



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS

ANDRÉ LUIS PINHEIRO BORGES

Prevalência e caracterização da Síndrome das Pernas
Inquietas/Doença de Willis-Ekbom em uma coorte de pacientes
portadores de Doença Inflamatória Intestinal no Nordeste do Brasil

FORTALEZA

2022

ANDRÉ LUIS PINHEIRO BORGES

Prevalência e caracterização da Síndrome das Pernas
Inquietas/Doença de Willis-Ekbom em uma coorte de pacientes
portadores de Doença Inflamatória Intestinal no Nordeste do Brasil

Dissertação apresentada ao Curso de Ciências Médico-Cirúrgicas, do Departamento de Cirurgia, na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas.

Orientadora: Profa. Dra. Lúcia Libanez Campelo Bessa Braga.

FORTALEZA

2022

ANDRÉ LUIS PINHEIRO BORGES

Prevalência e caracterização da Síndrome das Pernas
Inquietas/Doença de Willis-Ekbom em uma coorte de pacientes
portadores de Doença Inflamatória Intestinal no Nordeste do Brasil

Dissertação apresentada ao Curso
de Mestrado em Ciências Médico-
Cirúrgicas, do Departamento de
Cirurgia, na Faculdade de Medicina
da Universidade Federal do Ceará,
como requisito para obtenção do
título de mestre em Ciências
Médico-Cirúrgicas.

Aprovada em: 21/10/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lúcia Libanez Campelo Bessa Braga
Membro da Banca Avaliadora Universidade Federal do Ceará (orientadora)

Prof. Dr. Francisco de Assis de Aquino Gondim
Membro da Banca Avaliadora Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. José Milton de Castro Lima
Membro da Banca Avaliadora Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Orleânio Gomes Ripardo de Oliveira
Membro da Banca Avaliadora Universidade Federal do Ceará/NPDM

Ao saudoso Prof. Dr. Otoni Cardoso do
Vale pela sua amizade e incentivo para
que eu desenvolvesse este trabalho
acadêmico.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Lúcia Libanês Campelo Bessa Braga, pela sua disponibilidade, entusiasmo, orientação e paciência para a conclusão deste trabalho.

Aos médicos do ambulatório de gastroenterologia e estudantes de medicina pela indispensável ajuda com a triagem e avaliação dos pacientes.

Ao meu filho Paulo Henrique, iniciante das ciências médicas, pela ajuda na coletados dados da pesquisa e pela sua inestimável presença.

Ao estatístico Antônio Brazil Viana Júnior pela ajuda na análise dos dados.

Aos profissionais do ambulatório de gastroenterologia pelo empenho e ajuda em todos os momentos que precisei dos seus serviços.

E em especial aos pacientes, que são o motivo principal desse trabalho.

RESUMO

Introdução: A doença inflamatória intestinal DII (doença de Crohn DC e retocolite ulcerativa RCU) é uma patologia de base imunológica, crônica, com envolvimento predominante no trato digestivo, mas pode também ter manifestações extraintestinais. A síndrome das pernas inquietas/Doença de Willis Ekbohm SPI/DWE é uma patologia do sistema nervoso central, que resulta em quadro de inquietação, sobretudo nos membros inferiores, predominantemente no repouso e no período noturno, com repercussões na qualidade de vida desses pacientes, no sono e no humor (ansiedade e depressão). Até recentemente negligenciada em pacientes com DII, mas que nos últimos anos tem sido associada à DII. No Brasil não há estudos de SPI/DWE em pacientes com DII. **Objetivo geral:** Determinar a prevalência e caracterizar a SPI/DWE em uma coorte de pacientes portadores de DII. Além disso, avaliar fatores associados à SPI/DWE, tais como dados antropométricos, anemia, deficiência de vitamina B12, diabetes, atividade da DII e o impacto da SPI/DWE no sono e no humor (ansiedade e depressão). **Materiais e Métodos:** O estudo foi realizado em uma coorte de pacientes portadores de DII acompanhados no ambulatório de gastroenterologia do HUWC. Foram aplicados questionários previamente validados para o diagnóstico da SPI/DWE, ansiedade, depressão e sono. Foram coletados dados epidemiológicos, demográficos, atividade da doença, hemograma, vitamina B12 e glicose. Os pacientes com SPI/DWE baseado nos quatro critérios preconizados para SPI/DWE e que não pertenciam aos critérios de exclusão, seguiram na avaliação neurológica para se excluir diagnósticos diferenciais. **Resultados:** Foram avaliados 210 pacientes, inicialmente 36 pacientes preencheram os quatro critérios no questionário para SPI/DWE. Foram excluídos 11 pacientes após avaliação neurológica em decorrência dos critérios de exclusão, sendo 5 com polineuropatia, 4 com fibromialgia e 2 não entenderam o questionário. Foram incluídos 199 pacientes, 87 (43,7%) sexo masculino e 112 (56,3%) feminino, 51,2% com RCU (102/199), 48,7% com DC (97/199). A média de idade dos pacientes foi de 46 anos e do tempo de duração da DII de 10 anos. A prevalência de SPI/DWE no geral foi de 12,5% ($n = 25/199$). Destes 25 pacientes, 10 (5%) eram diabéticos ou pré-diabéticos e 15 (7,5%) sem comorbidades associadas, sendo DC 8,2% (8/97) e RCU 6,8% (7/102). A SPI/DWE foi mais prevalente no sexo feminino 80% (20/25), versus 52,2% (91/174), com significativa associação mesmo após análise por regressão logística ($p = 0,003$ OR:6,27; IC95% 2,08–23,9). Não houve associação com peso, altura, etilismo, hipertensão, anemia e deficiência de vitamina B12. A SPI/DWE foi significativamente associada a ansiedade $p < 0,001$ (72%, (18/25) versus 34%, (59/174) e essa associação se manteve mesmo após análise logística (OR CI 95% 7,5 2,5–24,8 $p = 0,0001$). Nos pacientes portadores de DC, houve associação entre atividade moderada/acentuada da doença e SPI/DWE. A maioria dos pacientes com DII apresentaram má qualidade de sono (pontuação maior ou igual a 5), sem diferença estatística entre grupo de pacientes com e sem SPI/DWE respectivamente 87,5% e 88,3%; entretanto, o escore médio da pontuação foi maior no grupo com SPI/DWE $11,0 \pm 3,9$ (12,0) versus $8,0 \pm 3,2$ (7,0) $p < 0,001$. **Conclusões:** A prevalência de SPI/DWE foi similar em portadores de DC e RCU. SPI/DWE foi associada ao sexo feminino, transtorno de ansiedade e pior qualidade de sono.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Síndrome das Pernas inquietas/Doença de Willis/Ekbohm; Doenças do Sistema Nervoso.

ABSTRACT

Introduction: The inflammatory bowel disease IBD (Crohn's disease CD and ulcerative colitis RCU) is a chronic immunologically based pathology with predominant involvement in the digestive tract, but may also have extraintestinal manifestations. The restless legs syndrome/Willis Ekbohm disease (RLS/WED) is a pathology of the central nervous system, which results in restlessness, especially in the lower limbs, predominantly at rest and at night, with repercussions on the quality of life of these patients, sleep and mood (anxiety and depression). Until recently neglected in patients with IBD, but which in recent years has been associated with IBD. In Brazil, there are no studies of RLS/WED in patients with IBD. **General objective:** To determine the prevalence and characterize RLS/WED in a cohort of patients with IBD. In addition, evaluate factors associated with RLS/WED, such as anthropometric data, anemia, vitamin B12 deficiency, diabetes, IBD activity, and the impact of RLS/WED on sleep and mood (anxiety and depression). **Materials and Methods:** The study was conducted in a cohort of IBD patients followed at the gastroenterology outpatient clinic of the HUWC. Previously validated questionnaires were applied for the diagnosis of RLS/WED, anxiety, depression and sleep. Epidemiological and demographic data, disease activity, blood count, vitamin B12 and glucose were collected. Patients with RLS/DWE based on the four criteria recommended for RLS/DWE and who did not belong to the exclusion criteria followed the neurological evaluation to exclude differential diagnoses. **Results:** A total of 210 patients were evaluated, initially 36 patients met the four criteria in the RLS/DWE questionnaire. We excluded 11 patients after neurological evaluation due to the exclusion criteria, 5 with polyneuropathy, 4 with fibromyalgia, and 2 did not understand the questionnaire. A total of 199 patients were included, 87 (43,7%) male and 112 (56,3%) female, 51.2% with UC (102/199), 48.7% with CD (97/199). The mean age of the patients was 44 years and the duration of IBD was 10 years. The prevalence of RLS/WED in general was 12.5% ($n = 25/199$). Of these 25 patients, 10 (5.0%) were diabetic or prediabetic and 15 (7.5%) had no associated comorbidities, with CD 8.2% (8/97) and UC 6.8% (7/102). The RLS/WED was more prevalent in females 80% (20/25) versus 52.2% (91/174) with a significant association even after logistic regression analysis ($p = 0.003$ OR:6.27; CI95% 2.08–23.9). There was no association with age, weight, height, alcoholism, hypertension, anemia and vitamin B12 deficiency. RLS/DWE was significantly associated with anxiety $p < 0.001$ (72.0%, (18/25)), versus 34.0%, (59/174), this association was maintained even after logistic analysis (OR CI 95% 7.5 2.5-24.8 $p = 0.0001$). In patients with CD, there was an association between moderate/severe disease activity. Most patients with IBD had poor sleep quality (score greater than or equal to 5) with no statistical difference between the group of patients with and without RLS/WED respectively 87.5% and 88.3%, however, the mean score was higher in the group with SIPDWE 11.0 ± 3.9 (12.0) versus 8.0 ± 3.2 (7.0) $p < 0.001$. **Conclusions:** The prevalence of RLS/WED was similarly in patients with CD and UC. RLS/WED is associated with female gender, anxiety disorder and poorer sleep quality.

Keywords: Crohn's disease; Restless Legs Syndrome/Willis Disease/Ekbohm; Nervous System Diseases.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos pacientes portadores de DII em função de dados clínicos e Demográficos, Fortaleza/CE 2022	47
Tabela 2. Dados clínicos e demográficos dos pacientes com DII em função da SPI/DWE.	49
Tabela 3. Parâmetros laboratoriais dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal em função do diagnóstico de Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom, Fortaleza/CE 2022	50
Tabela 4. Índice de atividade da doença de Crohn em função da Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom, Fortaleza/CE 2022.	50
Tabela 5. Ansiedade e depressão em portadores de doença inflamatória intestinal em função da Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom, Fortaleza/CE 2022.	52
Tabela 6. Qualidade do sono dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal em função da Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom, Fortaleza/CE 2022	52
Tabela 7. Escore do IQSP por domínios dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal em função da Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis Ekbom, Fortaleza/CE 2022	53
Tabela 8. Regressão Logística Uni e Multivariada com Desfecho Positivo para Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom	54

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1) Fluxograma	46
2) Figura	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SPI	Síndrome das Pernas Inquietas
DWE	Doença de Willis Ekbom
DII	Doença Inflamatória Intestinal
EAD	Escala de Ansiedade e Depressão
IQSP	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
DC	Doença de Crohn
RCU	Retocolite Ulcerativa
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
ITW	Índice de Truelove-Witts Modificado
MEI	Manifestações Extraintestinais
IRLSSG	Grupo Internacional de Estudo em Síndrome das Pernas Inquietas
TMF	Transplante de Microbiota Fecal
5-ASA	5-aminossalicílico
TNF- α	Anti-fator de necrose tumoral α
RM	Ressonância Magnética
TC	Tomografia Computadorizada

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Doença Inflamatória Intestinal	15
1.1.1 Epidemiologia	15
1.1.2 Fisiopatologia	16
1.1.3 Fatores genéticos	16
1.1.4 Fatores microbianos intestinais	17
1.1.5 Fatores Ambientais	18
1.1.6 Anormalidades imunológicas	199
1.1.7 Aspectos clínicos	19
1.1.7.1 Doença de Crohn	19
1.1.7.2 Retocolite ulcerativa	20
1.1.8 Diagnóstico da DII	21
1.1.9 Avaliação clínica	21
1.1.10 Exames laboratoriais	22
1.1.11 Imagem	22
1.1.12 Colonoscopia	23
1.1.13 Tratamento	23
1.1.14 Corticosteróides	23
1.1.14.1 Ácidos 5-aminossalicílicos	23
1.1.14.2 Imunomoduladores	24
1.1.14.3 Biológicos	25
1.1.14.4 Fármacos anti-fator de necrose tumoral α	25
1.1.14.5 Vedolizumabe	26
1.1.14.6 Ustekinumabe	26
1.1.14.7 Transplante de microbiota fecal (TMF)	26
1.1.15 Manifestações extraintestinais (MEI) da DII	27
1.1.16 Fisiopatologia da MEI	27
1.1.16.1 Fatores de risco genéticos	27
1.1.17 Ativação do sistema imunológico	28
1.1.18 Papel da microbiota	28
1.1.19 Manifestações extraintestinais do sistema nervoso	299
1.2 Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom (SPI/DWE)	29
1.2.1 Avaliação clínica e os critérios diagnósticos da SPI/DWE	30
1.2.2 Outras avaliações para SPI/DWE	32

1.2.3 Epidemiologia da SPI/DWE.....	32
1.2.4 Fisiopatologia da SPI/DWE	33
1.2.4.1 Deficiência de ferro	33
1.2.4.2 Disfunção de neurotransmissores	34
1.2.5 Genética	36
1.2.6 Tratamento	37
1.2.6.1 Opções de tratamento não dopaminérgico versus dopaminérgico em SPI/DWE.....	38
1.2.7 Associação da SPI/DWE e DII.....	38
2. JUSTIFICATIVA	39
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo geral.....	39
3.2 Objetivos específicos.....	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
4.1 Delineamento do estudo	40
4.2 Aspectos éticos.....	40
4.3 Casuística.....	40
4.4 Cálculo da amostra	41
4.5 Seleção dos pacientes	41
4.5.1 Critérios de inclusão	41
4.5.2 Critérios de exclusão.....	41
4.6 Procedimentos	41
4.6.1 Dados demográficos, clínicos e antropométricos	42
4.6.2 Questionário para síndrome das pernas inquietas/doença de Willis-Ekbom.....	42
4.6.3 Índice de Atividade da Doença.....	43
4.6.4 Escala de ansiedade e depressão (EAD)	43
4.6.5 Escala de qualidade do sono.....	44
4.7 Análises estatísticas	45
5. RESULTADOS	46
5.1 Descrição da amostra.....	47
5.2 Prevalência de SPI/DWE em DII	47
5.3 Análise dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com DII estratificados em função de Síndrome da Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom.....	49
5.4 Caracterização do Índice de Harvey Bradshaw para os pacientes diagnosticados com DC e estratificados pela presença de SPI/DWE.	50
5.5 Atividade da RCU em função da presença de Síndrome da Pernas inquietas/Doença de Willis-Ekbom, Fortaleza/CE 2022.....	51
5.6 Ansiedade e depressão nos pacientes portadores de DII e estratificados pela presença de SPI/DWE.....	51
5.7 Qualidade do Sono dos pacientes portadores de DII, estratificados pela presença de SPI/DWE.	52

6. DISCUSSÃO.....	55
7. CONCLUSÕES.....	61
8. REFERÊNCIAS.....	62
9. ANEXOS.....	74
9.1 ANEXO A	74
9.2 ANEXO B.....	77
9.3 ANEXO C.....	78
9.4 ANEXO D	79
9.5 ANEXO E.....	81
9.6 ANEXO F	84
9.7 ANEXO G	85

1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença Inflamatória Intestinal

A doença inflamatória intestinal (DII) é um grupo de patologias em que a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) são as mais bem descritas, de base imunológica, crônica, com envolvimento predominante do trato gastrointestinal. Ambas as formas de DII podem cursar com recorrentes períodos de remissão e exacerbação (Ananthakrishnan *et al.*, 2018).

1.1.1 Epidemiologia

A DII é mais comum em países ocidentais, particularmente no norte da Europa e na América do Norte. Tanto a RCU quanto a DC têm distribuições de idade e gênero semelhantes, com início mais provável na segunda ou quarta década de vida e sem predileção específica por gênero (Molodecky *et al.*, 2012). A DC tende a afetar os pacientes um pouco mais cedo na vida, em uma idade média de 15 a 25 anos, enquanto a RCU é mais provável de se instalar entre 25 e 35 anos de idade (Vatn *et al.*, 2015). Historicamente, essas doenças afligiam mais comumente os brancos, particularmente os de herança judaica Ashkenazi. A incidência e prevalência de DII está aumentando em todo o mundo, inclusive no nosso meio, o que tem aumentado o interesse desta patologia (Xavier *et al.*, 2007). Os países recém-industrializados têm uma incidência rapidamente crescente. A disseminação global da DII parece estar associada à ocidentalização de dietas, o que afeta a microbiota intestinal e aumenta o risco de DII em indivíduos geneticamente suscetíveis (Kaplan *et al.*, 2017). Vários fatores podem ser atribuídos à prevalência de DC e RCU, alguns dos quais incluem localização geográfica, dieta inadequada, genética e resposta imune (Loftus, 2004). Estudos também mostraram que as pessoas que emigram de regiões de baixa prevalência para regiões de alta prevalência têm um risco aumentado de DII, particularmente nos filhos dessas pessoas que nasceram em zonas de alta prevalência. À medida que os países se industrializam, suas incidências de DII aumentam. Da mesma forma, aqueles que vivem em centros urbanos também são mais propensos a serem afetados do que aqueles que vivem em um ambiente rural (Molodecky *et al.*, 2012). No Brasil, a incidência e prevalência da DII era considerada baixa (Souza *et al.*, 2002; Victoria *et al.*, 2009), entretanto em um estudo de 2018 foi observado que a prevalência e incidência de DII no estado de São Paulo foi considerada semelhante ao observado em países europeus ou da

américa do norte (Gasparini *et al.*, 2018).

1.1.2 Fisiopatologia

Embora a causa da DII permaneça desconhecida, progressos consideráveis foram feitos nos últimos anos para desvendar a patogênese desta doença. Estudos forneceram evidências de que a patogênese da DII está associada à suscetibilidade genética do hospedeiro, microbiota intestinal, outros fatores ambientais e anormalidades imunológicas (Monteleone *et al.*, 2006; Kaser *et al.*, 2010). As características da DII são de rompimento da barreira epitelial de zonas específicas no intestino, e acredita-se que o dano não resolvido da mucosa seja uma característica importante da doença. Embora geralmente desconhecida, a causa desse dano pode estar relacionada a um agente infeccioso (Mann *et al.*, 2012), um composto químico (Ananthakrishnan *et al.*, 2018) ou uma alteração metabólica provavelmente relacionada à disbiose mediada pela dieta (Schroeder *et al.*, 2018). Acredita-se então que a doença seja perpetuada pela resolução deficiente da resposta inflamatória a essa lesão inicial (Neurath *et al.*, 2019).

1.1.3 Fatores genéticos

Estudos de sequenciamento e outras análises identificaram mais de 240 loci de risco genético não sobrepostos, dos quais cerca de 30 loci genéticos são compartilhados entre a DC e a RCU (Huang *et al.*, 2017; Mirkov *et al.*, 2017;). A análise dos genes e loci genéticos identificados na DII indica que várias vias desempenham papéis importantes na manutenção da homeostase intestinal, como função de barreira epitelial, defesa inata da mucosa, regulação imunológica, migração celular, autofagia, imunidade adaptativa e vias metabólicas associadas a alterações celulares (Cohen *et al.*, 2019; Khor *et al.*, 2011; Mehta *et al.*, 2017). A permeabilidade da barreira epitelial permite a incursão microbiana, que é reconhecida pelo sistema imune inato, que então geram respostas inflamatórias e reconstitutivas inapropriadas, parcialmente secretando mediadores extracelulares que recrutam outras células, incluindo células imunes adaptativas (Khor *et al.*, 2011).

O domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos 2 (NOD2) é o primeiro gene encontrado associado à DC, que é frequentemente mutado em pacientes com esta patologia, ocorrendo em cerca de um terço dos pacientes (Bamias *et al.*, 2005; Kucharzik *et al.*, 2006) . Por exemplo, pacientes com DC associados à mutação 1007fs no gene NOD2 mostram um

fenótipo de doença muito mais grave do que outros pacientes com DC, enquanto as mutações R702W e G908R levam a um aumento das respostas inflamatórias de citocinas (Yamamoto *et al.*, 2009). NOD2, um membro da família citosólica Nod-like receptor (NLR), com base em seus gatilhos e nas vias de sinalização que eles controlam, é um dos dois sistemas de detecção importantes e distintos para detectar invasores microbianos. As proteínas NLR são encontradas no compartimento citoplasmático e os outros sistemas de detecção são receptores ligados à membrana, denominados receptores toll-like. O NOD2 pode reconhecer o fragmento bioativo mínimo de peptidoglicano encontrado na parede celular de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, chamado muramyl dipeptide (Strober *et al.*, 2008; Strober *et al.*, 2011; Yamamoto *et al.*, 2009). Assim, acredita-se que NOD2 seja importante como um sensor intracelular de componentes bacterianos (Strober *et al.*, 2008; Strober *et al.*, 2011; Yamamoto *et al.*, 2009). Após a ligação ao seu ligante - MDP, ocorre uma mudança conformacional de NOD2 que permite que ele se ligue ao domínio de recrutamento de caspase da proteína adaptadora (RIP2) (Strober *et al.*, 2008; Yamamoto *et al.*, 2009). RIP2 então induz a poliubiquitinação do modulador essencial do fator nuclear kappa B (NF- κ B) - I κ B, que é a principal proteína de andaime do NF- κ B (Strober *et al.*, 2008). Em seguida, ativa o NF- κ B, levando à secreção de algumas citocinas pró-inflamatórias, como a IL-12.

