b> infarto agudo do miocárdio	1	2	3	9	
<b>p)</b> aterosclerose	1	2	3	9	
<b>q)</b> transtorno afetivo bipolar	1	2	3	9	
<b>r)</b> transtorno de ansiedade	1	2	3	9	
<b>s)</b> depressão	1	2	3	9	
<b>t)</b> outra:					

#### MEDICAMENTO EM USO ATUAL

Em uso de:	Sim	Não	NDA	dose/dia e uso
<b>a)</b> sulfassalazina	1	2	9	
<b>b)</b> mesalazina oral	1	2	9	
<b>c)</b> mesalazina supositório	1	2	9	
<b>d)</b> prednisona	1	2	9	
<b>e)</b> budesonida	1	2	9	
<b>f)</b> azatioprina/ 6-mercaptopurina	1	2	9	

<b>g) metotrexato</b>	1	2	9			
<b>h) Outro imunossupressor</b> (ciclosporina, tacrolimus)	1	2	9			
<b>i) Outros biológicos:</b> .....	1	2	9			
<b>j) infliximabe</b>	1	2	9	Dose/dia e uso	Tempo de uso (meses)	Nº estimado de aplicações
<b>h) adalimumabe</b>	1	2	9	Dose/dia e uso	Tempo de uso (meses)	Nº estimado de aplicações

### QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3

d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
-------------------	----------	---------------	----------	--------------

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso

a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

**Estudo da qualidade de vida de acordo com o tratamento medicamentoso de pacientes com doença inflamatória intestinal em um centro de referência em Salvador - BA.**

DURANTE A LEITURA DO DOCUMENTO ABAIXO FUI INFORMADO QUE POSSO INTERROMPER PARA FAZER QUALQUER PERGUNTA, COM O OBJETIVO DE TIRAR DÚVIDAS, PARA O MEU MELHOR ESCLARECIMENTO.

Eu, \_\_\_\_\_ fui procurado por Dra. Genoile Oliveira Santana Silva, médica, com registro no Conselho Regional de Medicina do estado da Bahia nº 8259, sobre projeto de pesquisa com o título acima citado. Neste estudo, fui selecionado (a) por frequentar o ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Geral Roberto Santos para participar desta pesquisa, que foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa. Dra. Genoile Oliveira Santana Silva explicou-me que, no período de \_\_\_\_\_, os pacientes que comparecerem ao ambulatório acima citado e que concordarem em participar desta pesquisa, responderão a um questionário com perguntas relacionadas à sua doença. As perguntas que me serão feitas serão dados pessoais (idade, endereço, telefone, onde nasci e onde moro) e perguntas sobre minha doença. A Dra. Genoile Oliveira Santana Silva explicou-me que os resultados desta pesquisa serão publicados em revista médica, no entanto, a mesma garantiu-me que os dados serão publicados na revista médica SEM constar o meu nome e o meu endereço (dados pessoais). Fui plenamente informado que posso negar-me a responder

as perguntas do questionário. Estou ciente que caso tenha alguma reclamação a fazer, poderei contatar com a Dra. Genoile Oliveira Santana Silva pelo telefone 71- 999572121, ou 68 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa, pelo telefone (71) 3117-7519, ou no Ambulatório do Hospital Geral Roberto Santos. Assim, considero-me satisfeito (a) com as explicações deste documento, assim como as explicações da Dra. Genoile Oliveira Santana Silva, inclusive durante a leitura deste documento, realizada pela mesma e que foi de forma pausada e clara, quando também tive oportunidade de fazer perguntas. Portanto, no momento concordo em participar desta pesquisa.

COMO TENHO DIFICULDADE PARA LER ( Í SIM OU Í NÃO ) O ESCRITO ACIMA, ATESTO TAMBÉM QUE A DRA. GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA QUANDO DA LEITURA PAUSADA DESTE DOCUMENTO ESCLARECEU MINHAS DÚVIDAS E COMO TEM A MINHA CONCORDÂNCIA PARA PARTICIPAR DO ESTUDO, CONCORDEI COLOCAR ABAIXO A MINHA IMPRESSÃO DO DEDO POLEGAR.