1.1.4 Fatores microbianos intestinais

A DII parece resultar de respostas imunes anormais do hospedeiro à microbiota intestinal (Nishida *et al.*, 2018; Richard *et al.*, 2019; Saleh *et al.*, 2011). A microbiota intestinal é o principal fator ambiental da DII. O trato gastrointestinal do corpo humano é colonizado ao nascimento por uma vasta gama de microrganismos que excedem numericamente as células hospedeiras em cerca de 10 vezes (Nell *et al.*, 2010; Saleh *et al.*, 2011). O intestino contém 1000-5000 espécies diferentes, com 99% provenientes de Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria (Nishida *et al.*, 2018). Esses microrganismos contêm cerca de 100 vezes mais genes presentes no genoma humano (Nishida *et al.*, 2018; Saleh *et al.*, 2011; Zuo *et al.*, 2018). A microbiota intestinal pode ser influenciada pela dieta, probióticos, prebióticos, antibióticos, enzimas exógenas, transplante de microbiota fecal e outros fatores ambientais.

Essa microbiota intestinal é necessária para a homeostase e função intestinal, saúde e doença (Saleh *et al.*, 2011; Zuo *et al.*, 2018). A tolerância à microbiota intestinal deve ser mantida para se beneficiar de sua coexistência; pelo contrário, a colonização com micróbios

patogênicos específicos pode ser prejudicial ao hospedeiro, levando à doença (Zuo *et al.*, 2018). A coexistência com a microbiota pode ser benéfica para o metabolismo do hospedeiro e desenvolvimento gastrointestinal (Saleh *et al.*, 2011; Zuo *et al.*, 2018). Além disso, os microrganismos comensais são necessários para o desenvolvimento e diferenciação do sistema imunológico local e sistêmico e componentes não imunes (Saleh *et al.*, 2011; Zuo *et al.*, 2018). Eles podem proteger o hospedeiro de infecções patogênicas entéricas por meio da resistência à colonização e pela síntese de fatores que promovem o mutualismo (Saleh *et al.*, 2011). Por exemplo, a indução de um ambiente rico em fator de crescimento transformador (TGF- β) por espécies nativas de *Clostridium* aumenta o número e a função de células T reguladoras (Treg) no cólon e a resistência à colite murina induzida por DSS (Atarashi *et al.*, 2011; Saleh *et al.*, 2011). Portanto, o hospedeiro desenvolveu inúmeros mecanismos para manter a homeostase.

1.1.5 Fatores Ambientais

O importante papel dos fatores ambientais na patogênese da DII é apoiado por estudos recentes sobre a epidemiologia da DII. A frequência da doença de Crohn aumentou significativamente nos países mais desenvolvidos nos últimos 50 anos, e o reconhecimento da doença correspondente à industrialização progressiva nos países menos desenvolvidos também aumentou (Ardizzone *et al.*, 2005).

A ingestão de alimentos é um importante fator ambiental que afeta o desenvolvimento de DII (Hibi *et al.*, 2006). Estudos forneceram evidências de que a ingestão de frutas e vegetais tem sido associada à diminuição do risco de DC (Dolan *et al.*, 2017). A ingestão de fast foods contendo muitos alimentos ricos em gordura e açúcar pode exacerbar o desenvolvimento da DC (Hibi *et al.*, 2006). Um estudo também mostra que os ácidos graxos de cadeia média são mais eficazes na aceleração da inflamação intestinal do que os ácidos graxos de cadeia longa (Tsujikawa *et al.*, 2001). Na maioria dos países desenvolvidos ocidentais, os alimentos ricos em açúcar foram reconhecidos como um dos fatores de risco para a DC, e aditivos alimentares artificiais prevalentes nas dietas ocidentais podem promover inflamação intestinal, interferindo na função de barreira no intestino (Hibi *et al.*, 2006).

1.1.6 Anormalidades imunológicas

A desregulação imunológica na DII é caracterizada por dano epitelial (produção anormal de muco, reparo defeituoso); expansão da inflamação impulsionada pela flora intestinal e um grande número de células que se infiltram na lâmina própria, incluindo células T, células B, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos; e uma falha da regulação imune para controlar a resposta inflamatória (Choy *et al.*, 2017; Ince *et al.*, 2007; Korzenik *et al.* 2006). As células da lâmina própria ativadas produzem altos níveis de citocinas pró-inflamatórias no tecido local, incluindo TNF, IL-1 β , IFN- γ e citocinas da via IL-23/Th17 (Abraham *et al.* 2009; Ince *et al.*, 2007; Korzenik *et al.*, 2006).

1.1.7 Aspectos clínicos

1.1.7.1 Doença de Crohn

Além do acometimento da parte distal do intestino delgado (íleo), a DC também pode ocorrer em outras partes do trato digestivo, incluindo o intestino grosso, estômago, esôfago ou até mesmo a boca. A desnutrição é muito comum na DC, porque o intestino delgado é responsável pela absorção de nutrientes e a DC danifica o intestino delgado. Mais de 50% das pessoas com DC apresentam deficiência de ácido fólico, enquanto mais de 50% das pessoas com RCU apresentam deficiência de ferro (Burgmann *et al.*, 2006).

As características clássicas da DC incluem dor abdominal, diarreia aquosa e perda de peso (Mekhjian *et al.*, 1979). A dor abdominal geralmente é em cólica e muitas vezes persiste por muitos anos antes do diagnóstico. É frequentemente associado e aliviado após os movimentos intestinais. Devido à predileção pelo envolvimento do íleo terminal, a dor frequentemente se localiza no quadrante inferior direito. Essa dor pode ser aguda e intensa, muitas vezes imitando apendicite (Farmer *et al.*, 1975).

Alguns dos principais achados da DC são a constrição da mucosa e a fístula. A DC pode causar obstruções mecânicas intestinais devido a cicatrizes e inchaço. As úlceras no trato intestinal podem se desenvolver em tratos próprios, conhecidos como fístulas. A DC também pode aumentar o risco de câncer de cólon, razão pela qual as pessoas que vivem com a doença devem fazer colonoscopias regulares. Para introduzir o melhor tratamento para a DC, as áreas do corpo afetadas pela doença devem ser identificadas. Para tanto, métodos radiográficos podem ser utilizados para diagnosticar com mais precisão as áreas do corpo afetadas pela DC.

Assim, a DC é diferente da RCU em termos de medicação e tratamento cirúrgico. No entanto, em alguns casos, é impossível distinguir entre pacientes com DC e RCU (Farmer *et al.*, 1975).

Sintomas sistêmicos também são frequentemente observados na DC. A fadiga é comum como resultado da inflamação em curso e má absorção. Febre também é frequentemente vista e é tipicamente de baixo grau. Febre mais alta indica um processo inflamatório mais grave, como formação de abscesso ou perfuração. Até metade dos pacientes também apresenta manifestações extraintestinais.

1.1.7.2 Retocolite ulcerativa

A RCU, entretanto, manifesta a doença restrita ao cólon e ao reto. A doença restringe-se à mucosa e a extensão da inflamação da mucosa correlaciona-se com a gravidade do curso da doença. Aqueles com pancolite em geral têm doença mais grave. Embora a maior parte do tratamento da RCU seja clínico, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes eventualmente necessitam de cirurgia (Burgmann *et al.*, 2006).

A inflamação da RCU está confinada à mucosa colônica tornando os sintomas menos heterogêneos do que na DC. No entanto, a RCU ainda abrange um amplo espectro de apresentações da doença e cursos clínicos porque a gravidade dos sintomas está correlacionada com a extensão da inflamação (Sairenji *et al.*, 2017). O sistema de classificação de Montreal descreve a extensão do envolvimento colônico e é mais frequentemente usado para classificar objetivamente a extensão e gravidade da doença e pode ajudar a orientar o manejo clínico (Satsangi *et al.*, 2006). O tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico é geralmente mais curto na RCU do que na DC, geralmente ocorrendo ao longo de semanas a meses, em vez de anos.

A principal característica da RCU é a diarreia devido ao trânsito rápido do conteúdo intestinal através do cólon inflamado. Muitas vezes é pós-prandial e pode ser noturno também. A gravidade da diarreia está relacionada com a extensão da inflamação. A inflamação retal leva a movimentos intestinais frequentes e de pequeno volume e está associada à passagem frequente de muco. Doença mais proximal, até pancolite, resulta em diarreia mais grave e de maior volume com fezes líquidas. O sangue está classicamente associado à RCU, mas nem sempre está presente, especialmente em casos de doença leve limitada ao envolvimento distal. A diarreia sanguinolenta está presente na maioria dos pacientes e a gravidade do sangramento está correlacionada com a extensão do envolvimento colônico. Pacientes com doença mais distal

podem apenas expelir muco manchado de sangue ou pequenas quantidades de sangue fresco. À medida que a doença se estende proximalmente, o sangue se mistura com as fezes e pode levar a uma diarreia muito sanguinolenta. Sangramento grave é visto em até 10% dos pacientes, com aproximadamente 1% a 3% da população de RCU apresentando pelo menos 1 episódio de hemorragia maciça que pode necessitar de intervenção cirúrgica. Colite fulminante ou megacólon tóxico são vistos em aproximadamente 15% dos pacientes com RCU. Eles podem resultar em sangramento grave ou perfuração do cólon e também em emergências cirúrgicas frequentes (Becker *et al.*, 1992).

Outras características comuns da RCU incluem tenesmo e dor abdominal. A dor abdominal varia de dor leve em cólica, a cólicas severas com doença mais extensa. Sintomas sistêmicos de fadiga, febre e perda de peso também podem estar presentes. Com cursos mais longos da doença, os pacientes podem desenvolver estenoses colônicas, ocorrendo em cerca de 5% a 10% dos pacientes, o que pode levar à obstrução e dor (De Dombal *et al.*, 1996). Os médicos devem ter alta suspeita de malignidade subjacente sempre que forem encontradas estenoses. A constipação também é possível com RCU e é mais frequentemente vista na doença distal localizada, que resulta em trânsito e motilidade do intestino proximal retardados. Mesmo com constipação, os pacientes geralmente têm descarga frequente de sangue e muco. Manifestações extraintestinais também são observadas na RCU, mas são menos comuns do que na DC.

1.1.8 Diagnóstico da DII

O diagnóstico de DII pode ser separado em dois fenótipos distintos: doença de Crohn e colite ulcerativa. Os clínicos gerais têm um papel importante na facilitação do diagnóstico precoce da DII, a fim de prevenir o desenvolvimento de doenças graves e complicações. Na doença de Crohn, o diagnóstico tardio leva a danos intestinais cumulativos, fibrose e incapacidade. Na colite ulcerosa, o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz reduzem os riscos a longo prazo de câncer colorretal e a necessidade de cirurgia.

1.1.9 Avaliação clínica

Os sintomas clínicos que podem alertar o clínico geral para uma possível DII incluem dor abdominal e/ou diarreia (muitas vezes com sangue ou muco). Esses sintomas podem flutuar e podem estar presentes por semanas a meses, em comparação com os sintomas de gastroenterite

infecciosa que geralmente estão presentes apenas por dias. Os sintomas podem continuar à noite, diferentemente da maioria dos distúrbios gastrointestinais funcionais, nos quais os sintomas estão presentes principalmente durante o dia. Pode haver perda de peso e febre. Uma história de fissuras perianais, fístulas ou abscessos levanta a possibilidade de doença de Crohn. A presença de sintomas não intestinais associados, como erupção cutânea, irite, úlceras na boca e artralgia, também pode ser uma pista para o diagnóstico de DII, assim como um histórico familiar da doença.

1.1.10 Exames laboratoriais

Os exames de sangue podem mostrar contagem elevada de leucócitos, níveis de proteína C reativa ou taxas de sedimentação de eritrócitos, mas também podem ser normais. A calprotectina fecal, um produto citoplasmático liberado de neutrófilos, é um teste relativamente novo e útil para diferenciar a DII de distúrbios gastrointestinais funcionais, oferecendo melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DII em relação ao nível de proteína C reativa isoladamente (Schoepfer *et al.*, 2010). A realização de um teste de calprotectina fecal deve ser considerada como parte da investigação inicial de um paciente com sintomas gastrointestinais. Um nível elevado de calprotectina fecal ($> 50 \mu\text{g/g}$) identifica os pacientes com maior probabilidade de ter DII e devem realizar uma colonoscopia (Vanrheenen *et al.*, 2010). Um nível de calprotectina fecal $< 50 \mu\text{g/g}$ torna o diagnóstico de DII muito improvável. Atualmente, a calprotectina fecal é um teste barato, prontamente disponível e clinicamente útil, que se presta perfeitamente ao uso no ambiente de cuidados primários.

1.1.11 Imagem

A reavaliação regular do estado da doença com exames de imagem que possam detectar com segurança, rapidez e confiabilidade a presença de inflamação, particularmente na doença de Crohn, é importante. Para evitar os riscos de exposição cumulativa à radiação, a ressonância magnética (RM) e/ou a ultrassonografia intestinal, em vez da tomografia computadorizada (TC), devem ser realizadas quando possível. A ressonância magnética geralmente é solicitada pelo gastroenterologista responsável como parte da avaliação mais detalhada da localização da doença de Crohn. A ultrassonografia intestinal é uma modalidade de imagem que apresenta diversas vantagens em relação à RM e TC, incluindo baixo custo financeiro, portabilidade, disponibilidade, reprodutibilidade, avaliação em tempo real e ausência de exposição à radiação.

e agentes de contraste potencialmente nefrotóxicos (Vanrheenen *et al.*, 2010). Programas formais de treinamento para gastroenterologistas em ultrassonografia intestinal à beira do leito estão em desenvolvimento.

1.1.12 Colonoscopia

A colonoscopia continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico e avaliação da DII. A colonoscopia é fundamental para a vigilância da displasia em pacientes com colite ulcerativa. Todos os pacientes com diagnóstico de colite ulcerativa com extensão proximal ao cólon sigmóide ou doença de Crohn colônica envolvendo mais de um terço do cólon devem ser incluídos em um programa de vigilância endoscópica com seu gastroenterologista para a triagem de displasia colônica. A triagem é universalmente recomendada para esses pacientes, com intervalos de vigilância dependendo do tempo desde o diagnóstico, gravidade da doença, aparência endoscópica, história de displasia prévia, presença ou ausência de colangite esclerosante primária e história familiar de câncer colorretal (Askling *et al.*, 2001; Rutter *et al.*, 2004; Soetikno *et al.*, 2002).

1.1.13 Tratamento

O tratamento da DII visa primeiro induzir e depois manter a remissão. O tratamento medicamentoso na DII deve controlar a inflamação da mucosa em vez de apenas melhorar os sintomas. A indução da remissão deve ocorrer imediatamente, idealmente aos 3 meses, para minimizar os danos intestinais. O monitoramento para garantir que a inflamação seja controlada a longo prazo é fundamental para a estratégia de tratamento.

1.1.14 Corticosteróides

Os corticosteroides são o tratamento mais importante para a indução da remissão na doença ativa, mas devem ser usados como parte de uma estratégia de tratamento. Para pacientes com DII, a prednisolona é prescrita na dose de 40 a 60 mg por dia e reduzida ao longo de 4 a 8 semanas.

1.1.14.1 Ácidos 5-aminossalicílicos

Medicamentos à base de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), incluindo sulfassalazina e

mesalazina, são a base do tratamento na colite ulcerativa leve a moderada, para os quais são eficazes e seguros (quando administrados em doses apropriadas) tanto para induzir a remissão de doença e prevenir a recaída da doença quiescente (Sutherland *et al.*, 2006). Para a indução da remissão, uma dose de pelo menos 3 g por dia é ideal; entretanto, para a manutenção da remissão, doses tão baixas quanto 1 g por dia parecem eficazes quando comparadas ao placebo (Sutherland *et al.*, 2006). O 5-ASA administrado por via retal é eficaz na colite e proctite do lado esquerdo e pode ser usado sozinho ou em combinação com medicamentos orais de 5-ASA (James *et al.*, 2008).

A falha em atingir a remissão com medicamentos 5-ASA deve levar o médico a garantir que a dose prescrita seja a ideal e que o paciente esteja em conformidade com a terapia. Se a dose foi otimizada e a doença permanece ativa, é indicado o escalonamento da terapia para incluir um imunomodulador.

Ao contrário da colite ulcerativa, as terapias com 5-ASA têm eficácia limitada para o tratamento da doença de Crohn, para a qual essa terapia provavelmente só será benéfica na doença ileal leve e apenas em doses suficientemente altas (3-4 g por dia). No entanto, mesmo neste cenário, o benefício é modesto na melhor das hipóteses (Ford *et al.*, 2011).

1.1.14.2 Imunomoduladores

Imunomoduladores, incluindo tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina) são a base do tratamento para a manutenção da remissão da doença de Crohn moderada a grave e colite ulcerativa que permanecem ativas apesar da terapia com 5-ASA com dosagem ideal (Lichtenstein *et al.*, 2006). A eficácia das tiopurinas no tratamento da DII está bem estabelecida (Lakatos *et al.*, 2012). O metotrexato geralmente é reservado apenas para pacientes que não respondem ou são intolerantes às tiopurinas. Sua eficácia na doença de Crohn foi demonstrada (Feagan *et al.*, 1995), mas na colite ulcerativa as evidências são menos conclusivas (Herfarth *et al.*, 2010).

O uso de tiopurinas é limitado pela baixa tolerabilidade para alguns pacientes, mas a maioria dos pacientes não apresentará efeitos colaterais significativos à terapia (Stein *et al.*, 2000). As toxicidades da terapia com tiopurina preocupam tanto os médicos quanto os pacientes. Os riscos incluem leucopenia e complicações infecciosas, particularmente infecções virais e um pequeno, mas definido, aumento do risco de linfoma e câncer de pele não melanoma (Ariyaratnam *et al.*, 2014). Na maioria dos casos, tais riscos não contraindicam o uso desses agentes se clinicamente necessário, mas a educação do paciente é importante. Existem

ferramentas que foram desenvolvidas para comunicar alguns desses riscos, incluindo o risco de linfoma (Siegel, 2011).

1.1.14.3 Biológicos

O escalonamento para a terapia com drogas biológicas tanto para a indução quanto para a manutenção da remissão é indicado quando a doença do paciente não foi adequadamente controlada apenas pela terapia imunomoduladora.

1.1.14.4 Fármacos anti-fator de necrose tumoral α

Os anticorpos monoclonais anti-fator de necrose tumoral α (TNF- α), adalimumabe, infliximab, são seguros e eficazes e revolucionaram o tratamento da DII. Golimumab foi aprovado para o tratamento da colite ulcerosa. Seu uso é indicado na doença de Crohn luminal moderada a grave (adalimumabe e infliximabe) e colite ulcerativa (adalimumabe, infliximabe e golimumabe). A fim de prevenir o desenvolvimento de complicações a longo prazo, o tratamento deve ser intensificado para incluir um medicamento biológico imediatamente se houver evidência de inflamação ativa apesar da terapia imunomoduladora. A terapia combinada – quando um anticorpo monoclonal anti-TNF- α é usado em combinação com tiopurinas – é provavelmente superior ao tratamento com monoterapia anti-TNF- α na doença de Crohn e colite ulcerativa (Colombel *et al.*, 2010).

Na colite ulcerativa, o infliximabe é utilizado para o tratamento da colite grave aguda em pacientes hospitalizados que não obtiveram resposta adequada a altas doses de corticosteroides. Esse tratamento, quando administrado em tempo hábil, poupa cirurgias para muitos pacientes a curto e médio prazo (Croft *et al.*, 2013).

No entanto, falhas de tratamento ocorrem com a terapia anti-TNF- α na forma de perda de resposta, geralmente relacionada à imunogenicidade. As taxas de perda de resposta nos primeiros 12 meses de terapia variam de 23% a 46%, com taxas de perda de resposta após esse período sendo estimadas em cerca de 13% ao ano (Croft *et al.*, 2013).