Salvador, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

NOME: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

OU

*Impressão digital*



TESTEMUNHAS:

1. NOME: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

2. NOME: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

---

**Genoile Oliveira Santana Silva (CREMB 8259)**

## COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

**INTESTINAL RESEARCH**

ONLINE MANUSCRIPT SUBMISSION

**[Intestinal Research] Complete submissions**

**Sender :** Korean Association for the Study of **Intestinal** Diseases

**Recipient :** Camila Medrado Pereira Barbosa

**Date Submitted :** 01-Dec-2022 10:48

**Temporary number:** 20220161

**Category of Submission**  
: **New**

**Type of Manuscript :** Original article

**Abstract**

**Quality of life according to the drug therapy of inflammatory bowel diseases patients from a reference center in Brazil**

Background: Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic and idiopathic inflammatory diseases with periods of relapse and remission. They can affect social, biological and emotional scope of the patient with a decrease in their well-being. Aim: To evaluate the quality of life according to the pharmacological treatment of patients with IBD. Methods: Cross-sectional study based on application of the SF-36 questionnaire to patients with IBD followed up at a referral center in Salvador, Bahia, Brazil, from June 2018 to July 2019. For statistics analysis, Mann-Whitney test was used. Results: 226 patients were evaluated, 150 (66,4%) of ulcerative colitis (UC) and 76 (33,6%) of Crohn's disease (CD); female were more frequent (64% UC and 56,6% CD). The mean age was 41 years for DC and 47 years for UC. A good quality of life was observed in all SF-36 domains with no statistically significant difference between the disease subtypes. Score >50 was observed in women with CD and in patients with stricturing and/or penetrating disease in the emotional aspects. All patients with UC using aminosalicylates and with CD using immunomodulators or immunobiologics had quality of life scores above 50 in all domains. In steroid users, a score lower than 50 was described in the pain domain,  $p=0.049$ . Conclusions: Good quality of life was observed in all domains of the SF-36 questionnaire with no difference between CD and UC. Variables as sex, disease behavior and drug class showed an influence on the quality of life in IBD.

<b>Manuscript file:</b>	- <a href="#">A ir 20220161 6 00.pdf</a> (719KBytes)	Copyright Transfer Agreement
	- <a href="#">A ir 20220161 5 00 7003.sav</a> (49KBytes)	Supplementary materials or Raw data
	- <a href="#">A ir 20220161 1 00.docx</a> (25KBytes)	Title page (With Author Details)
	- <a href="#">A ir 20220161 3 00 7007.docx</a> (38KBytes)	Table
	- <a href="#">A ir 20220161 2 00.docx</a> (42KBytes)	Main body (No Author Details)

Dear Dr. Camila Medrado Pereira Barbosa:

Thank you for submitting your manuscript to *Intestinal Research*.

Your manuscript titled "Quality of life according to the drug therapy of inflammatory bowel diseases patients from a reference center in Brazil" has been received by the electronic manuscript submission system of *Intestinal Research* and has been numbered 20220161 temporarily.

Your official manuscript number will be assigned shortly, and we will be in touch with you in due course.

Sincerely,

Toshifumi Hibi, Editor-in-Chief

You Sun Kim, Jae Hee Cheon, Deputy Editor

*Intestinal Research* Editorial Office  
Room 310, Lotte Gold Rose II, 31 Seolleung-ro 86-gil, Gangnam-gu, Seoul 06193, Korea

TEL: +82-2-957-6145

FAX: +82-2-957-6146

E-mail: [thekasid@irjournal.org](mailto:thekasid@irjournal.org)

Website: <https://submission.irjournal.org/>

**Title:** Quality of life according to the drug therapy of inflammatory bowel diseases patients from a reference center in Brazil