A terapia anti-TNF- α está associada à reativação de infecções graves, incluindo tuberculose e hepatite B (Dave *et al.*, 2014). O linfoma hepatoesplênico de células T é uma condição rara, mas muitas vezes fatal, geralmente afetando homens jovens. Casos foram relatados em pacientes com DII que estão recebendo terapia combinada e monoterapia com tiopurina, mas nunca em pacientes que estão usando drogas anti-TNF- α isoladamente (Kotlyar

et al., 2011). O tratamento com drogas anti-TNF- α está associado a um pequeno aumento do risco de melanoma (Raaschou *et al.*, 2013) mas, por outro lado, o risco de malignidades em pacientes sem história prévia de câncer não aumenta (Fidder *et al.*, 2009).

1.1.14.5 Vedolizumabe

O vedolizumab, é um anticorpo monoclonal que inibe o tráfego de leucócitos no intestino bloqueando a integrina α -4 β -7, resultando em atividade antiinflamatória intestinal seletiva. Esse monoclonal apresenta boa eficácia na indução de remissão e terapia de manutenção para doença de Crohn e colite ulcerativa, e melhor perfil de segurança quando comparado com fármacos anti-TNF- α devido ao seu efeito imunossupressor seletivo ao intestino. O uso de vedolizumab não foi associado a um risco aumentado de malignidade (Feagan *et al.*, 2013; Sandborn *et al.*, 2013).

1.1.14.6 Ustekinumabe

O ustekinumabe é um anticorpo monoclonal que se liga com especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas interleucina IL-12 e IL23. É eficaz no tratamento da DC ativa moderada a grave e RCU (Feagan *et al.*, 2016). A taxa de eventos adversos graves em pacientes tratados com ustekinumabe com DC em ensaios clínicos é equivalente ao do placebo. Experiências abertas com ustekinumabe na DC não relataram quase nenhum evento adverso grave, em particular nenhum risco aumentado de malignidade (Ma *et al.*, 2017).

1.1.14.7 Transplante de microbiota fecal (TMF)

A perspectiva global sobre o papel terapêutico do transplante de microbiota fecal (TMF) na doença gastrointestinal foi modificada após estudo publicado em 2013 mostrando que a infusão de fezes de doadores para infecção recorrente por *Clostridium difficile* foi superior ao uso de vancomicina (Vannood *et al.*, 2013).

Com relação a RCU, estudo australiano controlado, randomizado, assim como meta-análise suportam o uso de TMF para indução de remissão dessa entidade clínica (Paramsothy *et al.*, 2017; Costello *et al.*, 2017); entretanto, não há dados para apoiar o uso de TMF para manutenção da remissão. Ambos os estudos foram pequenos, com menos de 100 pacientes em cada um.

A seleção adequada de doadores, a técnica de preparação e a administração variaram

entre os estudos publicados, dificultando a extrapolação desses resultados para a prática clínica do de TMF, considera-se a utilização dessa terapia ainda um desafio.

1.1.15 Manifestações extraintestinais (MEI) da DII

O que tem sido definido como a MEI da DII é o envolvimento articular, dermatológico, hepático, ocular, entre outros, que pode aparecer isolado ou associado às manifestações intestinais, próprias da doença. Os sintomas geralmente acompanham a atividade da doença e muitas delas, como a artrite, eritema nodoso e episclerite, respondem ao tratamento da inflamação intestinal subjacente. Entretanto, por vezes, podem aparecer sem estar relacionado à atividade da doença. As manifestações extraintestinais da DII podem ser decorrentes de complicações nutricionais e metabólicas, de um estado pró-trombótico, de efeitos adversos de medicamentos, mas seu principal mecanismo é o imunológico (Ferro *et al.*, 2021).

A MEI foi definida como “uma patologia inflamatória em um paciente com DII que está localizada fora do intestino e para a qual a patogênese é dependente da extensão/translocação das respostas imunes do intestino, ou é um evento inflamatório independente perpetuado pela DII ou que compartilha uma predisposição genética ou ambiental comum com a DII (Hedin *et al.*, 2019).

1.1.16 Fisiopatologia da MEI

Supõe-se que os fatores relevantes para a patogênese das MEIs sejam semelhantes ou os mesmos da inflamação intestinal (Hedin *et al.*, 2019). Fatores de risco genéticos parecem desempenhar um papel, pois vários são compartilhados entre DII e várias MEIs. Além disso, os fatores ambientais parecem desempenhar um papel. O sistema imunológico inato e adaptativo certamente desempenha um papel importante na iniciação e perpetuação da inflamação de órgãos. Além disso, a interação com componentes da microbiota pode ser importante.

1.1.16.1 Fatores de risco genéticos

A contribuição do risco genético na patogênese de MEIs é ilustrada por estudos de associação que descrevem uma concordância para MEIs em 70% dos pares pais-filhos e 84% dos pares de irmãos (Satisangi *et al.*, 2006). Além disso, há uma sobreposição considerável

entre os loci de risco genético para MEIs e DII (Lees *et al.*, 2011). A primeira variante de risco identificada em pacientes com DC, NOD2/CARD15, também foi associada a sacroileíte e uveíte (Kim *et al.*, 2020). Weizman e colaboradores (2014) investigaram MEI de pele e encontraram associações entre piodermite gangrenosa e loci para DII conhecidos, como IL8RA, PRDM1, USP15 e TIMP3. Para eritema nodoso, eles encontraram associações genéticas significativas com outras variantes de suscetibilidade de DII, incluindo PTGER4, ITGAL, SOCS5, CD207 e ITGB3, bem como rs6828740 (4q26).

Em pacientes com colangite esclerosante primária, variantes de risco de DII também foram identificadas, incluindo UBASH3A, BCL2L11, FOXO1 e IRF8, bem como SOCS1, JAK2, STAT3 e TYK2 (Kim *et al.*, 2020). As MEIs musculoesqueléticas estão associadas aos alelos HLA-A2, HLA-DR1 e HLA-DQw5 em pacientes com DC e aos alelos DRB1*0103, B27 e B58 em pacientes com RCU.

1.1.17 Ativação do sistema imunológico

Foi levantada a hipótese de que as MEIs podem surgir da reatividade cruzada de respostas imunes específicas de anticorpos contra antígenos intestinais em locais não intestinais (Kim *et al.*, 2020). Foram relatadas sequências peptídicas compartilhadas entre bactérias entéricas e moléculas do complexo principal de histocompatibilidade do hospedeiro (Schofield *et al.*, 1995). Se isso pode realmente contribuir para MEIs não foi demonstrado inequivocamente e a especificidade do antígeno de potenciais clones de células T mediando ou causando MEIs em humanos não foi definida (Kim *et al.*, 2020).

1.1.18 Papel da microbiota

Uma semelhança molecular entre os antígenos da microbiota intestinal e os epítomos não microbianos presentes nas células dos órgãos afetados por MEIs é vista como uma razão potencial para uma reatividade cruzada de clones de células T e reatividade cruzada imune. Isso nunca foi claramente apoiado por evidências. Devido às possíveis alterações na permeabilidade da barreira intestinal, componentes da microbiota, como lipopolissacarídeos, antígenos bacterianos ou metabólitos, podem ser translocados do intestino para o local extraintestinal ou podem causar respostas inflamatórias sistêmicas (Kim *et al.*, 2020).

1.1.19 Manifestações extraintestinais do sistema nervoso

Manifestações neurológicas, embora menos frequentes e pouco valorizadas, também podem ocorrer associado à DII (Ferro *et al.*, 2014). As manifestações neurológicas podem preceder os sintomas gastrointestinais da DII e não estão necessariamente ligadas à atividade inflamatória intestinal. Manifestações neurológicas sutis podem passar despercebidas, pois os pacientes geralmente não são examinados por um neurologista ou rotineiramente submetidos à eletromiografia ou ressonância magnética cerebral (Stovicek *et al.*, 2014). A incidência relatada de complicações neurológicas na DII varia de 0,25% a 47,5% (Lossos *et al.*, 1995; Oliveira *et al.*, 2008; Sassi *et al.*, 2009). Dentre as manifestações neurológicas mais frequentes, as neuropatias periféricas se destacam, sobretudo na forma simétrica e distal (Gondim *et al.*, 2005). Entretanto, outras complicações neurológicas foram relatadas, tais como a miastenia gravis, esclerose múltipla, vasculites do sistema nervoso central, dentre outras (Ferro *et al.*, 2021). Nos últimos anos a SPI/DWE tem sido associada também à DII (Becker *et al.*, 2018; Hoek *et al.*, 2015; Mosli *et al.*, 2020; Takahara *et al.*, 2017).

1.2 Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom (SPI/DWE)

A síndrome das pernas inquietas (SPI/DWE), também conhecida como a doença de Willis-Ekbom (DWE), é um distúrbio neurológico sensitivo-motor comum. A SPI/DWE foi inicialmente descrita por Sir Thomas Willis no século XVII, como um transtorno psiquiátrico acatisíaco (isto é, caracterizado por uma sensação de inquietação e desejo de se mexer) (Willis, 1685), e depois por Karl Axel Ekbom, como uma extensa e detalhada caracterização clínica que estabeleceu sua natureza neurológica (Ekbom, 1945) e que cunhou o termo de síndrome das pernas inquietas.

O grupo do consenso internacional de SPI tem sugerido a aglutinação SPI com doença de Willis-Ekbom SPI/DWE, como forma de dar uma conotação histórica a esta patologia, e a fim de evitar a banalização do nome que, por vezes, sobretudo no meio não médico, pode ser sugerido, quando se usa somente a nomenclatura SPI. O diagnóstico da SPI/DWE é um diagnóstico eminentemente clínico, não havendo, portanto, marcadores laboratoriais ou de imagem que auxiliem no seu diagnóstico. A pesquisa acumulada e a experiência clínica, no entanto, levaram a um amplo consenso para a necessidade de aprimorar os critérios diagnósticos, principalmente adicionando elementos para melhorar a especificidade, sem alterar as características fundamentais do diagnóstico da SPI/DWE. Em 2012, o grupo internacional

para estudo da síndrome das pernas inquietas/doença de Willis- Ekbohm, International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) (Allen *et al.*, 2014) revisou os critérios de 2003 para SPI/DWE. Segundo as recomendações do IRLSSG, os pacientes devem atender a todos os seguintes critérios:

- a) Necessidade de mover as pernas geralmente acompanhado ou causado por sensações desconfortáveis e desagradáveis nas pernas;
- b) A necessidade de mover as pernas e quaisquer sensações desagradáveis que a acompanham, começam ou pioram durante os períodos de repouso ou inatividade, como deitar ou sentar;
- c) A necessidade de mover as pernas e quaisquer sensações desagradáveis que as acompanham são, parcial ou totalmente aliviados pelo movimento, como caminhar ou alongar, pelo menos enquanto a atividade continuar;
- d) A necessidade de mover as pernas e quaisquer sensações desagradáveis durante o repouso ou inatividade só ocorrem ou são piores à noite;
- e) A ocorrência das características acima deve ser descartada de outras condições médicas ou comportamentais (por exemplo, mialgia, estase venosa, edema nas pernas, artrite, câibras nas pernas, desconforto posicional, batidas habituais nos pés, dentre outros) que podem mimetizar a SPI/DWE.

Curso clínico

- SPI/DWE persistente crônica: os sintomas, quando não tratados, ocorreriam em média pelo menos duas vezes por semana no último ano.
- SPI/DWE intermitente: os sintomas quando não tratados ocorreriam em média menos de duas vezes/semana no último ano, com pelo menos cinco eventos ao longo da vida.

1.2.1 Avaliação clínica e os critérios diagnósticos da SPI/DWE

A falta de um marcador biológico de diagnóstico confiável para SPI/DWE torna a avaliação clínica, principalmente a coleta do histórico médico do paciente, uma etapa crucial para o correto diagnóstico desse distúrbio, distinguindo as formas sintomáticas das idiopáticas e orientando o manejo. O diagnóstico da SPI/DWE baseia-se na comprovação de todos os cinco critérios diagnósticos essenciais citados acima, apurados por meio de uma entrevista médica detalhada (Allen *et al.*, 2014).

A SPI/DWE é caracterizada por uma necessidade de mover as pernas que geralmente,

mas nem sempre, é acompanhado ou causado por sensações desconfortáveis e desagradáveis nas pernas. No entanto, outras partes do corpo estão envolvidas em 30-50% dos casos, principalmente os braços, com diferentes graus de simetria (Michaud *et al.*, 2000; Winkelmann *et al.*, 2005).

Os sintomas geralmente são relatados como originários de 'dentro' ou 'profundo', de músculos ou tendões (Allen *et al.*, 2014); no entanto, alguns pacientes podem ter dificuldade em explicar seus sintomas e podem usar terminologia estranha ou gíria. 'Dor', bem como possíveis referências a aspectos térmicos dos sintomas, podem eventualmente ser utilizados pelos pacientes (Bassetti *et al.*, 2001). No entanto, 'inquietação' e 'necessidade de movimento' são provavelmente os termos mais apropriados para descrever os sintomas. Os médicos podem usar palavras incorretas para descrever sintomas, como 'disestesia' ou 'parestesia', com o risco de sobreposição com a terminologia usada para neuropatia periférica.

Em geral os sintomas começam ou pioram durante períodos de repouso ou inatividade (como deitado ou sentado) e são parcial ou totalmente aliviados pelo movimento (como caminhar ou alongar), pelo menos enquanto a atividade continuar (Allen *et al.*, 2014). Além disso, os sintomas são comuns em determinadas situações, como sentar no carro como passageiro, voar por longas distâncias e sentar no cinema ou no teatro. Embora cada paciente tenha sua própria estratégia para aliviar os sintomas, os mais relatados são caminhar, alongar, massagear os membros afetados ou outras ações, como banhar os membros com água fria ou pisar no chão com os pés descalços. Por outro lado, a atividade intensa durante o dia pode piorar os sintomas durante à noite.

Os sintomas são piores à noite do que durante o dia, ou estão presentes apenas à noite (Allen *et al.*, 2014). No entanto, em casos graves, os sintomas podem ocorrer durante todo o dia. Uma avaliação cuidadosa pode revelar se o padrão típico estava previamente presente na história médica do paciente. A tendência circadiana dos sintomas é fundamental no diagnóstico diferencial e explica o efeito da SPI/DWE no início do sono. A flutuação dos sintomas durante o dia é independente da atividade, apesar de ser modulada pela atividade, mas correlaciona-se com a temperatura corporal central e os níveis salivares de melatonina.

Em 2014 foi introduzido o quinto critério diagnóstico da SPI/DWE com o objetivo de descartar condições que mimetizam a doença e aumentar a especificidade do diagnóstico (Allen *et al.*, 2014). Dentre essas condições, destaca-se desconforto posicional, dores nos músculos das pernas, entorse de ligamentos, tensão no tendão, isquemia posicional (dormência), dermatite, hematomas. Outras condições clínicas e comportamentais comuns incluem câibras nas pernas, distúrbios ortopédicos, distúrbios neurológicos periféricos e da coluna vertebral,

doenças musculares, dor, efeitos adversos de drogas ou condições hematológicas.

Distúrbios do sono ocorrem em cerca de 60-70% dos pacientes com SPI/DWE e se apresentam como dificuldade em adormecer, redução do tempo total de sono e aumento do número de despertares associado aos sintomas de SPI/DWE (Montplaisir *et al.*, 1997). A insônia relacionada à SPI/DWE ocorre principalmente durante a primeira parte da noite e, às vezes, representa a principal queixa dos pacientes, que podem subavaliar ou não focar sua atenção nos sintomas sensoriais. A alta prevalência de distúrbios do sono em pacientes com SPI/DWE e a constatação de que 10% dos pacientes com insônia também relatam sintomas de SPI/DWE justifica a triagem para SPI/DWE em todos os pacientes com queixa de insônia. Por outro lado, todos os pacientes com suspeita de SPI/DWE devem ser questionados sobre a presença de insônia (Allen *et al.*, 2010).

Uma vez diagnosticada, várias etapas devem ser realizadas para avaliar o curso e a gravidade da SPI/DWE e identificar formas secundárias ou sintomáticas. A gravidade é rotineiramente abordada usando a escala de classificação Internacional Rest Leg Syndrome (IRLS), que consiste em dez questões classificadas de 0 a 4, e é administrada face a face. Esta escala classifica a SPI/DWE como leve (pontuações 1–10), moderada (pontuações 11–20), severa (pontuações 21–30) e muito grave (pontuações 31–40) (Walters *et al.*, 2003) (ANEXO F).

1.2.2 Outras avaliações para SPI/DWE

Uma história de deficiência de micronutrientes (ferro, vitamina B12 e ácido fólico) e de doença metabólica precisa ser explorada durante a avaliação clínica. Embora geralmente normal na SPI/DWE idiopática, um exame neurológico preciso é o último passo obrigatório da avaliação clínica. A presença de sinais e sintomas neurológicos (parestésias, por exemplo), sobretudo nos membros inferiores, sugere a realização de exames diagnósticos adicionais, em particular a eletroneuromiografia, e se normal, de avaliação de fibras sensitivas finas.

1.2.3 Epidemiologia da SPI/DWE

Na população geral adulta do hemisfério norte, tem sido relatada uma prevalência entre 5 a 13%, sendo a maioria dos estudos realizados em populações caucasianas (europeia) (Picchietti *et al.*, 2017). Na Ásia (Chen *et al.*, 2010; Cho *et al.*, 2009; Nomura *et al.*, 2009), os estudos realizados apresentaram prevalência menor, com estimativas de 1,6–2,0%. Entretanto,

na América do Sul, os trabalhos mostraram resultados variados, Castillo *et al.* (2006), no Equador, observaram uma prevalência baixa de 2%; na Argentina, Persi *et al.* (2009) encontraram uma prevalência de 20,7% e, no Chile, Miranda *et al.* (2001) de 13,0%.

Echeli e colaboradores, ao realizar o primeiro estudo epidemiológico da SPI/DWE no Brasil, encontrou uma prevalência de 6,4%. O estudo foi realizado através de entrevistas clínicas de 1155 pacientes utilizando-se os quatro critérios essenciais recomendados pelo IRLSSG (Allen *et al.*, 2014) em uma cidade do interior de São Paulo. O estudo também mostrou uma maior prevalência de SPI/DWE em pacientes do sexo feminino e com relação à avaliação da gravidade da SPI/DWE pelo IRLSS, observamos que aproximadamente 80,0% dos pacientes relataram sintomas moderados, graves ou muito graves. Não foi observado associação dos níveis de ferritina e gravidade na SPI/DWE. Houve uma associação entre o nível socioeconômico mais elevado e a SPI/DWE. Esse estudo, embora realizado em uma amostra populacional significativa de uma população urbana de uma pequena cidade do interior de São Paulo, não foi representativa da população brasileira; assim, novos estudos são necessários para esclarecer a prevalência da SPI/DWE no Brasil (Eckeli *et al.*, 2011).

Mulheres com mais de 35 anos têm duas vezes mais chances de ter a doença em comparação com os homens; essa diferença não está presente em adultos com menos de 35 anos (Manconi *et al.*, 2012). A idade média de início é durante a terceira a quarta década. Várias condições aumentam o risco de SPI/DWE incluindo anemia por deficiência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico (Allen *et al.*, 2007). Foi observado que a multimorbidade aumenta o risco de SPI/DWE (Szentkirályi *et al.*, 2014). A prevalência também aumenta durante a gravidez para cerca de 21,0% e, no pós-parto, a prevalência diminui rapidamente para corresponder à da população geral (Chen *et al.*, 2018). A deficiência de ferro e os níveis elevados de estrogênio e progesterona desempenham um papel importante na condução desse aumento na prevalência.

1.2.4 Fisiopatologia da SPI/DWE

1.2.4.1 Deficiência de ferro

Nos últimos anos foi observado um importante aumento do conhecimento da fisiopatologia da SPI/DWE. Um crescente corpo de evidências vinculou deficiência de ferro periférico e cerebral à SPI/DWE. A deficiência de ferro tem sido associada à SPI/DWE desde sua descrição inicial por Ekbom (1945) e desde então tem sido considerada como tendo um papel central na fisiopatologia da SPI/DWE. Embora os pacientes com SPI/DWE

frequentemente tenham níveis séricos de ferro baixos ou até mesmo normais, evidências experimentais e terapêuticas sugerem que baixos níveis de ferro no cérebro desempenham um papel fundamental em sua fisiopatologia (Earley, 2014). Pessoas com anemia por deficiência de ferro têm risco 5 a 6 vezes maior risco de SPI/DWE do que a população em geral (Allen *et al.*, 2013).

Várias linhas de evidência demonstram que a deficiência de ferro cerebral possa ter importante papel na SPI/DWE. Baixos níveis de ferro foram encontrados em amostras neuropatológicas (Ekbom, 1945). Estudos de imagem mostraram diminuição da concentração de ferro na substância negra, núcleo vermelho, tálamo e corpo estriado (Godau *et al.*, 2008). Pessoas com SPI/DWE têm menor ferritina no LCR e níveis mais altos de transferrina no LCR, consistentes com um perfil de deficiência de ferro, e os níveis de ferritina no LCR se correlacionam com a idade de início da SPI/DWE (Earley *et al.*, 2000). A razão para os baixos níveis de ferro no cérebro foi postulada como sendo a desregulação do transporte de ferro através da barreira hematoencefálica (Connor *et al.*, 2011). Dado que os parâmetros de ferro sérico não predizem os níveis de ferro no cérebro, é improvável que qualquer valor limite possa ser útil. No entanto, as diretrizes atuais estabelecidas pelo Grupo de estudo International SPI (GEISPI) recomendam o uso de terapia oral com ferro se a ferritina sérica for inferior a 75 µg/mL (Allen *et al.*, 2018.).