**Type of Manuscript:** Original article

**Running Title:** Quality of life in IBD patients

## Abstract

Background: Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic and idiopathic inflammatory diseases with periods of relapse and remission. They can affect social, biological and emotional scope of the patient with a decrease in their well-being. Aim: To evaluate the quality of life according to the pharmacological treatment of patients with IBD. Methods: Cross-sectional study based on application of the SF-36 questionnaire to patients with IBD followed up at a referral center in Salvador, Bahia, Brazil, from June 2018 to July 2019. For statistics analysis, Mann-Whitney test was used. Results: 226 patients were evaluated, 150 (66,4%) of ulcerative colitis (UC) and 76 (33,6%) of Crohn's disease (CD); female were more frequent (64% UC and 56,6% CD). The mean age was 41 years for DC and 47 years for UC. A good quality of life was observed in all SF-36 domains with no statistically significant difference between the disease subtypes. Score >50 was observed in women with CD and in patients with stricturing and/or penetrating disease in the emotional aspects. All patients with UC using aminosalicylates and with CD using immunomodulators or immunobiologics had quality of life scores above 50 in all domains. In steroid users, a score lower than 50 was described in the pain domain,  $p=0.049$ . Conclusions: Good quality of life was observed in all domains of the SF-36 questionnaire with no difference between CD and UC. Variables as sex, disease behavior and drug class showed an influence on the quality of life in IBD.

Editorial members

Intestinal Research Editorial Office

Room 310, Lotte Gold Rose II, 31 Seolleung-ro 86-gil, Gangnam-gu, Seoul 06193, Korea

TEL: +82-2-957-6145

FAX: +82-2-957-6146

E-mail : [thekasid@irjournal.org](mailto:thekasid@irjournal.org)

Website: <http://submission.irjournal.org/>

Room 310, Lotte Gold Rose II, 31 Seolleung-ro 86-gil, Gangnam-gu, Seoul 06193, Korea

Copyright© Korean Association for the Study of Intestinal Diseases.

## *Abstract*

**Background:** Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic and idiopathic inflammatory diseases with periods of relapse and remission. They can affect social, biological and emotional scope of the patient with a decrease in their well-being. **Aim:** To evaluate the quality of life according to the pharmacological treatment of patients with IBD. **Methods:** Cross-sectional study based on application of the SF-36 questionnaire to patients with IBD followed up at a referral center in Salvador, Bahia, Brazil, from June 2018 to July 2019. For statistics analysis, Mann-Whitney test was used. **Results:** 226 patients were evaluated, 150 (66,4%) of ulcerative colitis (UC) and 76 (33,6%) of Crohn's disease (CD); female were more frequent (64% UC and 56,6% CD). The mean age was 41±13 years for DC and 47±14 years for UC. A good quality of life was observed in all SF-36 domains with no statistically significant difference between the disease subtypes. Score<50 was observed in women with CD and in patients with stricturing and/or penetrating disease in the emotional aspects. All patients with UC using aminosalicylates and with CD using immunomodulators or immunobiologicals had quality of life scores above 50 in all domains. In steroid users, a score lower than 50 was described in the pain domain,  $p=0.049$ . **Conclusions:** Good quality of life was observed in all domains of the SF-36 questionnaire with no difference between CD and UC. Variables as sex, disease behavior and drug class showed an influence on the quality of life in IBD patients.

*Key-words:* quality of life; SF-36; Inflammatory Bowel disease; Crohn's disease, ulcerative colitis, pharmacological treatment.

## *Introduction*

Inflammatory bowel diseases (IBD) belong to a group of chronic and idiopathic gastrointestinal diseases with periods of remission and relapse in which Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) stand out.<sup>1,2</sup> Globally, its incidence and prevalence have increased worldwide, particularly, in developing countries. Data show that incidence rates of IBD remained stable in Brazil from 2012 to 2020, while the prevalence has been increasing throughout our country, and this growth is greater in more developed urban areas. A recent study showed that 0.1% of Brazilians were living with IBD in 2020.<sup>3,4</sup>

Some studies have shown that IBD is associated with poor quality of life and it can occur even during an appropriate drug treatment.<sup>5,6</sup> The relevance of quality of life in IBD is exemplified by the increase in the number of publications in recent years.<sup>7</sup> Published in 2021, the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) II guides that quality of life should be a long-term goal to be achieved in the treatment of patients with IBD.<sup>8</sup> Moreover, according to SPIRIT's consensus, the final therapeutic objective in IBD should be to prevent the impact of the disease on the patient's life and avoid medium and long-term complications.<sup>9,10</sup>

To analyze the different dimensions of quality of life, generic and/or specific questionnaires can be used, such as the SF-36 (36-item Short Form Health Survey) and IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), respectively.<sup>11</sup> Generic instruments are also useful for evaluating health economics results.<sup>12</sup> In clinical practice, nowadays, patient-reported outcomes (PROs) are becoming the standard of measurement because of their strong correlation with patient well-being. If a specific treatment impairs a patient's quality of life, it should be reviewed, even if deep remission has already been achieved.<sup>8,13</sup> The aim of this study is to evaluate the quality of life according to the pharmacological treatment of IBD patients.