1.2.4.2 Disfunção de neurotransmissores

A disfunção da dopamina também desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da SPI/DWE. A patologia parece envolver um sinal dopaminérgico diminuído; os agonistas do receptor de dopamina melhoram os sintomas e os antagonistas do receptor de dopamina pioram os sintomas. Além disso, o ferro é um cofator para a tirosina hidroxilase, a enzima limitante da taxa de síntese de dopamina. No entanto, as manifestações fenotípicas refletem na verdade a diminuição da sinalização pós-sináptica da dopamina. De fato, as evidências apontam para um estado hiperdopaminérgico pré-sináptico predominante em SPI/DWE (Earley *et al.*, 2006). Na dinâmica circadiana da regulação da dopamina, o modelo propõe que a sinalização de dopamina e a regulação do receptor de dopamina atinjam um nadir à noite e um pico pela manhã. Essas funções caem abaixo de um limiar clínico à noite, levando ao agravamento noturno dos sintomas da SPI/DWE (Earley *et al.*, 2014). A regulação negativa pós-sináptica dos receptores D2 devido a um estado hiperdopaminérgico resulta em baixa sinalização dopaminérgica quando os níveis de dopamina são baixos à noite, levando a um déficit relativo

de atividade da dopamina à noite (Allen, 2015).

Dados recentes identificaram outros mecanismos que podem unir deficiência de ferro cerebral e disfunção do sinal de dopamina. Várias fontes de evidência têm implicado a sinalização glutamatérgica em SPI/DWE. Por exemplo, o antagonismo dos receptores N metil-D-aspartato (NMDA) por cetamina e metadona melhoram os sintomas de SPI/DWE (Ferré *et al.*, 2019). Além disso, os ligantes para as subunidades $\alpha 2\delta$ – localizadas nos terminais glutamatérgicos – inibem a transmissão glutamatérgica pré-sináptica e também são tratamentos eficazes para sintomas de SPI/DWE (Ferré *et al.*, 2019). A deficiência de ferro cerebral altera a transmissão glutamatérgica e leva à hipersensibilidade terminal córtico-estriatal. Este efeito é bloqueado por agonistas do receptor de dopamina e ligantes $\alpha 2\delta$, sugerindo que a disfunção glutamatérgica ocorre a montante da disfunção dopaminérgica; no entanto, não está claro se causa o estado hiperdopaminérgico.

Alterações na sinalização da adenosina também podem estar envolvidas. Os receptores A1 estão envolvidos na homeostase do sono e inibem o sistema de excitação ascendente. Os receptores A1 e A2A se conectam com os receptores D1 e D2, respectivamente. Esses complexos - que são altamente expressos no corpo estriado - permitem a modulação inibitória da sinalização da dopamina, de modo que a baixa atividade da adenosina aumenta a atividade dopaminérgica. Além disso, os receptores A1 inibem a atividade pré-sináptica do glutamato. Complexo de receptores A1 e A2A nos terminais córtico-estriatais e modulam a liberação de glutamato. Baixas concentrações de adenosina ativam os receptores A1 para inibir a liberação de glutamato; altas concentrações de adenosina ativam os receptores A2A para aumentar a liberação de glutamato diminuindo os receptores A1 - mais do que os receptores A2A - resultando em um estado hipoadenosinérgico (Ferré *et al.*, 2018). Por esse mecanismo, é possível que esse estado hipoadenosinérgico, potencialmente causado pela deficiência de ferro cerebral, leve tanto a estados hiperdopaminérgicos quanto hiperglutamatérgicos, com aumento da atividade do glutamato piorando o estado hiperdopaminérgico (Ferré *et al.*, 2019). Os estados hipoadenosinérgicos e hiperglutamatérgicos podem explicar a hiperexcitação observada em SPI/DWE, e os estados hiperglutamatérgicos e hiperdopaminérgicos podem explicar as alterações neurofisiológicas nos circuitos córtico-estriatal-talâmicos e sintomas de SPI/DWE (Ferré *et al.*, 2019).

Os receptores opióides também estão implicados na patogênese da SPI/DWE (Mizoguchi *et al.*, 2014). A abstinência de opióides pode provocar SPI/DWE (Gupta *et al.*, 2018), e medicamentos opióides podem melhorar os sintomas de SPI/DWE. Estudos post-mortem revelaram uma deficiência de β -endorfina e metencefalina no tálamo - mas não na

substância negra - em pacientes com sintomas de SPI/DWE (Walters *et al.*, 2009). Esses dados sugerem que os opióides endógenos estão diminuídos nas vias sensoriais, mas não nas vias motoras nesses pacientes.

O envolvimento do metabolismo do ferro e de neurotransmissores (Allen *et al.*, 2007; Earley *et al.*, 2017) associados à predisposição genética, estão relacionadas à SPI/DWE. Finalmente, com o surgimento de novas técnicas de análise genética, diversas variantes genéticas foram descritas como associadas a um risco aumentado de SPI/DWE, maioria delas envolvidas com vias de desenvolvimento neural e metabolismo do ferro.

1.2.5 Genética

SPI/DWE é um distúrbio geneticamente complexo. Embora vários estudos, incluindo estudos com gêmeos, tenham indicado um componente genético (Xiong *et al.*, 2007; Desai *et al.*, 2004), estudos de segregação foram inconclusivos (Mathias *et al.*, 2006). Fatores epigenéticos também desempenham um papel e podem explicar a presença de características não mendelianas e fenocópias em famílias com SPI/DWE (Zimprich, 2012). Pelo menos oito loci de suscetibilidade principais foram identificados através de estudos de ligação, a maioria com um padrão de herança autossômico dominante (Jiménez-Jiménez *et al.*, 2018). Uma meta-análise recente do estudo de associação ampla do genoma confirmou três loci de risco previamente identificados - MEIS1, PTPRD e TOX3 e três novos loci SEMA6D, SETBP1 e MYT1 (Schormair *et al.*, 2018). Um estudo de associação ampla do genoma anterior também descreve loci de risco em BTBD9 e MAP2K5/SKOR1. Essas regiões genômicas de interesse são responsáveis por < 10% da hereditabilidade (Yang *et al.*, 2011). Destacaremos dois locis de particular interesse: MEIS1 e BTBD9.

MEIS1 está envolvido no desenvolvimento do sistema nervoso central e parece ter um papel importante no metabolismo do ferro cerebral. Uma meta-análise recente confirmou que este era o fator de risco genético mais forte para SPI/DWE (Schormair *et al.*, 2018). A variante mais comum associada à SPI/DWE tem sido associada à redução da expressão de MEIS1 nas eminências ganglionares embrionárias, que levam ao desenvolvimento dos gânglios da base. Uma revisão recente apresentou dados inéditos descrevendo evidências de proteína MEIS1 elevada na microvasculatura cerebral em pacientes com SPI/DWE. Além disso, a expressão de MEIS1 aumenta com a deficiência de ferro e diminui com a carga de ferro, sugerindo um papel de MEIS1 no metabolismo do ferro cerebral. Casos de autópsia de SPI/DWE mostram que variantes de MEIS1 foram associadas a um aumento na expressão de

RNA H-ferritina e DMT1 no tálamo, predispondo à condição de ferro mais baixa (Catoire *et al.*, 2011).

A função da proteína 9 (BTBD9) contendo domínio BTB/POZ é incompletamente compreendida. Um polimorfismo patogênico em BTBD9 foi correlacionado com níveis reduzidos de ferro (Stefansson *et al.*, 2007). Os modelos de *Drosophila* mostram uma diminuição da dopamina cerebral de 50% e padrões de consolidação do sono alterados que melhoraram com o tratamento com pramipexol (Freeman *et al.*, 2012). Além disso, a inibição da produção de MEIS1 aumenta a expressão de BTBD9 (Silver *et al.*, 2010).

A maioria das variantes de interesse está associada ao desenvolvimento neural e vias de ferro. Estudos funcionais para elucidar os mecanismos moleculares específicos e conexões com outras vias envolvidas na SPI/DWE precisam ser realizados. Estudos de sequenciamento de genoma completo em larga escala ajudarão a determinar a contribuição de variantes raras e estruturais que podem explicar outra parte da herdabilidade de SPI/DWE.

1.2.6 Tratamento

O tratamento geralmente é iniciado quando os sintomas interferem na qualidade de vida do paciente. Sintomas leves ou infrequentes podem não exigir tratamento. A maior mudança nas diretrizes práticas anteriores foi o incentivo ao uso de ligantes $\alpha 2\delta$ como tratamento de primeira linha, em vez de agonistas do receptor de dopamina. As diretrizes atuais recomendam iniciar com monoterapia; a terapia combinada tem sido eficaz, mas faltam dados de ensaios clínicos randomizados.

O tratamento para SPI/DWE deve ser considerado naqueles pacientes cujos sintomas têm impacto clínico na qualidade de vida ou no sono. Deve-se considerar a reposição completa dos estoques de ferro e a maximização dos tratamentos não farmacológicos antes de iniciar o tratamento farmacológico. Recomenda-se manter horários regulares para dormir e realizar exercícios físicos moderados. Fatores de estilo de vida, como privação de sono e uso de álcool ou tabaco, podem resultar em início precoce ou aumento da gravidade dos sintomas de SPI/DWE (Mitchell, 2011). Deve-se realizar um histórico médico completo para identificar se o paciente está tomando algum medicamento que possa agravar SPI/DWE, como anti-histamínicos, antagonistas dopaminérgicos, drogas anti-náusea, antidepressivos, inibidores da recaptação de serotonina, neurolépticos, betabloqueadores, alguns anticonvulsivantes ou lítio (Winkelman *et al.*, 2005).

As comorbidades associadas devem ser identificadas e tratadas antes do início de

qualquer tratamento. Se a deficiência de ferro (nível de ferritina $< 75 \mu\text{g/mL}$ /ISAT $< 25\%$) for detectada, deve-se administrar suplementação oral de ferro e, em alguns casos, ferro parenteral.

1.2.6.1 Opções de tratamento não dopaminérgico versus dopaminérgico em SPI/DWE

Dois tipos de drogas têm sido extensivamente investigados para o tratamento de SPI/DWE: agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol e rotigotina) e ligantes $\alpha 2\delta$ (pregabalina e gabapentina enacarbil). No passado, os agentes dopaminérgicos eram o tratamento de primeira linha recomendado para SPI/DWE persistente crônica. No entanto, as preocupações com a piora da doença a longo prazo com esses agentes levaram os pesquisadores a procurar novas opções de tratamento. Em contraste com os agonistas da dopamina, os ligantes $\alpha 2\delta$ melhoram tanto os sintomas de SPI/DWE quanto o sono e não causam aumento ou diminuição do controle de impulsos. As diretrizes de consenso recomendam iniciar a terapia farmacológica com ligantes $\alpha 2\delta$ como tratamento de primeira linha para SPI/DWE (Garcia-Borreguero *et al.*, 2011; Gossard *et al.*, 2021).

Benzodiazepínicos também podem ser utilizados, tal como o clonazepam, entretanto por pouco tempo e como terapia coadjuvante. Em casos refratários, os opióides também podem ser utilizados, todavia com doses baixas e por curto período de tempo, a fim de se evitar a dependência.

1.2.7 Associação da SPI/DWE e DII

Alguns estudos têm sugerido que a prevalência da SPI/DWE seja maior nos indivíduos com DII do que na população em geral, uma vez que a DII pode cursar com deficiência na absorção de alguns micronutrientes (Takahara *et al.*, 2017). Becker e colaboradores investigaram a prevalência e gravidade da SPI/DWE em pacientes com DII na Alemanha e relataram que 9,4% dos pacientes com DC e 8% dos pacientes com RCU têm SPI/DWE coexistentes com sintomas de intensidade moderada (Becker *et al.*, 2018). Embora a prevalência de DII não tenha sido diferente da população geral, foi ressaltado a relevância clínica e significância da SPI/DWE na DII, o que levou a uma abordagem interdisciplinar no manejo da DII. Além disso, Takahara *et al.* (2017) realizaram estudos semelhantes em pacientes japoneses com DII e encontraram alta prevalência de 20% e 17,6% de SPI/DWE em pacientes com RCU e DC, respectivamente, em comparação com a população geral. Vários outros trabalhos têm sido realizados nos últimos anos com resultados variados em relação a

prevalência da SPI/DWE em DII (Hoek *et al.*, 2015; Mosli *et al.*, 2020; Weinstock *et al.*, 2010). Essa variação pode ser devido a diferentes metodologias empregadas na implementação de entrevistas, diferentes definições de SPI/DWE (por exemplo, diferentes frequências de sintomas necessários para o diagnóstico) e diferentes origens étnicas nas populações avaliadas. Apesar do aumento crescente da prevalência de DII no Brasil (Gasparini *et al.*, 2018; Quaresma *et al.*, 2019), não houve estudos de SPI/DWE em pacientes com DII neste país.

2. JUSTIFICATIVA

A SPI/DWE tem sido investigada nos pacientes com DII sendo questionado se ela não poderia ser mais uma manifestação extraintestinal da DII. Entretanto, essa entidade ainda é pouco estudada e negligenciada, não fazendo parte dos protocolos de avaliação clínica dos pacientes com DII. No Brasil, não existe estudo avaliando SPI/DWE nos pacientes com DII, sendo importante caracterizar essa síndrome nesse grupo de pacientes, avaliando-se a gravidade da SPI/DWE, os fatores associados, assim como a repercussão no sono, na ansiedade e na depressão. Esse estudo poderá contribuir para aumentar a conscientização sobre a necessidade de se avaliar a SPI/DWE na prática clínica, especialmente nos pacientes portadores de DII.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência e caracterizar a SPI/DWE em uma coorte de pacientes portadores de DC e RCU, acompanhados no ambulatório de DII do HUWC, Fortaleza, Ceará. Além disso, foram avaliadas condições associadas à SPI/DWE, e o impacto que esta tem no sono e no humor (ansiedade e depressão) nos pacientes com DII.

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a associação da SPI/DWE em pacientes com DII em relação ao sexo e a idade;
- b) Avaliar a prevalência e caracterizar a gravidade da SPI/DWE em pacientes com DII;
- c) Comparar a prevalência de SPI/DWE entre grupo de pacientes portadores de DC e RCU;

- d) Avaliar a associação de SPI/DWE e anemia e deficiência de B12;
- e) Avaliar a associação entre SPI/DWE e ansiedade e depressão;
- f) Avaliar a associação entre SPI/DWE e qualidade do sono.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Estudo epidemiológico, observacional, analítico do tipo transversal, realizado no ambulatório de DII do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará, período de janeiro a julho de 2022. O ambulatório atende primariamente pacientes do Sistema Unico de Saúde e é referência de DII para o estado do Ceará. Foi iniciado em 2004 e tem aproximadamente 800 pacientes cadastrados.

4.2 Aspectos éticos

Estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – com parecer consubstanciado do CEPE número 3.311.427. Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Informado (TCLE) (ANEXO G).

4.3 Casuística

Foi utilizado amostra de conveniência formada por pacientes portadores de DC e RCU. A DII foi confirmada através de critérios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos segundo a classificação de Montreal (Satsangi *et al.*, 2006).

O diagnóstico de SPI/DWE foi realizado através da aplicação de questionário para SPI/DWE. Quando o questionário para SPI/DWE nesta abordagem inicial foi positivo para as quatro perguntas principais, o paciente foi encaminhado para o neurologista para avaliação clínica mais detalhada, aplicação do questionário de gravidade da SPI/DWE (ANEXO F), previamente validado para a população brasileira (Masuko *et al.*, 2008), exame neurológico, quando necessário, realização de eletroneuromiografia.

4.4 Cálculo da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na fórmula para populações infinitas superiores a 100.000 sendo o nível de confiança de 95% e erro máximo permitido de 5%. Considerando-se que a prevalência SPI/DWE em pacientes com DII seja de aproximadamente 10% foi necessário incluir pelo menos 185 pacientes.

4.5 Seleção dos pacientes

4.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes portadores de DII acima de 18 anos de ambos os sexos que concordaram em participar do estudo e assinaram o TCLE.

4.5.2 Critérios de exclusão

- a) Pacientes menores de 18 anos de idade, e aqueles que não assinaram o TCLE;
- b) Pacientes com diagnóstico confirmado de insuficiência renal e hepática, doenças autoimunes, malignidade, infecção viral recente. Condições como câimbras, lesão focal nas pernas, desconforto posicional, artrite, edema nas pernas, estase venosa, mialgia, drogas indutoras de acatisia, claudicação neurogênica ou vascular, fibromialgia e portadores de neuropatia periférica e gestantes. Todas causas de confusão diagnóstica com SPI/DWE ou causas secundária. Mantido pacientes diabéticos.

4.6 Procedimentos

Foram aplicados questionários contemplando aspectos demográficos, epidemiológicos, clínicos, de atividade da DII, qualidade do sono, ansiedade, depressão e gravidade da SPI/DWE. Foi também realizada consulta dos prontuários para obter dados laboratoriais e complementação de dados clínicos. Na avaliação da atividade da DII, foram realizados os questionários de Harvey-Bradshaw (Harvey *et al.*, 1980) e de Truelove (Truelove *et al.*, 1955) para DC e RCU, respectivamente. Avaliação do impacto da SPI/DWE no sono e no humor (ansiedade e depressão) através dos seus respectivos questionários (IQSP - index de qualidade do sono de Pittsburgh) (Buysse *et al.*, 1989) e a EAD (Escala de Ansiedade e Depressão)

(Zigmond *et al.*, 1983). Para avaliação da SPI/DWE, foi aplicado questionário com as quatro perguntas para SPI/DWE. Quando o questionário para SPI/DWE nesta abordagem inicial foi positivo para as quatro perguntas principais, o paciente foi encaminhado para o neurologista para avaliação clínica mais detalhada, aplicação do questionário de gravidade da SPI/DWE, previamente validado para a população brasileira (Masuko *et al.*, 2008), exame neurológico e, quando necessário, realização de eletroneuromiografia.

4.6.1 Dados demográficos, clínicos e antropométricos

Foram aplicados questionários (Anexo A) que contemplaram dados como idade, gênero, alcoolismo, condições clínicas associadas como o diabetes, hipertensão, caracterização da DII, duração da doença.

4.6.2 Questionário para síndrome das pernas inquietas/doença de Willis-Ekbom

Foram considerados com SPI/DWE os pacientes que preencheram os critérios diagnósticos recomendados pelo International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) (Allen *et al.*, 2014) Esses critérios estão descritos a seguir:

Você apresenta necessidade de movimentar as pernas, geralmente acompanhada ou causada por sensações desagradáveis nas pernas (formigamento, dormência, queimação,...)?

() Sim () Não

A sua necessidade de mover as pernas ou a sensação desagradável de desconforto começa ou piora durante períodos de repouso ou inatividade, como sentado ou deitado?

() Sim () Não

A sua necessidade de mover as pernas ou a sensação desagradável é aliviada total ou parcialmente por movimentos, tais como caminhar, alongar-se, curvar-se.

() Sim () Não

A sua necessidade de mover as pernas ou a sensação desagradável surge ou piora no final do dia ou à noite?

() Sim () Não

Observação: Foi necessário, para o diagnóstico, que todos estes critérios estivessem presentes. Foi necessário também que sintomas primários de outras condições médicas ou comportamentais, mencionadas nos critérios de exclusão acima, não estivessem presentes, o que aumenta bastante a especificidade dos critérios diagnósticos.

A escala de gravidade da SPI/DWE (ANEXO F), previamente validada para a população brasileira (Masuko *et al.*, 2008) foi graduada em leve (0 a 10), moderada (11 a 20), grave (21 a 30), ou muito grave (31 a 40), conforme escore já estabelecido pelo Grupo Internacional de Estudos da SPI/DWE.

Os pacientes, após o diagnóstico clínico de SPI/DWE, exame neurológico normal e que não se enquadraram nos critérios de exclusão, foram categorizadas como SPI/DWE.

Dos 210 pacientes avaliados, 36 pacientes preencheram inicialmente os critérios de SPI/DWE pelo questionário em questão. Destes somente 25 foram caracterizados como tendo SPI/DWE pelos critérios de exclusão acima mencionados e anamnese e exame neurológico normal.