## *Methods*

### *Data Source and study design*

We performed a cross-sectional study, based on the application of the SF-36 questionnaire to patients diagnosed with IBD, followed up at a referral center in Salvador, Bahia, Brazil, in addition to reviewing their medical records. The research center is the state's reference center for treatment of IBD patients and the provision of prescriptions for high-cost drugs.

The SF-36 is a generic questionnaire, easy to apply, translated and validated in Brazil. It is composed of 11 questions (a total of 36 items) that analyzes, indirectly, 8 health dimensions: general health status (5 items), functional capacity (10 items), physical aspects (4 items), emotional aspects (3 items), social aspects (2 items), pain (2 items), vitality (4 items) and mental health (5 items). The scores are encoded, summed and converted on a scale from 0 to 100, with 0 being the worst state and 100 the best state.<sup>14</sup> Score above 50 are considered a good quality of life, in the present study.

Data collection was carried out from June 2018 to July 2019 during patient care in outpatient consultations by a trained team to apply the survey questionnaires. Patients diagnosed with IBD, according to the ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) consensus criteria, were included. Patients with undetermined/unclassified colitis and patients without pharmacological treatment for IBD were excluded. Recruitment was non-probabilistic using a convenience sampling approach. Medical records review and interview included demography variable (as sex, age, income, occupation); skin color self-declared; type of IBD, clinical aspects of IBD disease (time of diagnosis, age at diagnosis, Montreal classification, ongoing treatment).

This research was approved by the [REDACTED] Research Ethics Committee under the opinion number: 2.545.780. The Informed Consent Term (ICF) was signed by the patients before any procedure.

#### *Statistical analysis*

Results are presented as means and standard deviation (sd). Statistical analysis was performed with SPSS software (version 21.0, Chicago, IL, USA) and  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant. The results were presented through tables. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages - n (%).

In the comparison between inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and Ulcerative Colitis) with the scores of the SF-36 domains, the Mann-Whitney test was used. This test was also used to compare the categories of variables in the two groups (comorbidities, perianal disease, Crohn's disease, drug classes).

#### *Results*

Two hundred and twenty-six patients were evaluated, 150 (66,4%) with ulcerative colitis and 76 (33,6%) with Crohn's disease, most of them from the urban area. In both diseases, there was a higher frequency of females and the most frequent self-reported skin color was mixed race followed by black. The mean age ( $\pm$  sd) was  $41 \pm 13$  and  $47 \pm 14$  years for CD and UC patients, respectively. Social and demographic characteristics are summarized in Table 1 and 2.

All patients were on treatment for their IBD; the drugs used were included in the groups of aminosalicylates (5-ASA derivatives), corticosteroids, immunosuppressants and/or

immunobiologicals. In UC, 68 (45,3%) patients were being treated with oral mesalazine and 94 (62,6%) with suppository. Sulfasalazine was being used by 48 (32%) patients and azathioprine by 22 (14,7%). Only 2 (1,3%) patients were using biologicals drugs being 1 (0,66%) infliximab and 1 (0,66%) adalimumab. In CD, immunosuppression with azathioprine was the most frequent treatment with 49 (64,5%) patients, followed by infliximab with 20 (26,3%) and adalimumab with 16 (21,1%). Only 8 (10,5%) patients with CD and 6 (4%) with UC were on steroids.

Regarding the patients' quality of life, the SF-36 questionnaire showed that, in both diseases, the average score obtained in all domains was above 50 (range 0-100), and there was no statistical difference between quality of life in patients with CD and UC ( $p>0.05$ ). The data are described in Table 3. The functional capacity domain has reached the highest total score (mean: 70  $\pm$  26,6) and general health obtained the lowest (mean: 55,4  $\pm$  21,9). In patients with UC, the domains physical aspects, vitality and general health status had the lowest scores for quality of life. In CD patients, the emotional aspects domain received the lowest score, followed by physical aspects and general health status.

In the SF-36 domains, scores were lower in women than men, in both diseases, with the exception for the general health status in women with CD and UC and physical aspects only in women with UC. Poor quality of life was observed in the emotional aspect domain in women with CD (mean: 49,6  $\pm$  45,6;  $p=0,50$ ), as described in Table 4.

The behavior of Crohn's disease did not determine a statistically significant difference in the quality of life scores, as shown in Table 5. However, it was observed that patients with stricturing and/or penetrating disease had values less than 50 in the emotional domain, reflecting a low quality of life.

In the assessment of quality of life according to the treatment, it was observed that, in UC, all patients using aminosalicylates obtained quality of life scores above 50, although there was no statistical difference to the group without the drug. In patients with steroid, a score lower than 50 was described in the pain domain (mean: 39,8  $\pm$  23,4 vs 62,0  $\pm$  26,8;  $p=0.049$ ). Data were described in Table 6. Also in UC patients, the quality life of those using immunosuppressants reached values above 50 in all domains, with a statistical difference in general health status.

In CD patients treated with immunobiological, all SF-36 quality of life domains obtained values greater than 50. The same results were observed for patients using immunomodulators and steroids. In those using aminosalicylates, the quality life score was less than 50 in the emotional domain.

### *Discussion*

Inflammatory bowel diseases affect the quality of life and it's an important measure in the reported outcomes, although it's subjective and related to the limitations imposed by the disease itself.<sup>15,8</sup> Recently, in 2021, STRIDE II recognized the importance of quality of life as a long-term goal in the treatment of IBD, in addition to others consolidated targets such as clinical and mucosal healing. Currently, the treatment aim to improve outcomes and reduce the risk of structural damage.<sup>9</sup> Thus, the patient's well-being must be investigated early and frequently throughout the course of the disease.<sup>8</sup> Several studies have shown interest in the topic once information on quality of life can be used as indicators to assess the effectiveness, efficiency and impact of proposed treatments.<sup>16</sup> Therefore, quality of life assessment is extremely relevant in the current scenario of treatment and follow-up of IBD patients.

In the present study, the SF-36 questionnaire was used to assess quality of life. Irrespective of IBD type, good quality of life was observed with scores above 50, on a scale from 0 to 100, in all domains of the SF-36; similar data to those obtained by other studies.<sup>17,18</sup> In the observational and prospective study by Litta et al. (2019), however, lower quality of life was observed in patients with UC, and in those with fecal incontinence there was statistical significance.<sup>19</sup>

In patients with UC, the present study has observed lower quality of life scores in general health domain and physical aspects; while in CD patients, emotional aspects as well as physical aspects received the lowest scores. Studies by Calixto et al. (2018), De Souza et al. (2011) and Ficagna et al. (2020) also found the lowest quality of life scores in the physical and emotional domains.<sup>17,20,21</sup> These results can be explained, probably, by the emotional and psychological impacts of the chronicity and the lack of knowledge about the disease. Lundquist et al. (2021) and Rasmussen et al. (2020) observed that, among the physical symptoms reported, bowel frequency, urgency and rectal bleeding were the factors that most significantly affected the

patient's quality of life. In addition, patients also reported an important emotional burden, which is rarely addressed during medical follow-up appointments.<sup>22,23</sup>

Different therapies have been proven to be effective to treat CD or UC and improve the quality of life of those who suffer from it. All patients selected for the present study were on drug treatment for IBD. The usage of immunosuppressants and immunobiologics were predominated in patients with CD, and 5-ASA compounds, in recommended therapeutics doses, were predominated in patients with UC. Similar treatment pattern was found by Parra et al. (2019) in the Brazilian multicenter study RISE BR, from fourteen referral hospitals for IBD, distributed across our geographic regions.<sup>6</sup>