4.6.3 Índice de Atividade da Doença

Severidade e atividade da doença foram estimadas baseando-se na avaliação de variáveis clinicamente relevantes. Para fazer a avaliação clínica nos pacientes com DC foi utilizada o índice de atividade inflamatória de Harvey-Bradshaw – IHB (Harvey *et al.*, 1980) (ANEXO B), que leva em consideração cinco itens para a avaliação: estado geral, dor abdominal, número de evacuações líquidas/dia, presença de massa abdominal e complicações. De acordo com esse índice, pacientes em remissão clínica tem valor $\leq$ a 4, na DC moderada seu valor é $\geq$ a 5 e $\leq$ a 7, e na doença moderada a grave é $\geq$ a 8. Para pacientes com RCU, a severidade da doença foi avaliada de acordo com seis critérios propostos por Truelove & Witts (Truelove *et al.*, 1955) (ANEXO C). Um escore de 6 no Índice de Severidade da Colite Ulcerativa de TrueloveWitts (TWT) indica doença de “leve” severidade. Escores acima de 6 indicam doença “moderada” ou “grave”. A fim de criar um critério comum de atividade e severidade da doença tanto para pacientes com DC como para aqueles com RCU, uma variável categórica foi criada: “doença em remissão”. Codificou-se como “não” (doença que não estivesse atividade/severidade) $IHB \leq 4$ ou $TWT \leq 6$ e “sim” (doença em atividade moderada ou severa) $IHB \geq 4$ ou $TWT > 6$.

4.6.4 Escala de ansiedade e depressão (EAD)

Os pacientes responderam ao questionário que corresponde a Escala de Ansiedade e Depressão (EAD) (ANEXO D) que tem por objetivo identificar em cada paciente os sintomas depressivos e ansiosos. Essa escala já foi utilizada em outros estudos que avaliaram esses dois

aspectos psicológicos em pacientes com DII, demonstrando boa confiabilidade. A Escala de Ansiedade e Depressão (EAD) a ser utilizada foi desenvolvida por Zigmond *et al.* (1983) e validada a versão brasileira por Botega *et al.* (1995). É utilizada para identificar sintomas de ansiedade (emoções desagradáveis, sensação de perigo, desconforto corporal) e sintomas depressivos. Trata-se de uma escala simples, composta por 14 questões de múltipla escolha sendo composta por duas subescalas, uma para ansiedade (EAD-A) e outra para depressão (EAD-D), com pontuação global separadamente para cada subescala variando de zero a vinte e um pontos. Foram considerados portadores de sintomas ansiosos e/ou depressivos os pacientes que apresentavam ponto de corte ≥ 8 em cada subescalaseparadamente.

4.6.5 Escala de qualidade do sono

O Pittsburgh Sleep Quality Index (IQSP) (ANEXO E) avalia a qualidade do sono em relação ao último mês. Foi elaborado por Buysse (1989) e foi validada a versão em português por Bertolazi *et al.* (2011) e tem como importante característica fornecer a combinação da informação quantitativa e qualitativa sobre o sono. Seu objetivo é fornecer uma medida de qualidade de sono padronizada, fácil de ser respondida e interpretada, sendo clinicamente útil na avaliação de vários transtornos do sono que afetem a sua qualidade. O questionário consiste em 19 (dezenove) questões sobre o sono do próprio paciente e 5 (cinco) questões correspondentes ao que o seu companheiro de quarto fala sobre o sono desse paciente. Sendo essas 5 (cinco) últimas apenas para informações clínicas. As 19 (dezenove) questões sobre o sono do próprio paciente avaliam uma grande variedade de fatores relacionados à qualidade do sono, incluindo estimativas da duração do sono, latência, frequência e gravidade de problemas específicos relacionados ao sono (Buysse *et al.*, 1989). As 19 (dezenove) questões são agrupadas em 7 (sete) componentes com pesos distribuídos em uma escala de 0 a 3. Onde esses 7 (sete) componentes são: a qualidade subjetiva do sono, a latência para o sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, os transtornos do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna (Buysse, *et al.*, 1989). As pontuações desses componentes são então somadas para produzirem um escore global, que varia de 0 a 21, onde, quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Um escore global de IQSP > 5 indica que o indivíduo está apresentando grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes, ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes, já um escore global IQSP < 5 indica que o paciente não apresenta problemas relacionados ao sono (Buysse *et al.*, 1989).

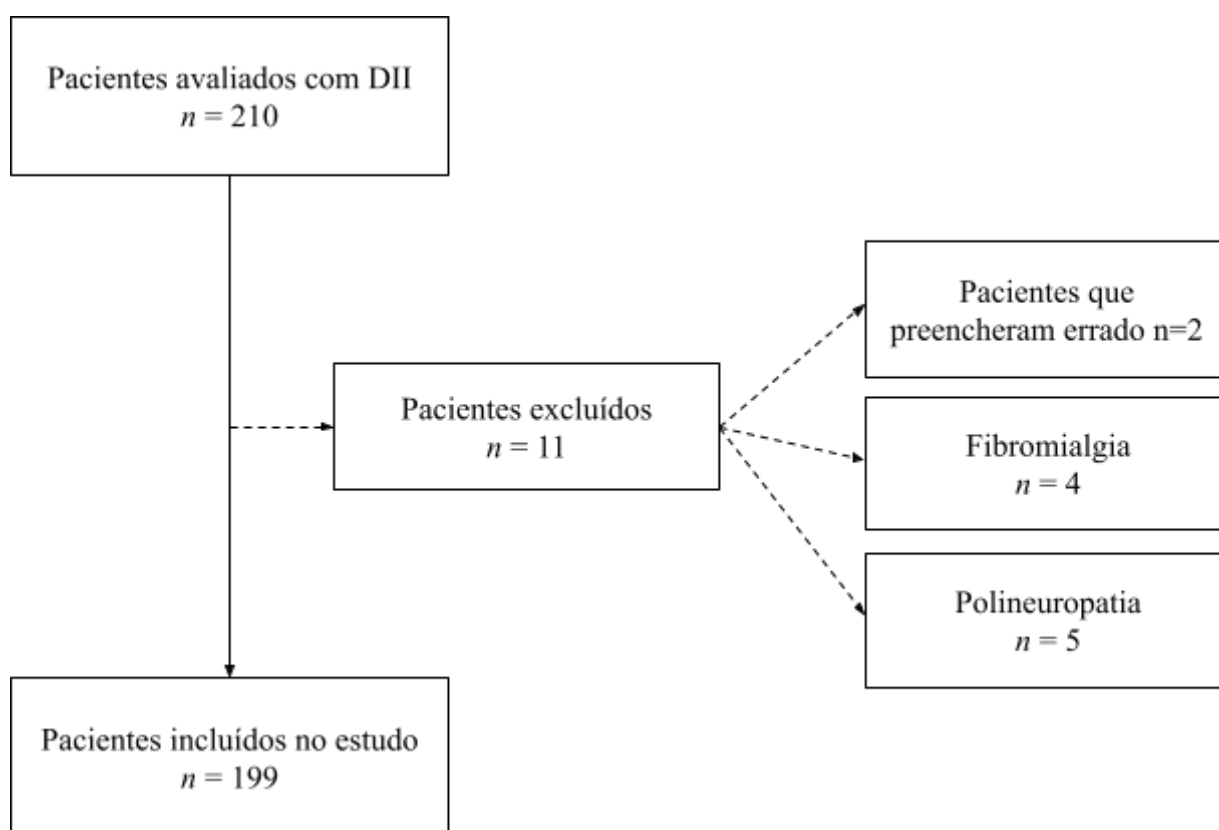
4.7 Análises estatísticas

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando a ferramenta de eletrônica de coleta e gerenciamento de dados REDCap¹ hospedadas na Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo de Hospitais Universitários da UFC (Harris *et al.*, 2009). Após a coleta de dados, as variáveis do estudo foram expressas em média, desvio-padrão, mediana e prevalência. Na análise das características dos participantes foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, verificada a não aderência dos dados à distribuição gaussiana. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizamos o teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Uma análise de regressão logística binária foi realizada para avaliar o comportamento das variáveis independentes frente ao desfecho deste estudo. Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico R (R Core Team (2019) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.)

5. RESULTADOS

Foram avaliados 210 pacientes portadores de DII (RCU, DC) de ambos os sexos, entretanto quando de posse do questionário para SPI/DWE, somente 36 preencheram todos os quatro critérios necessários ao diagnóstico. Destes 36 pacientes, 11 foram excluídos após avaliação neurológica, por apresentarem polineuropatia (5), fibromialgia (4) e 2 não entenderam o questionário. Foram incluídos no estudo 199 pacientes.

Fluxograma



5.1 Descrição da amostra

Um total de 199 pacientes portadores de DII foram incluídos no estudo, 87 (43%) são do sexo masculino e 112 (57%) do sexo feminino, 51,2% com retocolite ulcerativa ($n = 102$) e 48,7% de doença de Crohn ($n = 97$), a média de idade foi de 46 ± 17 anos e o tempo de duração da doença de 10 ± 7 anos. A média de peso corporal foi de 66 ± 14 . Em relação ao etilismo, que é uma causa frequente de polineuropatia, não houve pacientes em uso regular de álcool. No tocante às doenças crônicas, os pacientes, quando perguntados sobre hipertensão e diabetes 20 e 18%, respectivamente, responderam ter estas enfermidades. A Tabela 1 mostra a estatística descritiva relacionada a dados clínicos e demográficos dos pacientes portadores de DII.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes portadores de DII em função de dados clínicos e demográficos, Fortaleza/CE 2022.

Variáveis	N ¹
Sexo	
Masculino	87 (43%)
Feminino	112 (57%)
Idade (anos)	46 ± 17 [44]
Peso (kg)	66 ± 14 [65]
Altura	$1,75 \pm 32,78$ [1,61]
DII	
DC	97 (49%)
RCU	102 (51%)
Duração da DII	$10,0 \pm 7$ [8]
Etilismo	
Sim	0 (0%)
Hipertensão arterial	41 (20%)
Diabetes mellitus	37 (18%)

Fonte: elaborado pelo autor

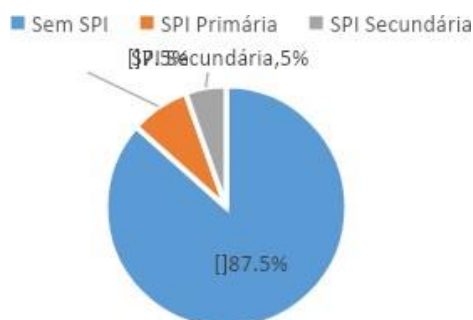
¹ N (%); Média $\pm$ Desvio Padrão [Mediana].

5.2 Prevalência de SPI/DWE em DII

A prevalência de SPI/DWE em pacientes com DII foi de 12,5% ($n = 25/199$). A grande maioria dos pacientes com SPI/DWE era do sexo feminino 80% (20/25). Dos 25 pacientes, 52% (13/25) eram portadores de DC e 48% (12/25) de RCU. A prevalência estratificada por patologia foi de 13,4% para DC (13/97) e 11,7% para RCU (12/100). Destes 25 pacientes com SPI/DWE, 10 (40%) pacientes eram portadores de diabetes mellitus, vale ressaltar que os 10

pacientes diabéticos não tinham achados de neuropatia periférica. Apresentaram SPI/DWE de causa idiopática ou primária 15 pacientes (60,0%). A prevalência de pacientes com a forma secundária ao diabetes representou 5% (10/199) da amostra (figura 1) e a idiopática 7,5% (15/199), sendo 8% (8/99) de DC e 7% (7/100) de RCU (Tabela 1 e 2).

Figura 1. Prevalência de SPI em pacientes com DII, Fortaleza/CE 2022.



Fonte: Elaborado pelo autor

Em relação à gravidade da doença, somente um paciente apresentou-se com leve gravidade, os demais pacientes com SPI/DWE mostraram-se com gravidade moderada; nenhum mostrou gravidade severa ou muito severa neste estudo.

Ao se avaliar os dados clínicos e demográficos dos pacientes com DII em função da SPI/DWE, observamos significativa associação entre sexo feminino com SPI/DWE ($p = 0,011$). Entretanto, em relação aos demais itens, tais como idade, peso, altura, DC e RCU, duração da doença, etilismo e hipertensão não houve dados significantes; entretanto, em relação ao diabetes, houve uma significativa proporção de indivíduos diabéticos ($p = 0,013$) (tabela 2). O sexo feminino foi significativamente associado a SPI/DWE mesmo após análise por regressão logística ($p = 0,003$ OR:6,27; IC95% 2,08–23,9) (tabela 8).

Tabela 2. Dados clínicos e demográficos dos pacientes com DII em função da SPI/DWE.

Variáveis	DII com SPI/DWE (n = 25) ¹	DII sem SPI/DWE (n = 174) ¹	p-value ²
Sexo			0,011
Masculino	5 (20,0%)	83 (47,7%)	
Feminino	20 (80,0%)	91 (52,2%)	
Idade	49 ± 14 [50]	45 ± 18 [40]	0,24
DII			0,94
DC	13 (52,0%)	84 (48,2%)	
RCU	12 (48,0%)	90 (51,7%)	
Duração da DII	12 ± 8 [10]	9 ± 6 [8]	0,09
Etilismo			0,44
Sim	1 (4,0%)	15 (8,6%)	
Hipertensão arterial	7 (28,0%)	34 (19,5%)	0,444
Diabetes mellitus	10 (40,0%)	30 (17,2%)	0,013

Fonte: Elaborado pelo autor

¹ n (%); Média ± Desvio Padrão [Mediana].² Teste qui-quadrado de independência; Teste de soma de postos de Wilcoxon; Teste exato de Fisher.

5.3 Análise dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com DII estratificados em função de Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom

A tabela 3 apresenta a análise dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com DII com ou sem diagnóstico de SPI/DWE. Os dados mostram que os pacientes com DII quando estratificados pela presença ou não de SPI/DWE não possuíam valores significativamente reduzidos ou alterados para anemia, glicemia, hemoglobina glicada, ferro, atividade inflamatória e vitamina B12 (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros laboratoriais dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal em função do diagnóstico de Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom, Fortaleza/CE 2022.

Variáveis	DII com SPI/DWE (n = 25) ¹	DII sem SPI/DWE (n = 174) ¹	p-value ²
Anemia			0,425
Sim	5 (20,0%)	26 (14,9%)	
Não	20 (80,0%)	148 (85,0%)	
Glicemia	110 ± 39 [97]	99 ± 30 [93]	0,099
Hemoglobina glicada	6,53 ± 1,79 [5,90]	99 ± 30 [93]	0,433
VHS	21 ± 18 [13]	16 ± 16 [12]	0,208
PCR	1,21 ± 1,84 [0,38]	1,68 ± 4,46 [0,30]	0,736
Vitamina B12	370 ± 144 [319]	437 ± 192 [390]	0,227

Fonte: Elaborado pelo autor

¹ n (%); Média ± Desvio Padrão [Mediana].

² Teste qui-quadrado de independência; Teste de soma de postos de Wilcoxon; Teste exato de Fisher.

5.4 Caracterização do Índice de Harvey Bradshaw para os pacientes diagnosticados com DC e estratificados pela presença de SPI/DWE.

A tabela 4 apresenta o resultado da análise dos escores de Harvey Bradshaw nos pacientes com DC. Verifica-se para os 97 pacientes com DC avaliados no presente estudo, que houve um predomínio de pacientes descritos em remissão ou quadro leve da DC em um total de 85,5% e somente 14,5% apresentavam a forma moderada/severa (Tabela 4).

A análise dos pacientes portadores de DC em função da presença de SPI/DWE mostra que houve uma maior proporção de pacientes com SPI/DWE em atividade moderada/severa do que no grupo que estava em remissão, sendo a diferença significativa estatisticamente ($p = 0,031$) (Tabela 4).

Tabela 4 Índice de atividade da doença de Crohn em função da Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis Ekbom, Fortaleza/CE 2022.

Atividade da DC ¹	DII com SPI/DWE (n = 13)	DII sem SPI/DWE (n = 84)	p-value ²
Remissão/leve	8 (72,1%)	75 (89,2%)	0,031
Moderada/Severa	5 (38,4)	9 (10,7%)	

Fonte: Elaborado pelo autor 1 Índice de Harvey Bradshaw para Atividade da Doença de Crohn (Escore: Doença em Remissão < 5 ; Doença com Atividade Leve 5-7 ; Doença com Atividade Moderada/Severa ≥ 8). 2Teste exato de Fisher.

5.5 Atividade da RCU em função da presença de Síndrome das Pernas inquietas/Doença de Willis-Ekbom, Fortaleza/CE 2022.

A atividade da RCU avaliada através do Índice de Trulove-Witts modificado mostra que a maioria dos pacientes encontravam-se com doença inativa ou leve 96%, e somente 4% com RCU moderada/grave. Quando realizado a análise dos pacientes portadores de RCU em função da presença de SPI/DWE, observamos achados semelhantes entre os grupos com SPI/DWE e não SPI/DWE, 92% versus 96%, respectivamente, para pacientes com doença leve ou inativa e 7,1% versus 3,5% nessa amostragem ($p = 0,672$).

5.6 Ansiedade e depressão nos pacientes portadores de DII e estratificados pela presença de SPI/DWE.

A tabela 5 apresenta os resultados dos escores para ansiedade e depressão. Foram obtidos resultados de 198 pacientes.

Ao estratificar os pacientes pela presença de SPI/DWE, observou-se que os pacientes com DII e SPI/DWE tiveram uma proporção de sintomas ansiosos de 72%, (18/25), contra 34%, (59/174) sem SPI/DWE, sendo essa associação estatisticamente significativa com $p = 0,001$ e que se manteve associada após análise logística ($p = 0,0001$ OR:7,5%; IC 95,0 % 2,5–24,8) (tabela 8).

Com relação aos pacientes com depressão, não observamos predominância de casos depressivos 44% (11/25) em pacientes com SPI/DWE em relação aos pacientes sem SPI/DWE 30% 52/174 (Tabela 5).

Tabela 5. Ansiedade e depressão em portadores de doença inflamatória intestinal em função da Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis Ekbohm, Fortaleza/CE 2022.

Variável	DII com SPI/DWE (N = 25)	DII sem SPI/DWE (N = 173)	p-value ²
Ansiedade			0,001
<8	7 (28,0%)	114 (66,0%)	
>=8	18 (72,0%)	59 (34,0%)	
Depressão			0,162
<8	14 (56,0%)	121 (70,0%)	
>=8	11 (44,0%)	52 (30,0%)	

²Teste qui-quadrado de independência; Teste de soma de postos de Wilcoxon; Teste exato de Fisher

5.7 Qualidade do Sono dos pacientes portadores de DII, estratificados pela presença de SPI/DWE.

A tabela 6 apresenta os resultados do questionário de qualidade do sono IQSP. Dos 199 pacientes com DII avaliados na coorte, 170 preencheram o questionário de sono. A maioria dos pacientes com DII (88,3 %) apresentaram má qualidade de sono (pontuação maior ou igual a 5). Dos 24 pacientes com SPI/DWE, 87,5% (21/24) tinham má qualidade de sono, contra 129 dos 146 sem SPI/DWE (88,3%) com valor de $p > 0,999$. Entretanto, o score médio da pontuação foi maior no grupo com SPI/DWE $11,0 \pm 3,9$ (12,0) versus $8,0 \pm 3,2$ (7,0) $p = 0,001$ (Tabela 6). Portanto, quando a qualidade do sono foi avaliada através de média e desvio padrão dos escores, foi observado que os pacientes com SPI /DWE têm pior qualidade de sono.

Tabela 6. Qualidade do sono dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal em função da Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis Ekbohm, Fortaleza/CE 2022.

Score de Qualidade do Sono ¹	SPI/DWE Positivo (n = 24)	SPI/DWE Negativo (n = 146)	p-value
Scores Média $\pm$ DP ²	$11,0 \pm 3,9$ [12,0]	$8,0 \pm 3,2$ (7,0)	0,001
Boa qualidade de sono (scores < 5)	3 (12,5%)	17 (12%)	0,999
Má qualidade de sono (scores $\geq$ 5)	21 (87,5%)	129 (88,3%)	

Fonte: Elaborado pelo autor

¹ Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (IQSP)

² Desvio Padrão DP [Mediana]

³ Teste exato de Fischer.

A tabela 7 analisa as sete subcategorias do IQSP dos grupos de pacientes portadores de DII com e sem SPI/DWE, onde foi observado significância estatística nos domínios de qualidade do sono ($p = 0,001$), eficiência do sono ($p = 0,002$), menor duração do sono ($p = 0,001$) e disfunção diurna ($p = 0,001$).

Tabela 7. Escore do IQSP por domínios dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal em função da Síndrome das Pernas Inquietas/Doença de Willis Ekbohm, Fortaleza/CE 2022.