In the present study, all patients with UC undergoing aminosalicylates presented a good quality of life with scores above 50 in the SF-36 domains. Previous studies confirm these results. Robinson et al. (1994) in a randomized, double-blind, multicenter clinical trial observed improvement in quality of life with 2 and 4g daily of oral mesalazine versus placebo.<sup>24</sup> In the study by Yarlal et al. (2018), patients using mesalazine scored significantly better on all measured aspects of quality of life when in partial or complete remission. However, they believe that these effects are not specific to that particular drug or any other regimen; but rather it is mediated by remission status.<sup>25</sup> Nonetheless, quality of life is not equivalent to activity of disease, it has an intrinsic subjective nature, and future UC treatment studies, using randomized controlled designs, should test these hypotheses.

Patients with UC undergoing immunosuppressants also had a good quality of life with statistical significance for general health status domain. This perception of the disease can have a strong impact on both coping and adherence to treatment; therefore, it is essential to consider. Other evidence on the effect of immunomodulators on UC is still controversial. A Norwegian cohort found no difference between azathioprine users and non-users in terms of quality of life.<sup>26</sup> In the British and Saudi study, however, the drug was also associated with improved quality of life.<sup>27,28</sup> In patients with UC using steroids, in the present study, poor quality of life was observed in the pain domain. Steroids have already been identified as the treatment with the most negative impact on patients' quality of life, and it gets worse after seven years of disease.<sup>29</sup> A systematic review also found this negative association in others four studies.<sup>30</sup> As they are often associated

with specific side effects and indicated for disease's relapse, is expected that their usage presents a strong association with low quality of life scores.

The interpretation of quality of life results in patients with UC undergoing biological therapy is compromised by the small size of the sample, which can be explained by the difficult access on Brazilian public health at the time of data collection. The effects of adalimumab on clinical outcomes and health-related quality of life in UC's patients have already been investigated in others studies such as the InspirADA trial. The drug was associated with a statistically significant improvement in the simplified IBDQ questionnaire, from the second until the twenty-sixth week of usage.<sup>31</sup> On the other hand, infliximab was evaluated with pooled data from the ACT-1 and 2 studies by Feagan et al. (2017), which observed a significant improvement in the domains of the mental components of the SF-36, from eighth week to week 54, when compared to placebo.<sup>32</sup>

Regarding CD patients using immunomodulators and immunobiological agents, in the present study, a good quality of life was observed in all SF-36 domains, with no statistical difference between the groups that do not use these medications. A Brazilian study, with CD patients only, also obtained a good total score on the IBDQ questionnaire among users of azathioprine, IFX and adalimumab; with higher quality of life values in those on adalimumab compared to IFX.<sup>15</sup> In another study, on Germany, IFX significantly reduced hospitalization rates, improved work productivity and quality of life over 24 months.<sup>33</sup> Casellas et al. (2012) demonstrated that most patients with sustained response to adalimumab or infliximab normalize their perception of health. However, a group of patients did not restore their quality of life to normal.<sup>34</sup> Also, recently, a multicenter prospective cohort study observed that overall quality of life was significantly improved 2 months after anti-TNF initiation and then stagnated; subcutaneous anti-TNF improved only emotional function and bowel symptoms.<sup>35</sup> Thus patient, disease, and treatment characteristics have differentiated impacts on the overall score and on each dimension of quality of life.

In the present study, the impact of Crohn's disease behavior on the quality of life of the patients showed low quality of life on the emotional aspect in those with stenosis and/or fistula. In addition, surprisingly, it was observed that the scores in the SF-36 domains were higher in

patients with perianal CD, except for the physical aspects, but without statistical significance. These findings may be justified, perhaps, by the small size of the sample. Other authors have already demonstrated that the presence of active perianal fistula is a determinant factor for low quality of life in these patients.<sup>36,37</sup> In a study published by Mahadev et al. (2011), physical symptoms were also considered the most important and unfavorable in the assessment.<sup>38</sup>

Similar to other studies, higher frequency of women was found in the present study.<sup>15,20</sup> There was no statistically significant difference in quality of life between men and women with IBD. However, lower scores in women than in men with CD were identified in all domains of the SF-36, in exception of the general health aspect. Low quality of life (score less than 50) was seen in women with CD on the emotional aspect domain; data also found by De Almeida et al. (2019). It is proposed that, maybe, women describe their negative emotions more intensely and have greater concerns about the disease and its consequences.