Escore IQSP	Pacientes	DII com SPI/DWE	DII sem SPI/DWE	p-value
Qualidade do sono	178	1,88±0,93 (2,00)	1,04±0,71 (1,00)	0,001
Latência do sono	178	1,53±0,87 (2,00)	1,21±1,04 (1,00)	0,176
Duração do sono	199	1,59±0,80 (2,00)	0,63±0,91 (0,00)	0,001
Eficiência do sono	199	2,47±0,62 (3,00)	1,57±1,15 (2,00)	0,002
Distúrbio do sono	199	2,88±0,48 (3,00)	2,91±0,41 (0,783)	0,783
Uso de medicações para o sono	179	0,82±1,24 (0,00)	0,48±1,03(0,00)	0,157
Disfunção diurna	176	1,53±0,80 (2,00)	0,75±0,88 (0,00)	0,001

Fonte: elaborada pelo autor

Média ± desvio padrão [mediana], baseado no teste U de Mann Whitney para os diferentes domínios

A tabela 8 apresenta uma regressão logística uni e multivariada em que variáveis independentes são analisadas com o objetivo de se avaliar àquelas em que estariam mais relacionadas ao surgimento da SPI/DWE em pacientes com DII. As variáveis avaliadas foram gênero, Tempo de duração da doença, ansiedade, depressão, hemoglobina e hematócrito. Foi observado que o sexo feminino e a ansiedade mostraram significância estatística na análise uni e multivariadas nesta coorte de pacientes com DII para o desfecho de SPI/DWE.

Tabela 8. Regressão Logística Uni e Multivariada com Desfecho Positivo para Síndrome da Pernas Inquietas/Doença de Willis-Ekbom

Variáveis	N	Univariada			N	Multivariada		
		OR Bruto ¹	95% IC ¹	p		OR Ajustado ¹	95% IC ¹	p
Sexo	211				170			
Masculino		1,00	—			—	—	
Feminino		5,86	2.36, 17.8	0,001		6,27	2.08, 23.9	0,003
6. Doença inflamatória intestinal	209				170			
DC		1,00	—			—	—	
RCU		1,18	0.57, 2.46	0,654		0.94	0.38, 2.35	0,899
7. Tempo de duração da doença (anos)	171	1,04	0.99, 1.10	0,137	170	1,02	0.95, 1.09	0,575
Ansiedade	210				170			
<8		1,00	—			—	—	
≥8		5,07	2.35, 11.7	0,001		7,50	2.51, 24.8	0,001
Depressão	210				170			
<8		1,00	—			—	—	
≥8		2,85	1.38, 6.01			1,00	0.34, 2.89	0,996
Hemoglobina	211				170			
Normal		1,00	—			—	—	
Alterado		0,68	0.26, 1.57	0,391		0,96	0.17, 4.32	0,964
Hematócrito	211				170			
Normal		1,00	—			—	—	
Alterado		0,38	0.11, 1.04	0,086		0,53	0.07, 3.22	0,503

Fonte: elaborada pelo autor

OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

6. DISCUSSÃO

A SPI/DWE é uma doença do sistema nervoso central que recentemente tem sido associada à DII. A SPI/DWE pode se manifestar de forma idiopática, também denominada primária, ou estar associada a outras patologias, o que se denomina a forma secundária. Revisões recentes da SPI/DWE "secundária" e suas comorbidades subjacentes mais comuns revelaram fortes evidências para o aumento da prevalência da SPI/DWE na deficiência de ferro, gravidez e doença renal, além da probabilidade de associação entre SPI/DWE e algumas doenças cardiovasculares em mulheres, diabetes, enxaqueca, uma associação mais fraca é descrita com anemia, hipertensão, esclerose múltipla e ataxia (Gossard *et al.*, 2021).

Assim como outras doenças neurológicas, até pouco tempo atrás, não havia sido descrita a prevalência da SPI/DWE na DII, sendo essa entidade clínica negligenciada na abordagem dos pacientes com DII. Alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado que a prevalência de SPI/DWE em pacientes com DII é maior que na população geral (Alharbi, *et al.*, 2021; Hoek *et al.*, 2015; Takahara *et al.*, 2017; Weinstock *et al.*, 2010). Weinstock *et al.* (2010), um dos pioneiros no estudo de SPI/DWE, postula que SPI/DWE possa ser uma manifestação extraintestinal da DII.

O presente estudo é o primeiro no Brasil a avaliar a prevalência da SPI/DWE em pacientes com DII. Foram avaliados 199 pacientes com DII, observou-se uma prevalência de 12,5% (25/199) de SPI/DWE. Segundo a escala de gravidade da doença, um paciente apresentou sintomas de SPI/DWE leve, os demais pacientes se mostraram com sintomas moderados e nenhum desses mostrou envolvimento acentuado da SPI/DWE. Todos os pacientes com SPI/DWE moderada apresentaram sintomas pelo menos duas vezes por semana, portanto a quase totalidade dos pacientes apresentaram SPI/DWE com significância clínica. Ao estratificar os casos por subgrupo de DII, observou-se que a prevalência de SPI/DWE entre DC e RCU foi similar, 13,4% (13/97), contra 11,7% (12/102), respectivamente. Destes 25 pacientes diagnosticados como SPI/DWE, 10 (40%) eram diabéticos, mas sem neuropatia periférica. Por conseguinte, 7,5% (15/199) dos pacientes apresentaram SPI/DWE sem uma causa conhecida, com taxa similar entre grupo de pacientes com DC e RCU, 8,2% (8/97) e 6,8% (7/102), respectivamente.

Os resultados encontrados nessa investigação são semelhantes aos relatados por Becker *et al.* (2018), na Alemanha, onde foram avaliados 353 pacientes com DII e reportado prevalência de SPI/DWE de 9,4% em pacientes com DC e 8% em pacientes com RCU. Outro

estudo recente realizado na Arabia Saudita por Mosli *et al.* (2020) obteve uma prevalência de SPI/DWE de 7,34% (16/218). Nesse estudo, 10 pacientes foram excluídos do grupo de SPI/DWE em DII por estarem dentro das condições clínicas que mimetizam o diagnóstico de SPI/DWE. Vale a pena ressaltar que, similarmente ao presente estudo, esses dois estudos além da triagem inicial com o questionário com os quatro critérios clínicos essenciais, um neurologista avaliou clinicamente os pacientes com DII com suspeita de SPI/DWE para diagnóstico definitivo e gravidade.

Por outro lado, alguns estudos relataram prevalência mais elevada de SPI/DWE nos pacientes com DII do que as encontradas na presente coorte. Weinstock *et al.* (2010) avaliaram 272 pacientes norte-americanos, portadores de DC, e encontraram uma prevalência de 30,2%; Hoek *et al.* (2015), na Holanda, obtiveram uma prevalência de 25,7% (37/144). Takahara *et al.* (2017), no Japão, estudando 80 pacientes com DII (DC e RCU), obtiveram uma prevalência de 20%, sendo 21,7% de pacientes com RCU e 17,6% com DC. Na Arabia Saudita, estudo de 2021, conduzido por Alharbi *et al.* (2021) estudando 377 pacientes, encontraram uma prevalência de 21,5%.

Uma razão para esses resultados divergentes em relação à prevalência de SPI/DWE em pacientes com DII pode ser devido ao fato de que nos estudos onde foram encontradas uma prevalência menor (Becker *et al.*, 2018; Mosli *et al.*, 2020) e o presente estudo, o diagnóstico foi estabelecido com método de triagem (questionário), com a necessidade de todos os quatro critérios presentes, e, no seguimento, avaliação com neurologista em que o quinto critério do consenso da IRLSSG de 2014 foi utilizado, excluindo todas as condições que estão nos critérios de exclusão do presente trabalho. Em contraste, a caracterização de SPI/DWE nos estudos que encontraram maior prevalência de SPI/DWE na DII, baseou-se apenas em questionário contendo os quatro critérios essenciais para SPI/DWE, não sendo excluído tais condições que mimetizam SPI/DWE, tais como câibras, lesão focal nas pernas, desconforto posicional, artrite, edema nas pernas, estase venosa, mialgia, drogas indutoras de acatisia, claudicação neurogênica ou vascular e, sobretudo, neuropatia periférica, incluindo a diabética, que é o principal diagnóstico diferencial. No presente estudo, foi realizado, além do exame neurológico dos pacientes selecionados, a eletroneuromiografia, quando necessária, para se descartar neuropatia periférica de fibras grossas. Tal método necessitou ser realizada somente em três pacientes. Dos pacientes sintomáticos para neuropatia periférica, alguns já tinham exame eletroneuromiográfico recente na nossa instituição.

Nos pacientes com SPI/DWE, a grande maioria (80%) era do sexo feminino. Vários estudos relatam que as mulheres são afetadas pela SPI/DWE cerca de duas vezes mais do que

os homens (Becker *et al.*, 2018; Manconi *et al.*, 2012). Essa observação foi relatada inicialmente em 1945 onde Ekbom descreveu com detalhes os primeiros casos clínicos SPI/DWE. Ele, no entanto, relatou essa diferença de gênero principalmente para aqueles com sintomas mais graves. Uma possível explicação para essa diferença entre os sexos, podem ser elencadas como as diferenças inerentes ao sexo das percepções sensitivas, as alterações hormonais e as reduções das reservas de ferro corporais (Eckeli *et al.*, 2011). Entretanto, um estudo recente feito da Arábia Saudita mostrou uma predominância no sexo masculino (Alharbi *et al.*, 2021).

No presente estudo, não foi observado associação estatisticamente significativa com a idade, entretanto, no estudo de Alharbi *et al.* (2021), avaliando pacientes com SPI/DWE com DII, foi observado um maior risco de se desenvolver SPI/DWE em pacientes com idade mais avançada 46-59 anos.

Schinlbeck *et al.* (2017) no seu relato de 2017, avaliando o impacto de SPI/DWE em DII, não observou, na sua amostra, relação entre SPI/DWE com a atividade da doença, semelhante ao que foi encontrado no presente estudo para RCU. Vale ressaltar que a maioria dos pacientes com RCU estavam em remissão clínica. Nos pacientes com DC, foi observado significativa associação entre SPI/DWE e maior atividade da DC, esse fato pode estar relacionado à síndrome disabsortiva costumeiramente encontrada nesses pacientes, levando à deficiência de micronutrientes.

A prevalência e o risco de SPI/DWE parece ser maior em pacientes diabéticos do que nos não-diabéticos, segundo revisão sistemática recente sugere (Ning *et al.*, 2022). O diabetes mellitus é uma condição clínica que pode levar à neuropatia sensitiva de fibras finas e também de fibras grossas com o evoluir da doença, que se apresenta com sintomas parestésicos, geralmente positivos de queimação e, também, negativos de dormência, e que pode ser uma entidade clínica que mimetize SPI/DWE. No presente estudo, a maioria dos pacientes com SPI/DWE excluídos das análises por terem polineuropatia eram portadores de diabetes e mesmo após a exclusão desses pacientes, foi observado que 40% (10/25) dos pacientes com DII e SPI/DWE eram portadores de diabetes versus 17% (30/174) nos pacientes sem SPI/DWE.

Revisões sistemáticas relatam uma maior prevalência de SPI/DWE em pacientes com deficiência de ferro (Allen *et al.*, 2007; Trenkwalder *et al.*, 2016). Além disso, estudos fisiopatológicos acrescentaram informações sobre possíveis mecanismos de deficiência de ferro e SPI/DWE (Earley *et al.*, 2014). Na DII, estudo realizado por Becker *et al.* (2018) relatou que a deficiência de ferro estava presente em um terço dos pacientes com SPI/DWE e que após suplementação com ferro por quatro semanas foi observado melhora significativa em sete

de oito pacientes acompanhados. No presente estudo, não foi avaliado ferritina e ferro sérico nos pacientes com DII, e não houve associação entre SPI/DWE e anemia, em consonância com estudo de Mosli *et al.* (2020).

Mosli *et al.* (2020) avaliando um total 218 pacientes com DII e 211 controles saudáveis, observaram associação de deficiência de vitamina B12 em pacientes com SPI/DWE com DII. O’Keeffe *et al.* (1994), avaliaram pacientes com SPI/DWE com deficiência de B12, observaram melhora significativa da sintomatologia da SPI/DWE quando da reposição vitamínica, importante ressaltar que foi incluído número reduzido de pacientes. No presente estudo, não foi observado associação de deficiência de B12 com pacientes SPI/DWE com DII, similarmente ao que foi reportado em estudo conduzido por Tasdemir na Turquia (Tasdemir *et al.*, 2010).

Pacientes com DII parecem ter mais predisposição a evoluir com distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo transtornos de humor, transtornos de ansiedade e má qualidade do sono (Graff, 2011). Ao lado da interrupção noturna devido à diarreia e dor abdominal, há evidências de que marcadores inflamatórios circulantes estão associados à interrupção do sono. Estudos clínicos e de base populacional mostraram que a SPI/DWE está associada a distúrbios do sono, depressão e sintomas de ansiedade (Montplaisir *et al.*, 1997), comorbidades essas comuns em pacientes com DII e SPI/DWE. Na DII, vários estudos relatam associação entre SPI/DWE e a má qualidade de sono (Schindlbeck *et al.* 2017; Takahara *et al.* 2017). No presente trabalho, a maioria dos pacientes com DII (88%) apresentaram má qualidade de sono quando avaliados através do IQSP em consonância com os estudos de Takahara *et al.* (2017) e de Schindlbeck *et al.* (2017). Entretanto, quando estratificado pela presença de SPI/DWE, não houve associação significativa. Vale ressaltar que 88% dos pacientes com e sem SPI/DWE tinham má qualidade de sono, o que pode ter prejudicado a análise estatística. Quando os dados foram analisados comparando a soma dos escores com média e desvio padrão a qualidade do sono foi pior nos pacientes com SPI/DWE.

Metanálise avaliando distúrbio do sono na DII concluem que má qualidade do sono é uma relevante comorbidade na DII (Ballesio *et al.*, 2021). Em concordância, no presente trabalho, a maioria dos pacientes com DII (88%) apresentaram má qualidade do sono. Quando comparamos a qualidade do sono com a presença ou ausência de SPI/DWE através do ponto de corte padronizado, não houve diferença entre os grupos. Entretanto, quando se comparou os grupos através da média e desvio padrão dos escores, observou-se que os pacientes com DII e SPI/DWE tiveram uma qualidade do sono pior, além do mais, a análise dos domínios do questionário do IQSP mostrou significativa alteração do sono no que concerne a qualidade subjetiva do sono, eficiência do sono, menor duração do sono. Em concordância, outros estudos

relatam associação entre a presença de SPI/DWE e má qualidade do sono nos pacientes com DII (Schindlbeck *et al.* 2017; Takahara *et al.* 2017).

Estudos epidemiológicos reportam que pacientes com SPI/DWE têm maior risco de ansiedade e transtornos depressivos (Becker *et al.*, 2014; Winkelmann *et al.*, 2005). Atribuições causais de pacientes sugerem que uma proporção considerável do excesso de morbidade para depressão e ansiedade pode ser devido à sintomatologia da SPI/DWE. LEE *et al.* (2008) avaliando 1024 pacientes com o questionário completo para SPI/DWE encontraram uma significativa prevalência de sintomas depressivos nesta amostra e argumentaram que provavelmente há uma base fisiopatológica relacionada à disfunção de neurotransmissores, especialmente a dopamina para explicar essa associação, sobretudo com depressão, haja vista a bem documentada associação terapêutica de agonistas dopaminérgicos na SPI/DWE. Na DII, Schindlbeck *et al.* (2017) não observou associação entre ansiedade e depressão quando comparou SPI/DWE em 22 pacientes com 21 pacientes controles sem SPI/DWE. No presente estudo, cerca de 38,1% dos pacientes com DII apresentaram sintomas de ansiedade e 31,6% de depressão e, quando estratificados pela presença de SPI/DWE, foi observado significativa associação estatística com ansiedade, porém sem associação com a depressão.

O presente estudo teve algumas limitações e também alguns pontos fortes que precisam ser mencionados. A amostra foi devidamente calculada e foi utilizado os critérios padronizados para diagnóstico de SPI/DWE utilizando rígido critério de inclusão de pacientes com SPI/DWE com avaliação pelo neurologista. Além disso, foi o primeiro estudo de SPI/DWE no Brasil. Uma limitação foi a não existência de grupo controle, um outro ponto não ter sido possível fazer as dosagens de ferro, ferritina, saturação de transferrina para se avaliar detalhadamente a deficiência de ferro.

Em resumo, neste estudo, nós conseguimos mostrar uma prevalência semelhante, embora discretamente maior (7,5%) a encontrada no estudo realizado de maneira pioneira no Brasil por Eckeli *et al.* (2011) em uma população do interior de São Paulo, que foi de 6,4%. Porém, quando se engloba os casos de SPI/DWE primários com os secundários (diabetes mellitus), nossa prevalência foi bem mais expressiva (12,5%). Outro achado que foi também bastante significativo, foi a acentuada prevalência de transtorno de ansiedade associado à SPI/DWE. Tal achado já havia sido relatado em outros estudos (Montplaisir *et al.*, 1997), entretanto na nossa amostra essa proporção foi bastante significativa. Em relação ao sono, a maioria dos pacientes portadores de DII apresentaram má qualidade de sono, com prevalência similar entre os pacientes com e sem SPI/DWE, entretanto nos pacientes com SPI/DWE a má qualidade de sono foi mais acentuada denotada pelos escores do IQSP significativamente mais

elevados nesse grupo de pacientes. Estudos posteriores são necessários para se avaliar a associação entre SPI/DWE e DII e os possíveis cofatores associados à SPI/DWE nos pacientes com DII.

A SPI/DWE tem sido negligenciada na condução dos pacientes com DII, muito provavelmente por desconhecimento por parte dos gastroenterologistas da prevalência e do impacto que essa patologia desempenha na qualidade de vida destes pacientes.

A SPI/DWE é uma entidade clínica que tem impacto na qualidade de vida dos pacientes, sendo importante que os profissionais que lidam com pacientes com DII coloquem na rotina, ou no seguimento desses pacientes, a avaliação da SPI/DWE, haja vista que o diagnóstico pode ser fácil, se for lembrado. E isso pode trazer a possibilidade de um diagnóstico de uma patologia que principalmente nas fases iniciais pode ser fácil de tratar, melhorando, assim, a qualidade de vida desses pacientes e diminuindo a morbidade.

7. CONCLUSÕES

Observou-se uma predominância significativa dos casos de SPI/DWE em DII em pacientes do sexo feminino; entretanto, em relação à idade não foi evidenciado achados significantes.

A prevalência de SPI/DWE nos pacientes portadores de DII foi de 12,5% (25/199), sendo 5% secundária ao diabetes e 7,5 % de causa primária.

A maioria dos pacientes apresentou quadro moderado da SPI/DWE, nenhum apresentou a forma grave e apenas um caso a forma leve.

A prevalência da SPI/DWE foi similar entre o grupo DC e o grupo RCU 13,4% (13/97) e 11,7% (12/102).

A prevalência da SPI/DWE entre os pacientes com causa primária foi similar entre DC e RCU, respectivamente 8,2% (8/97) e 6,8% (7/102).

A SPI/DWE não foi associada a anemia ou deficiência de vitamina B12.

A SPI/DWE foi significativamente associada a ansiedade nos pacientes com DII. Não houve associação com depressão.

A maioria dos pacientes com DII apresentaram má qualidade de sono (88%), entretanto a qualidade de sono foi pior nos pacientes portadores de SPI/DWE.

8. REFERÊNCIAS

ABRAHAM, C.; CHO J. H. Inflammatory bowel disease. **The New England Journal of Medicine**. v. 361, n. 21, p. 2066–2078, 2009.

ALHARBI, O.R.; BAHAMMAM, A.; OLAISH, A.H.; AZZAM, N.A.; ALJEBREEN, A.A.; ALMADI, M.A.; ALSALEH, S.A. Prevalence, severity and associated factors of restless leg syndrome in inflammatory bowel disease patients. **Saudi J Gastroenterol**, v. 27, p. 248-257, 2021.

ALLEN, R. P.; STILMANN, P.; MYERS, A. J. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in Western Europe: prevalence and characteristics. **Sleep Med**, v. 11, p. 31–37, 2010.

ALLEN, R. P; EARLEY, C. J. The role of iron in restless legs syndrome. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 22, n. S18, p. 440-448, 2007.

ALLEN, R.P. Restless Leg Syndrome/Willis-Ekbom Disease Pathophysiology. **Sleep Med Clin**, v. 10, n. 3, p. 207-14, 2015.

ALLEN, R.P.; AUERBACH, S.; BAHRAIN, H; AUERBACH, M.; EARLEY, C.J; GARCIA-BORREGUERO, D. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. **Am J Hematol**, v. 88, p. 261–4, 2013.

ALLEN, R.P; PICCHIETTI, D.L.; AUERBACH, M; CHO, Y.W.; CONNOR, J.R; EARLEY, C.J. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. **Sleep Med**, v. 41, p. 27–44. 2018.

ALLEN, R.P; PICCHIETTI, D.L.; GARCIA-BORREGUERO, D; ONDO, W.G.; WALTERS, A.S.; WINKELMAN, J.W; ZUCCONI, M.; FERRI, R.; TRENKWALDER, C.; LEE, H.B. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria– history, rationale, description, and significance. **Sleep medicine**, v. 15, n. 8, p. 860-873, 2014.