The present study was performed at a single center and inflammatory disease activity was not evaluated. However, other studies have shown that disease's activity is not the only determinant of quality of life in patients with IBD and other features may play a key role in how patients perceive their disease. Moreover, the definition of clinical remission according to standardized indices of clinical activity does not perfectly correlate with the subjective patients' perception.<sup>34</sup> Another limitation of this study was the fact that, despite the variety of current immunobiological drugs, the only ones available at the time of data collection were the TNF-alpha antagonists: infliximab and adalimumab. Although, the strength of our study is that we included and compared patients under different pharmacological treatments which is opposite of the majority of clinical trials which includes patients under one drug treatment or placebo.

### *Conclusion*

In this research, a good quality of life was observed in all domains of the SF-36 questionnaire with no difference between CD and UC. Women with CD and patients with stricture and/or fistula scored a low quality of life in the emotional aspect domain.

All patients with UC who were undergoing conventional treatment had a good quality of life; except for those using steroids that presented a low quality of life in the pain criterion. On the

other hand, CD patients using steroids, immunosuppressants or biological agents achieved a good quality of life in all domains.

#### *Acknowledgments*

We would like to acknowledge all the patients who accepted to participate in the study.

#### *References*

1. Cambui YR, Natalil MR. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. Rev. Fac. Ciênc. Med, 2015, 17:116-119.
2. Vinay Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
3. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. Curr Opin Gastroenterol, 2019, 35:259 – 264.
4. Quaresma AB, Damião AOMC, Coy, CSR 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, 2022, 13.
5. Gennep SV, De Boer NKH, Gielen ME et al. Impaired Quality of Working Life in Inflammatory Bowel Disease Patients. Health and Quality of Life Outcomes, 2021, 66:2916-2924.
6. Parra RS, Chebli JMF, Amarante HMBS et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. World J Gastroenterol, 2019, 25:5862 – 5882.
7. Vogelaar, L, Spijker AV, Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Clinical and Experimental Gastroenterology, 2009, 2:101-109.
8. Turner D, Ricciuto A, Lewis A et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology, 2021, 160:1570-1583.

9. Colombel JF, D'Haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R et al. Outcomes and strategies to support a treat-to-target approach in inflammatory bowel disease: A Systematic Review. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2020, 14:254-266.
10. Le Berre C, Biroulet LP, SPIRIT-IOIBD study group et al. Selecting End Points for Disease-Modification Trials in Inflammatory Bowel Disease: the SPIRIT Consensus From the IOIBD. *Gastroenterology*, 2021, 160:1452-1460.
11. Andrade AC. et al. Perfil da Doença de Crohn Fistulizante em atividade em dois Serviços Universitários em Salvador - Bahia. *Rev Bras Coloproct*, 2005, 25:241-248.
12. Alrubaiy L. et al. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2015.
13. Cohen AN; Rubin DT. New Targets in Inflammatory Bowel Disease Therapy. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37:357–363.
14. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "medical outcomes study 36- item short-form health survey (SF-36). Tese de doutorado – Escola Paulista de Medicina de São Paulo da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo; 1997.
15. De Almeida RS, Lisboa AC.; Moura, AR. Quality of life of patients with inflammatory bowel disease using immunobiological therapy. *J coloproctol*, Rio de Janeiro, 2019, 39:107-114. 2019.
16. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B et al. International perspectives on management of inflammatory bowel disease: Opinion differences and similarities between patients and physicians from the IBD GAPPS survey. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2021, 27:1942 - 1953,
17. Calixto RP, Flores C, Francesconi, CF. Inflammatory bowel disease: Impact on scores of quality of life, depression and anxiety in patients attending a tertiary care center in Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2018, 55:202-207.
18. Pontes RMA, Miszputen SJ, Filho OFF, Miranda C, Ferraz MB. Quality of life in patients with inflammatory bowel diseases: translation to Portuguese language and validation of the "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (IBDQ)]. *Arq Gastroenterol*, 2004, 41.