ANANTHAKRISHNAN, A.N.; BERNSTEIN, C.N.; ILIOPOULOS, D.; MACPHERSON, A.; NEURATH M.F.; ALI, R.A.R.; VAVRICKA, S.R.; FIOCCHI, C. Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol**. v. 15, p. 39–49, 2018.

ARDIZZONE, S.; BIANCHI, P. G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. **Drugs**. v. 65, n. 16, p. 2253–2286, 2005.

ARIYARATNAM, J.; SUBRAMANIAN, V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. **Am J Gastroenterol**, v. 109, p. 163– 169, 2014.

ASKLING, J.; DICKMAN, P.W.; KARLEN, P. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 120, p. 1356– 1362, 2001.

ATARASHI K., TANOUE T., SHIMA T. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. **Science**. v. 331, n. 6015, p.337–341, 2011.

BALLESIO, A. *et al.* A meta-analysis on sleep quality in inflammatory bowel disease. **Sleep Medicine Reviews**, v. 60, p. 101518, dez. 2021.

BAMIAS, G.; NYCE, M. R.; DE LA RUE, S. A.; COMINELLI, F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 143, n. 12, p. 895–904, 2005.

BASSETTI, C.L.; MAUERHOFER, D.; GUGGER, M.; MATHIS, J.; HESS, C.W. Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. **Eur. Neurol**, v. 45, p. 67–74, 2001.

BECKER, J.; BERGER, F.; SCHINDLBECK, K.A.; PODDUBNYY, D.; KOCH, P.M.; PREIß, J.C.; SIEGMUND, B.; MARZINZIK, F.; MAUL, J. Restless legs syndrome is a relevant comorbidity in patients with inflammatory bowel disease. **International journal of colorectal disease**, v.33, n.7, p. 1-8, 2018.

BECKER, J.M. Surgical management of ulcerative colitis Stenson (Eds.), **Inflammatory bowel disease**, Elsevier, New York, p. 599, 1992.

BECKER, P.M., SHARON, D. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). **J Clin Psychiatry**, 2014.

BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; DARTORA, E. G.; DA SILVA MIOZZO, I. C.; DE BARBA, M. E. F.; MENNA BARRETO, S. S. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, 2011.

BOTEGA, N.J.; BIO, M.R.; MA ZOMIGNANI, M.A.; GARCIA, J.R.; PEREIRA, W.A. Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD, **Rev Saude Publica**, v. 29, n. 5, p. 355-63, 1995.

BURGMANN, T.; CLARA, I.; GRAFF, L.; WALKER, J.; LIX, L.; RAWSTHORNE, P.; MCPHAIL, C.; ROGALA, L.; MILLER, N.; BERNSTEIN, C.N. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort study: Prolonged symptoms before diagnosis how much is irritable bowel syndrome? **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 4, p. 614–20, 2006.

BUYSSE, D.J. REYNOLDS, C.F.; MONK, T.H.; BERMAN, SR.; KUPFER, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry research**, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.

CASTILLO, P.R.; KAPLAN, J.; LIN, S.C.; FREDRICKSON, P.A.; MAHOWALD, M.W. Prevalence of restless legs syndrome among native South Americans residing in coastal and mountainous areas. **Mayo Clin Proc**. v.81, n. 10, p. 1345-7, 2006.

CATOIRE, H.; DION, P.A.; XIONG, L.; AMARI, M. GAUDET, R. GIRARD, S.L. Restless legs syndrome-associated MEIS1 risk variant influences iron homeostasis. **Ann Neurol**, v.70, p.170–5, 2011.

CHEN, N.H.; CHUANG, L.P.; YANG, C.T.; KUSHIDA, C.A.; HSU, S.C.; WANG, P.C.; LIN, S.W.; CHOU, Y.T.; CHEN, R.S.; LI, H.Y.; LAI, S.C. The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 64, n. 2, p. 170-8, 2010.

CHEN, S.J.; SHI, L.; BAO, Y.P.; SUN, Y.K.; LIN, X.; QUE, J.Y. Prevalence of restless legs syndrome during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Med Rev**, v. 40, p. 43–54, 2018.

CHO, S.J.; HONG, J.P.; HAHM, B.J.; JEON, H.J.; CHANG, S.M.; LEE, H.B. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders. **Sleep**, v. 32, p. 1069–76, 2009.

CHOY M. C., VISVANATHAN K., DE CRUZ P. An overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*. v. 23, p.12–13, 2017.

COHEN L. J., CHO J. H., GEVERS D., CHU H. Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe- Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, v.156, n. 8, p.:2174–2189, 2019.

COLOMBEL, J.F.; SANDBORN, W.J.; REINISCH, W. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. **N Engl J Med**, v. 362, p.1383– 1395. 2010.

CONNOR, J.R.; PONNURU, P.; LEE, B.Y.; PODSKALNY, G.D.; ALAM, S. Postmortem and imaging based analyses reveal CNS decreased myelination in restless legs syndrome. **Sleep Med**, v.12, p. 614–619, 2011.

COSTELLO, S.P.; SOO. W; BRYANT, R.V. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 46, p. 213– 224, 2017.

CROFT, A.; WALSH, A.; DOECKE, J. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 38,p. 294–302. 2013.

DAVE, M.; PUROHIT, T.; RAZONABLE, R.; LOFTUS, E.V. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. **Inflamm Bowel Dis**, v. 20, p. 196– 212, 2014.

DESAI, A.V.; CHERKAS, L.F.; SPECTOR, T.D.; WILLIAMS, A.J. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnea and restless legs: a twin study. **Twin Res**, v. 7, p. 589–95, 2004.

DE DOMBAL, F.T.; WATTS, J.M.; WATKINSON, G. Local complications of ulcerativecolitis: stricture, pseudopolypoidosis, and carcinoma of colon and rectum. **Br Med J**, v. 1, p. 1442, 1996.

DOLAN, K. T.; CHANG, E. B. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatorybowel diseases. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 61, n.1, 2017.

EARLEY, C.J.; CONNOR, J.; GARCIA-BORREGUERO, D.; JENNER, P.; WINKELMAN, J.; ZEE, P.C.; ALLEN, R. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function inrestless

legs syndrome (Willis-Ekbom disease). **Sleep med**, v 25, p 1288-1301, 2014.

EARLEY, C.J.; HYLAND, K.; ALLEN, R.P. Circadian changes in CSF dopaminergic measures in restless legs syndrome. **Sleep Med**, v 7, p. 263-268, 2006

EARLEY, C.J.; UHL, G.R.; CLEMENS, S; FERRÉ, S. Connectome and molecular pharmacological differences in the dopaminergic system in restless legs syndrome (RLS): plastic changes and neuroadaptations that may contribute to augmentation. **Sleep. Med**, v. 31, p. 71–77, 2017.

EARLEY, C.J; ALLEN, R.P.; BEARD, J.L.; CONNOR, J.R. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. **J Neurosci Res**, v. 62, n. 5, p. 623-8, 2000.

ECKELI, A. L.; GITAÍ, L.L.G.; DACH,F.; CERETTA, H; SANDER, H.H.; PASSOS, A.D.C.; PRADO, G.F; FERNANDES, R.M.F. Prevalence of restless legs syndrome in the rural town of Cassia dos Coqueiros in Brazil. **Sleep med**, v.12. n.8, p. 762-767, 2011.

EKBOM, K.A. Restless legs: a clinical study. **Acta Med**, v. 158, p. 1-124, 1945

FARMER, R.G.; HAWK, W.A.; TURNBULL, R.B, JR. Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical study of 615 cases. **Gastroenterology**, v. 68, p. 627–35, 1975.

FEAGAN, B.G.; ROCHON, J; FEDORAK, R.N. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. **N Engl J Med**, v.332, p. 292–297, 1995.

FEAGAN, B.G.; RUTGEERTS, P.; SANDS, B.E. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. **N Engl J Med**, v.369, p. 699– 710. 2013.

FEAGAN, B.G.; SANDBORN, W.J.; GASINK, C. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. **N Engl J Med**, v.375, p.1946– 1960, 2016.

FERRÉ, S.; BONAVENTURA, J.; ZHU, W.; HATCHER-SOLIS, C.; TAURA, J.; QUIROZ, C. Essential control of the function of the striatopallidal neuron by pre-coupled complexes of adenosine A2A-dopamine D2 receptor heterotetramers and adenylyl cyclase. **Front Pharmacol**, v. 9, p. 243, 2018.

FERRÉ, S.; GARCÍA-BORREGUERO, D.; ALLEN, R.P.; EARLEY, C.J. New Insights into the Neurobiology of Restless Legs Syndrome. **Neuroscientist**, v. 25, p.113–125. 2019.

FERRÉ, S.; QUIROZ, C.; GUITART, X.; REA, W.; SEYEDIAN, A.; MORENO, E. *et al.* Pivotal role of adenosine neurotransmission in restless legs syndrome. **Front Neurosci**, v. 11, p. 722, 2018.

FERRO, J.M.; OLIVEIRA, S.N.; CORREIA, L. Chapter 40— Neurological manifestations of inflammatory bowel diseases. (eds). **Handbook of Clinical Neurology**, v. 120, 2014.

FERRO, J.M.; SANTOS, M.O. Neurology of inflammatory bowel disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 424, 2021.

FIDDER, H; SCHNITZLER, F; FERRANTE, M. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. **Gut**, v. 58, p. 501– 508, 2009.

FORD, A.C.; KANE, S.V.; KHAN, K.J.; ACHKAR, J.P.; TALLEY, N.L.; MARSHALL, J.K.; MOAYYEDI, P. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. **Am J Gastroenterol**, v.106, p. 617– 629, 2011.

FORD, A.C.; ACHKAR, J.P.; KHAN, K.J.; KANE, S.V.; TALLEY, N.J.; MARSHALL, J.K. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. **Am J Gastroenterol**, v. 106, n. 4, p. 601, 2011.

FREEMAN, A.; PRANSKI, E.; MILLER, R.D.; RADMARD, S.; BERNHARD, D.; JINNAH, H.A. Sleep fragmentation and motor restlessness in a drosophila model of restless legs syndrome. **Curr Biol**, v. 22, p. 1142–8, 2012.

GARCIA-BORREGUERO, D.; STILLMAN, P.; BENES,B.; BUSCHMANN, H.; CHAUDHURI, K.R.; GONZALEZ RODRÍGUEZ, V.M; HÖGL, B; KOHNEN, R.; MONTI, G.C.; STIASNY-KOLSTER, K.; TRENKWALDER, C.; WILLIAMS, A.M.; ZUCCONI, M. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome inprimary care. **BMC Neurol**, v.11, p.28, 2011.

GASPARINI, R.G.; SASSAKI, L.Y.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil, **Clin Exp Gastroenterol**, v. 30, n. 11, p. 423-429, 2018.

GODAU, J.; KLOSE, U.; SANTO, A.; SCHWEITZER, K.; BERG, D. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. **Mov. Disord**, v. 23, p. 1184–1187, 2008.

GONDIM, F.A.; BRANNAGAN, TH 3RD; SANDER, H.W.; CHIN, R.L.; LATOV, N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. **Brain**, v. 128, n. 4, p.867-79, 2005

GOSSARD, T.R.; TROTTI, L.M.; VIDENOVIC, A.; ST LOUIS, E.K. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. **Neurotherapeutics**, v. 18, p. 140–155, 2021.

GRAFF, L.A.; VINCENT, N.; WALKER, J.R.; CLARA, I; CARR, R.; EDIGER, J.; MILLER, N.; ROGALA, L.; RAWSTHORNE, P.; LIX, L.; BERNSTEIN, C.N. A population study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v.17, p. 1882–1889, 2011.

GUPTA, R; ALI, R; RAY, R. Willis-Ekbom disease/restless legs syndrome in patients with opioid withdrawal. **Sleep Med**, v. 45, p. 39–43, 2018.

HARRIS, P.A.; TAYLOR, R.; THIELKE, R.; PAYNE, J.; GONZALEZ, N.; CONDE, J.G. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, **J Biomed Inform**, v. 42, n. 2, p. 377-81, 2009.

HARVEY, R.F.; BRADSHAW, J.M. A simple index of Crohn's-disease activity. **Lancet**, v.8, n.1, p. 514, 1980.

HEDIN, C.R.H.; VAVRICKA, S.R.; STAGG, A.J. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. **J Crohns Colitis**, v. 13, p.541–554, 2019.

HERFARTH HH, OSTERMAN MT, ISAACS KL. Efficacy of methotrexate in ulcerative colitis: failure or promise. **Inflamm Bowel Dis**, v.16, p.1421– 1430, 2010.

HIBI, T.; OGATA, H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. **The Journal of Gastroenterology**, v.41, n 1, p.10–16, 2006.

HOEK, P.D.; SMITS, M.G.; M DE ROOS, N.; RIJSMAN, M.; BEN, J M; WITTEMAN, B. J. M. Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with Crohn's disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 27, p. 951–955, 2015.

HUANG, H. International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. **Nature**. v. 547, n. 7662, p.173–178, 2017.

INCE M. N., ELLIOTT D. E. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. **Surgical Clinics of North America**, v. 87, n. 3, p.681–696, 2007.

JAMES, S.L.; IRVING, P.M.; GEARRY, R.B.; GIBSON, P.R. Management of distal ulcerative colitis: frequently asked questions analysis. **Intern Med J**, v.38, p. 114– 119, 2008.

JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, F.J.; ALONSO-NAVARRO, H; GARCÍA-MARTÍN, E; AGÚNDEZ, J.Á.G. Genetics of restless legs syndrome: an update. **Sleep Med Rev**, v. 39, p. 108–21, 2018.

KAPLAN, G.G.; SIEW, C.N. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, v. 152, n. 2, p. 313-321, 2017.

KASER, A.; ZEISSIG, S.; BLUMBERG, R. S. Inflammatory bowel disease. **Annual Review of Immunology**. v. 28, n.1, p.573–621, 2010.

KHOR, B.; GARDET, A.; XAVIER, R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**. v. 474, p. 307–317, 2011.

KIM, J.M.; CHEON, J.H. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. **Intest Res**, v.18, p. 249–264, 2020.

KORZENIK, J. R.; PODOLSKY, D. K. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 5, n.3, p.197–209, 2006.

KOTLYAR, D.S.; OSTERMAN, M.T.; DIAMOND, R.H. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 9, p. 36– 41, 2011.

KUCHARZIK, T.; MAASER, C.; LUGERING, A. Recent understanding of IBD pathogenesis:

implications for future therapies. **Inflammatory Bowel Diseases**. v.12, n.11 p.1068–1083, 2006.

LAKATOS, P.L.; GOLOVICS, P.A.; DAVID, G.; PANDUR, T.; ERDELYI, Z.; HORVATH, A.; MESTER, G.; BALOGH, M.; ISTVAN SZIPOCS, I.; MOLNAR, C.; KOMAROMI, E.; VERES, G.; LOVASZ, B.D. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from western Hungary between 1977–2009. **Am J Gastroenterol**, v.107, p.579-588, 2012.

LEE, H.B.; HENING, W.A.; ALLEN, R.P. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 20, n. 1, p. 101–105, 2008.

LEES, C.W.; BARRETT, J.C.; PARKES, M. New IBD genetics: common pathways with other diseases. **Gut**, v. 60, p. 1739–53, 2011.

LICHTENSTEIN, G.R.; ABREU, M.T.; COHEN, R. TREMAINE, W. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel. **Gastroenterology**, v. 130, n. 3, p. 940-87, 2006.

LOFTUS, E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. **Gastroenterology**, v. 126, p. 1504-1517, 2004.

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

MA, C.; FEDORAK, R.N.; KAPLAN, G.G. Long-term maintenance of clinical, endoscopic, and radiographic response to ustekinumab in moderate-to-severe Crohn's disease: real-world experience from a multicenter cohort study. **Inflamm Bowel Dis**, v. 23, p. 833– 839, 2017.

MANCONI, M.; ULFBERG, J.; BERGER, K.; GHORAYEB, I.; WESSTRÖM, J.; FULDA, S.; ALLEN, R.P.; POLLMÄCHER, T. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the “RLS and woman” workshop endorsed by the European RLS Study Group. **Sleep Med Rev**, v. 16, n.4, p. 297-307, 2012.

MANN E.A.; SAEED S.A. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. **Curr. Opin. Gastroenterol**, v. 28, p. 24–29, 2012.

MATHIAS, R.A.; HENING, W.; WASHBURN, M.; ALLEN, R.P.; LESAGE, S.; WILSON, A.F.; EARLEY, C.J. Segregation analysis of restless legs syndrome: possible evidence for a major gene in a family study using blinded diagnoses. **Hum Hered**, v. 62, n. 3, p. 157-164, 2006.

MASUKO, A.H.; CARVALHO, L.B.C.; MACHADO, M.A.C.; MORAIS, J.F.; PRADO, L. B. F.; PRADO, G. M. Translation and Validation into the Brazilian Portuguese of the Restless Legs Syndrome Rating Scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 66, n. 4, p. 832-836, 2008.

MEHTA, M.; AHMED, S.; DRYDEN, G. Immunopathophysiology of inflammatory bowel disease: how genetics link barrier dysfunction and innate immunity to inflammation. **Innate Immunity**, v. 23, n. 6, p. 497–505, 2017.

MEKHJIAN, H.S.; SWITZ, D.M.; MELNYK, C.S.; RANKIN, G.B.; BROOKS, R.K. Clinical features and natural history of Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 77, p. 898-906. 1979.

MICHAUD, M.; CHABLI, A.; LAVIGNE, G.; MONTPLAISIR, J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. **Mov Disord**, v. 15, n.2, p. 289-93, 2000.

MIRKOV, M. U.; VERSTOCKT, B.; CLEYNEN, I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond _NOD2_. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 3. P. 224–234, 2017.

MIRANDA, M.; ARAYA, F; CASTILLO, J.L.; C. DURAN, C; GONZALEZ, F; ARIS, L. Restless legs syndrome: a clinical study in adult general population and in uremic patients **Rev Med Chil**, v.129, n. 2, p. 179-186, 2001.

MITCHELL, U.H. Nondrug-related aspect of treating Ekbom disease, formerly known as restless legs syndrome. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v.7, p. 251-257, 2011.

MIZOGUCHI, H.; TAKAGI, H.; WATANABE, C.; YONEZA, W. A. A.; SATO, T.; SAKURADA, T. Involvement of multiple μ -opioid receptor subtypes on the presynaptic or postsynaptic inhibition of spinal pain transmission. **Peptides**, v. 51, p. 15–25, 2014.

MOLODECKY, N.A.; SOON, I.S.; RABI, D.M. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 46-54, 2012.

MONTELEONE, G.; FINA, D.; CARUSO, R.; PALLONE, F. New mediators of immunity and inflammation in inflammatory bowel disease. **Current Opinion in Gastroenterology**, v.22, n. 4, p.361–364, 2006.

MONTPLAISER, J.; BOUCHER, S.; POIRIER, G.; LAVIGNE, G.; LAPIERRE, O.; LESPÉRANCE, P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. **Mov. Disord**, v. 12, n.1, p - 61–65, 1997.

MOSLI, M. H.; BUKHARI, L.M.; KHOJA, A.A.; ASHOUR, N.A.; ALJAHDAI, H.R.; KHOJA, O..A.; ALHEJAILI, F.F.; SAADAH, O.I. Inflammatory bowel disease and restless leg syndrome. **Neurosciences**, v. 25, n. 4, p. 301-307, 2020.

NELL, S.; SUERBAUM, S.; JOSENHANS, C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 8, p. 564–577. 2010.

NEURATH, M.F.; LEPPKES, M. Resolution of ulcerative colitis. **Semin. Immunopathol**, v. 41, p. 747–756, 2019.

NING, P.; MU, X.; YANG, X.; LI, T.; XU, Y. Prevalence of restless legs syndrome in people with diabetes mellitus: A pooling analysis of observational studies. **EClinicalMedicine**, v 24, n. 46, 2022.

NISHIDA, A.; INOUE, R.; INATOMI, O.; BAMBA, S.; NAITO, Y.; ANDOH, A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical. Gastroenterology*, v. 11, n 1, p. 1–10, 2018.

NOMURA, T; NAKASHIMA, K. Prevalence of restless legs syndrome. *Brain Nerve*, v. 61,n. 5, p. 515-21, 2009.

O'KEEFFE, ST; NOEL, J; LAVAN, JN. Restless legs syndrome in the elderly. *PostgradeMed J*, v. 69, p. 701-703, 1994.

OLIVEIRA, G.R.; TELES, B. C. V.; BRASIL, E.F.; SOUZA, M.H.L.P. FURTADO, L.E. CASTRO-COSTA, C.M.; ROLA, F.H.; BRAGA, L.L.B.C.; GONDIM, F.A.A. Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*, v.14, n.13, p. 389-395, 2008.

PARAMSOTHY, S.; KAMM, M.A.; KAAKOUSH, N.O. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, v. 389, p. 1218– 1228, 2017.