19. Litta, F, Scaldaferrri F, Parello A, De Simone V, <sup>1</sup>, Gasbarrin A, Ratto C<sup>3</sup>. Anorectal function and quality of life in IBD patients with a perianal complaint. *Journal of Investigative Surgery*, 2019, 34:547-553.
20. De Souza MM, Barbosa DA, Espinosa MM, Belasco AGS. Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. *Acta Paul Enferm*, 2011, 24:479-84.
21. Ficagna GB, Dalri JL, Malluta EF, Scolaro BL, Bobato ST. Quality of life of patients from a multidisciplinary clinic of inflammatory bowel disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2020, 57:8-12.
22. Lundquist LR Rasmussen B, Waldorff FB, Wehberg S, Kjeldsen J, Haastrup P. Predictors of health-related quality of life in patients with Crohn's disease receiving biological therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2021, 56:1434–1441.
23. Rasmussen B, Haastrup P, Wehberg P, Kjeldsen J, Waldorff FB. Predictors of health-related quality of life in patients with moderate to severely active ulcerative colitis receiving biological therapy. *Scand. J. Gastroenterol*, 2020, 55:656–663.
24. Robinson M, Hanauer S, Hoop R, Zbrozek A, C Wilkinson C. Mesalamine capsules enhance the quality of life for patients with ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 1994, 8:27-34.
25. Yarla A, Rubin DT, Panés, J et al. Health-related quality of life and work-related outcomes for patients with mild-to-moderate ulcerative colitis and remission status following short-term and long-term treatment with multimatrix mesalamine: a prospective, open-label study. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 18:450-463.
26. Bernkley T, Jahnsen J, Aadland E et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm Bowel Dis*, 2005, 11:909-918.
27. Gosh S.; Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2007, 1:10-20.
28. Alruthia Y, Weidan A. The impact of azathioprine on inflammatory bowel disease patients' overall health-related quality of life: A single-center retrospective cohort study. *J. Crohns Colitis*, 2020, 14:400–401.

29. Hoivik ML, Moum B, Solberg IC et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Ulcerative Colitis After a 10-year Disease Course: Results from the IBSEN Study. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2012, 18:1540-1549.
30. Have MVD, Aalst, KSVD, Kaptein AA et al. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2014, 8:93-106.
31. Travis S, Feagan BG, Peyrin-Biroulet L, et al. Effect of Adalimumab on Clinical Outcomes and Health-related quality of life among patients with Ulcerative Colitis in a Clinical Practice Setting: Results from InspirADA. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2017, 11:1317-1325.
32. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*, 2017, 794-802.
33. Teich N, Bläker M, Endemann, FH, Jörgensen, Stallmach A, Hohenberger S. Effect of Originator Infliximab Treatment on Disease-Related Hospitalizations, Work Productivity and Activity Impairment, and Health Resource Utilization in Patients with Crohn's Disease in a Real-Life Setting: Results of a Prospective Multicenter Study in Germany. *Inflamm Intest Dis*, 2021, 6:48-60,
34. Casellas F, Virginia Robles V, Borrueal N, Torrejón T, Castells I, Navarro E, Guarner F. Restoration of quality of life of patients with inflammatory bowel disease after one year with anti-TNF $\alpha$  treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2012, 6:881-886.
35. Monmousseau F, Mulot L, Rusch E et al. Predictors of each quality of life dimension in Crohn's disease patients initiating an anti-TNF treatment: differentiated effects of patient-, disease-, and treatment-related characteristics. *Scand J Gastroenterol*, 2022, 57:566-573.
36. Longworth L, Fountain D, Singh J et al. Elicitation of health-related utility in perianal fistula in Crohn's Disease. *Patient*, 2019, 12:339-348.
37. Vollebregt PF, van Bodegraven AA, Markus-de Kwaadsteniet TML, van der Horst D, Felt-Bersma R J F. Impacts of perianal disease and faecal incontinence on quality of life and employment in 1092 patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2018, 47:1253-1260.

38. Mahadev S, Young JM, Selvy W, Solomon, MJ. Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important? *Dis Colon Rectum*, 2011, 54, 579-585.

Intestinal Research