PERSI, G. G.; ETCHEVERRY, J.L.; VECCHI, C.; PARISI, V.L.; AYARZA, A.C.; GATTO, E.M.; Prevalence of restless legs syndrome: a community-based study from Argentina. *Parkinsonism relat disord*, v.15, n. 6, p. 461-465, 2009.

PICCHIETTI, D.L.; STEPHEN, K.V.D., INOUE, Y.; BERGER, K. Achievements, challenges, and future perspectives of epidemiologic research in restless legs syndrome(RLS). *Sleep Med*, v. 31, p. 3–9, 2017.

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

RAASCHOU, P.; SIMARD, J.F.; HOLMQVIST, M.; ASKLING, J. ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*, v. 346, f1. 939, 2013.

RICHARD, M. L., SOKOL, H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 16, n. 6, :331–345. 2019.

RUTTER, M.D.; SAUNDERS, B.P.; WILKINSON, K.H. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*, v. 53, p.1813– 1816. 2004.

SAIRENJI, T.; COLLINS, K.L.; EVANS, D.V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*, v.44, n.4, p. 673-692. 2017.

SALEH, M., ELSON, C. O. Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog. *Immunity*, v. 34, n. 3, p. 293–302. 2011.

SANDBORN, W.J.; FEAGAN, B.G.; RUTGEERTS, P. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. **N Engl J Med**, v. 369, p.711– 721, 2013.

SASSI, S.B.; KALLEL, L; BEN ROMDHANE, S.; BOUBAKER, J.; FILALI, A.; HENTATI, F. Peripheral neuropathy in inflammatory bowel disease patients: a prospective cohort study. **Scand J Gastroenterol**, v. 44, n.10, p. 1268-1269, 2009.

SATSANGI, J.; SILVERBERG, M.S.; VERMEIRE, S. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut**, v. 55, p. 749-753, 2006.

SCHINDLBECK, K.A.; BECKER, J.; BERGER, F.; MEHL, A.; REWITZER, C.; GEFFE, S.; P M KOCH, P.M.; PREIß, J.C.; SIEGMUND, B; MAUL, J; MARZINZI, F. Impact of restless legs syndrome in patients with inflammatory bowel disease on sleep, fatigue, and quality of life. **International Journal of Colorectal Disease**, v.32, p. 125-130,2017.

SCHROEDER, B.O.; BIRCHENOUGH, G.M.H.; STAHLMAN, M.; ARIKE, L.; JOHANSSON, M.E.V.; HANSSON, G.C.; BACKHE, F. Bifidobacteria or Fiber Protects against Diet-Induced Microbiota-Mediated Colonic Mucus Deterioration. **Cell Host Microbe**. v. 23, p. 27–40, 2018.

SCHOEPFER, A.M.; BEGLINGER, C.; STRAUMANN, A. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. **Am J Gastroenterol**, v. 105; p. 162– 169. 2010.

SCHORMAIR, B; ZHAO, C; BELL, S; TILCH, E; SALMINEN, AV; PÜTZ, B *et al.* Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. **Lancet Neurol**, v. 16, p 898–907, 2018.

SCOFIELD, RH; KURIEN, B; GROSS, T *et al.* HLA-B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. **Lancet**, v. 345, p. 1542–4, 1995.

SIEGEL, C.A. Review article: explaining risks of inflammatory bowel disease therapy to patients. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 33, p. 23– 32, 2011.

SILVER, N; ALLEN, RP; EARLEY, CJ. MEIS1 as a potential mediator of the RLS-iron pathology. **Mov Disord**, v. 25, p. 513–4, 2010.

SOETIKNO, R.M.; LIN, O.S.; HEIDENREICH, P.A. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. **Gastrointest Endosc** v. 56, p. 48– 54. 2002.

SOUZA, M.H.; TRONCON, L.E.; RODRIGUES, C.M. Evolution of the occurrence (1980-1999) of Crohn's disease and rectocolitis idiopathic ulcer disease and analysis of its clinical features in a university hospital in southeastern Brazil. **Arq Gastroenterol**, v. 39, n. 2,p. 98–105, 2002.

STEFANSSON, H.; RYE, D.B.; HICKS, A.; PETURSSON, H.; INGASON, A.; THORGEIRSSON, T.E. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. **N Engl J**

Med, v.357, p.639–47.2007.

STEIN RB, HANAUER SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. **Drug Saf**, v. 23, p. 429– 448. 2000.

STOVICEK, J; LISKOVA, P; LISY, J; HLAVA, S; KEIL, R. Crohn's disease: is there a place for neurological screening? **Scand J Gastroenterol**, v. 49, p. 173-6, 2014.

STROBER W.; KITANI A.; FUSS I.; ASANO N.; WATANABE T. The molecular basis of NOD2 susceptibility mutations in Crohn's disease. **Mucosal Immunology**, 2008.

STROBER W.; WATANABE, T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. **Mucosal Immunology**, v. 4, n. 5, p. 484–495, 2011.

SUTHERLAND L, MACDONALD JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database Syst Rev**, v.2, 2006.

SZENTKIRÁLYI, A; VÖLZKE, H; HOFFMANN, W; TRENKWALDER, C; BERGER, K. Multimorbidity and the risk of restless legs syndrome in 2 prospective cohort studies. **Neurology**, v. 82, p. 2026–33, 2014.

TAKAHARA, I.; TAKESHIMA, F.; ICHIKAWA, T.; MATSUZAKI, T; SHIBATA, H; MIUMA, S.; AKAZAWA. Y.; MIYAAKI, H; TAURA, N; NAKAO, K. Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Dig Dis Sci**, v. 69, n.3, p.761-767, 2017.

TAŞDEMİR, M. *et al.* Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. **Sleep Med**.v. 11, n. 1, p. 82–86, 1 jan. 2010.

TRENKWALDER, C.; ALLEN, R.; HÖGL, B.; PAULUS, W.; WINKELMANN, J. Restless legs syndrome associated with major diseases. A systematic review and new concept. **Neurology**, v. 86, n.14, p. 1336–1343, 2016.

TRUELOVE, S.C.; WITTS, L.J. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. **Br Med J**. v. 2, p. 375–378, 1955.

TSUJIKAWA, T.; OHTA, N.; NAKAMURA, T. Medium-chain triglyceride-rich enteral nutrition is more effective than low-fat enteral nutrition in rat colitis, but is equal in enteritis. **The Journal of Gastroenterology**. v. 36, n. 10, p. 673–680, 2001.

VAN, A. G.; VERMEIRE, S.; RUTGEERTS, P. Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis. **World J Gastroenterol**, v.14, p. 5508–11, 2008.

VANNOOD, E.; VRIEZE, A.; NIEUWDORP, M. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. **N Engl J Med**, v.368, p. 407– 415, 2013.

VANRHEENEN, P.F.; VAN DE VIJVER, E.; FIDLER, V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. **BMJ**, v. 341, p. 3369, 2010.

VATN, MH; SANDVIK, KA. Inflammatory bowel disease. **Scand J Gastroenterol**, v. 50, n.6, p. 748-762, 2015.

VICTORIA, C.R.; SASSAK, L.Y.; NUNES, H.R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arq Gastroenterol**, v. 46, n. 1, p. 20–25, 2009.

WALTERS, A.S.; LEBROCQ, C; DHAR, A.; HENING, W.; ROSEN, R.; ALLEN, R.P.; TRENKWALDER, C. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. **Sleep. Med**, v. 4, p. 121–132, 2003.

WALTERS, AS; ONDO, W.G; ZHU, W; LE, W. Does the endogenous opiate system play a role in the restless legs syndrome? A pilot post-mortem study. **J Neurol Sci**, v. 279, p. 62–5, 2009.

WEINSTOCK, L.B.; BOSWORTH, B.P.; SCHERL, E.J.; LI, E.; IROKU, U; MUNSELL, M.A.; MULLIN, G.E.; WALTERS, A. S. Crohn's disease is associated with restless legs syndrome. **Inflamm Bowel Dis**, v 16, p. 275–279, 2010.

WEIZMAN, A; HUANG, B; BEREL, D.; TARGAN, S.R.; DUBINSKY, M.; FLESHNER, P.; IPPOLITI, A.; KAUR, M.; PANIKKATH, D.; BRANT, S. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. **Inflamm Bowel Dis**, v. 20, p. 525–33, 2014.

WILLIS, T. **The London Practice of Physick** (Bassett & Cooke, 1685).

WINKELMANN, J; PRAGER, M; LIEB, R. SPIEGEL, B.; WITTCHEN, H-U.; HOLSBOER, F.; TRENKWALDER, C.; STRÖHLE, A. WINKELMANN, J; WETTER, T.C. "Anxietas tibiarum". Depression and anxiety disorders in patients with restless legssyndrome. **J Neurol**, v. 252, n. 1, p. 67–71, 2005

XAVIER, R.J, PODOLSKI, D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory boweldisease. **Nature**, v. 448, p. 427-434, 2007.

XIONG, L.; JANG, K.; MONTPLAISIR, J.; LEVCHENKO, A.; THIBODEAU, P.; GASPAR, C. Canadian restless legs syndrome twin study. **Neurology**, v.68, p.1631–3, 2007.

YANG Q, LI; CHEN, Q; FOLDVARY-SCHAEFER, N; ONDO WG, WANG, QK. Association studies of variants in MEIS1, BTBD9, and MAP2K5/SKOR1 with restless legssyndrome in a US population. **Sleep Med**, v. 12, p. 800–4, 2011.

YAMAMOTO, S.; MA, X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. **Microbesand Infection**, v. 1, n.12, p. 912–918, 2009.

ZIGMOND, AS.; SNAITH, RP. The hospital anxiety and depression scale. **Acta psychiatrica scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361-370, 1983.

ZIMPRICH, A. Phenocopies in families with essential tremor and restless legs syndrome challenge Mendelian laws. Epigenetics might provide answers. **Parkinsonism Relat Disord**. v.18, n. 6, p. 711-6, 2012.

ZUO, T.; KAMM, M. A.; COLOMBEL, J. F. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v.15, n. 7, p. 440–452, 2018.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO A

Doença inflamatória intestinal no Hospital Universitário Walter Cantídio

() **Doença de Crohn** () **Retocolite Ulcerativa** () **Colite Inespecífica**

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nome do Paciente _____
 Nº do Prontuário _____
 Endereço: _____ Nº _____
 Bairro: _____
 Cidade: _____
 UF: _____ Zona de Residência: _____ Telefone: (____) _____
 Sexo () 1= Fem.; 2= Masc. Data de nascimento: ____/____/____
 Idade: _____ Ocupação: _____

DADOS DEMOGRÁFICOS

- 01) Cor () 1= Branca; () 2= Negra; () 3= Parda; () 4= Amarela; () 5= Vermelha
 02) Naturalidade () 1= Fortaleza; () 2= Interior do Ceará; () 3= Outro Estado.
 Qual? _____
 03) Local de Residência () 1 = Zona Urbana; () 2 = Zona Rural
 04) Residência na época do diagnóstico: () Zona Urbana; () Zona Rural
 05) Estado civil: () 1 = Solteiro; () 2 = Casado; () 3 = Viúvo ; () 4 = Desquitado; () 5 = Divorciado; () 6 = União Estável
 06) Tipo Sanguíneo: () 1= A+ ; 2=A- ; 3= B+ ; 4= B- ; 5= O+ ; 6 = O- ; 7= AB+ ; 8= AB- ; 9= Não referido.
 07) Escolaridade: () 1= Fundamental; () 2= Médio; () 3= Superior; () 4= Analfabeto.
 08) Renda Familiar () 1= 1 SM; () 2= 2 SM; () 3= 3 SM; () 4= 4SM; () 5= >5 SM

HÁBITOS GERAIS E HISTÓRICO MEDICAMENTOSO ATÉ O DIAGNÓSTICO

- 09) Doenças crônicas associadas () 1= Sim; () 2= Não; Qual: _____
 10) Infecção por *H. Pylori* () 1= Não; () 2= Sim/Tratou com qual medicamento? _____
 / Qual a duração do tratamento? _____
 11) Tratou mais de uma vez a infecção? () 1= Não; () 2= Sim / Se sim/ Quanto tempo depois? _____
 12) Tratou com qual medicamento? _____ / Número de vezes que tratou? _____
 13) Tabagismo atual () 1= Não; () 2= Sim / Há quanto tempo? _____ / Quantos maços ao dia? _____ Se parou, há quanto tempo? _____
 14) Etilismo atual () 1= Não; () 2= Sim / Há quanto tempo? _____ / Com que frequência? _____ / Se parou, há quanto tempo? _____

HISTÓRIA CLÍNICA

- 15) Data do início dos sintomas __/__/____
- 16) Data do Diagnóstico __/__/____
- 17) Tempo início da clínica e diagnóstico () < 6 meses () 6 meses e 1 ano () 1 a 2 anos () 2 a 5 anos () > 5 anos
- 18) Tempo entre o início da Clínica e o Diagnóstico _____ Meses História de úlcera na família? () 1= Não; () 2= Sim. Qual o parentesco? _____
- 19) Câncer Gástrico na Família? () 1= Não; () 2= Sim. Qual o parentesco? _____
- 20) Qual a idade desde o aparecimento do câncer? _____
- 21) Câncer na família em outros sítios? () 1= Não; () 2= Sim. Qual o parentesco? _____
- 22) Local: _____
- 23) História de DII na família? () 1= Não; () 2= Sim. Qual o parentesco? _____
- 24) Diagnóstico de DII () 1= Doença de Crohn; () 2= RCUI; () 3= Colite Indeterminada Data __/__/____
- 25) Duração do quadro clínico (admissão) () 1= <1 a; () 2= 1-2 a; () 3= 2-5 a; () 4= >5 a
- 26) Localização da Doença de Crohn () 1=Esofágica; () 2=Gástrica; () 3=Duodenal; () 4=Jejunal; () 5=Íleal; () 6=Íleo Distal; () 7= Cecal; () 8=Cólon Direito; () 9= Cólon Transverso; () 10=Cólon Esquerdo; () 11= Cólon Sigmóide; () 12= Reto; () 13= Perineal.
- 27) Forma de Apresentação Inicial DC: () 1= Inflamatória; () 2= Estenosante; () 3= Penetrante
- 28) Localização da RCUI () 1= Distal; () 2= Colite esquerda; () 3= Pancolite; () 4= Ileite Retrógrada
- 29) Localização da Colite Indeterminada () 1= distal; () 2= colite esquerda; () 3= Pancolite; () 4= Ileite retrógrada
- 30) Endoscopia Prévia? () 1= Não; () 2= Sim. Quantas?
- 31) Data da última endoscopia __/__/____
- 32) Data da Primeira Colonosopia: __/__/____
- 33) Data da última colonoscopia: __/__/____

MANIFESTAÇÕES DIGESTIVAS

- | | |
|---|---|
| 34) Diarréia Líquida: () 1=Não; () 2=Sim | 43) Tenesmo: () 1= Não; () 2=Sim |
| 35) Diarréia Pastosa: () 1=Não; () 2=Sim | 44) Dor abdominal () 1=Não; () 2=Sim |
| 36) Diarréia Sanguinolenta () 1=Não; () 2=Sim | 45) Muco nas Fezes () 1=Não; () 2=Sim |
| 37) Sangramento Reto Exclusivo () 1=Não; () 2=Sim | 46) Febre () 1=Não; () 2=Sim |
| 38) Perda de peso () 1=Não; () 2=Sim | 47) Vômito () 1=Não; () 2=Sim |
| 39) Fraqueza () 1=Não; () 2=Sim | 48) Palidez/Anemia () 1=Não; () 2=Sim |
| 40) Epigastralgia: () 1=Não; () 2=Sim | 49) Pirose Azia: () 1= Não; () 2= Sim |
| 41) Disfagia: () 1=Não; () 2=Sim | 50) Massa Palpável () 1=Não; () 2=Sim |
| 42) Desnutrição: () 1= Não; () 2= Sim | 51) Adinamia: () 1= Não; () 2= Sim |

MANIFESTAÇÕES EXTRA-DIGESTIVA

- 52) Pele e mucosa: () 1= Eritema nodoso; () 2= Pioderma gangrenoso; () 3= Úlceras orais / Olhos: () 4=Irite; () 5=Episclerite; () 6= Uveíte / Osteoarticulares: () 7= Artrite; () 8= Sacroileíte; () 9= Espondilite Anquilosante / Hepatobiliares; () 10= Colangite esclerosante; () 11= Não referido.
- 53) Manifestações tromboembólicas: () 1= Não; () 2= Sim / Local? _____

EVOLUÇÃO DA DOENÇA

- 54) Internações () 1= 1-2; () 2= >2; 0= nenhuma
- 55) Sangramento () 1= Não; () 2= Sim.
- 56) Apendicectomia () 1= Não; () 2= Sim.
- 57) Proctocolectomia total () 1= Não; () 2= Sim
- 58) Operação para D. perianal () 1= 1; () 2= > 2; () 3= nenhuma
- 59) Fenômenos Tromboembólicos Venosos MMSS () 1= Não; () 2= Sim.
- 60) Fenômenos Tromboembólicos Venosos MMII () 1= Não; () 2= Sim.
- 61) Fenômenos Tromboembólicos Arteriais MMSS () 1= Não; () 2= Sim. Fenômeno
- 62) Tromboembólicos Arteriais MMII () 1= Não; () 2= Sim.
- 63) Tromboembolismo SNC () 1= Não; () 2= Sim.
- 64) Transfusões () 1= 1; () 2= > 1; () 0= nenhuma
- 65) Obstrução () 1= Não; () 2= Sim
- 66) Fístulas () 1= Não; () 2= Sim
- 67) Doença perianal () 1= Não; () 2= Sim
- 68) Hepatite () 1= Não; () 2= Sim.
- 69) Colestase () 1= Não; () 2= Sim.
- 70) Remissão (primeiros 12 meses) () 1= Sim= medicamento todo período; () 2= Sim-
medicação período parcial; () 3= Sim- sem medicação; 0= Não
- 71) Tempo de remissão () 1= <3m; () 2= 3-6m; () 3= 6-12m; () 4= não referido; 5=
sem remissão.
- 72) Medicamentos:
- Azatioprina () 1= Não; () 2= Sim. Paraefeito () 1= Não; () 2= Sim. Qual? _____
- Resposta clínica satisfatória? () 1= Não; () 2= Sim Com quanto tempo de uso do
medicamento _____
- Talidomida () 1= Não; () 2= Sim. Paraefeito () 1= Não; () 2= Sim. Qual? _____
- Resposta clínica satisfatória? () 1= Não; () 2= Sim Com quanto tempo de uso do
medicamento _____
- Quais os medicamentos associados com a talidomida? _____
- Imunobiológicos () 1= Não; () 2= Sim. Qual? _____
- Indicação _____
- Paraefeito () 1= Não; () 2= Sim Qual? _____
- Resposta clínica satisfatória? () 1= Não; () 2= Sim. Com quanto tempo de uso do
medicamento _____

9.2 ANEXO B

Índice de Harvey Bradshaw (HBI) para Doença de Crohn

		Data:	/ /	/ /
Variáveis	Descrição	Escores	Escore (antes do tratamento)	Escore (nas últimas 24 horas)
1	Bem-estar geral	0 = Muito bem 1 = Levemente comprometido 2 = Ruim 3 = Muito ruim 4 = Péssimo		
2	Dor abdominal	= Nenhuma = Leve = Moderada = Acentuada		
3	Número de evacuações líquidas p/ dia	_____		
4	Massa abdominal	0 = nenhuma 1 = duvidosa 2 = bem definida 3 = bem definida e dolorosa		
5	Complicações	= Nenhuma = Para cada item: Artralgia Uveíte Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Estomatite aftosa Fissura anal Fístula Abcesso		
	TOTAL	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5		
ALTURA:		PESO:		

Fonte: HARVEY R.F; BRADSHAW J.M., 1980.

Doença em Remissão: $HBI \leq 4$; Doença com Atividade Leve: $HBI = 5$ Doença com Atividade Moderada: $HBI 6 \leq 8$; Doença com Atividade Severa: $HBI \geq 9$

9.3 ANEXO C

Índice de Atividade da Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI): Índice de Truelove-Witts modificado (ITW)

	LEVE	MODERADA	GRAVE	Data da pontuação:	Data da pontuação:
Variáveis*	1 ponto	2 pontos	3 pontos		
1. N° de evacuações /dia	> 4	4 - 5	< 5	/ /	/ /
2. Sangue nas fezes	--/+	++	+++		
3. Temperatura axilar (°C)	< 37	37 - 37,5	> 37		
4. Frequência cardíaca (bpm)	< 80	80 - 90	> 90		
5. Hemoglobina (g/l)					
Homens	> 14	10 - 14	< 10		
Mulheres	> 12	9 - 12	< 9		
6. VSG (mm/h)	< 15	15 - 30	< 30		
		TOTAL	Soma dos pontos das variáveis de 1 a 6: REAÇÕES MEDICAMENTOSAS		
			MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS		
ALTURA:			PESO:		

* Grau de Intensidade da RCUI: Doença inativa = 6; Doença com Atividade Leve = 7-10; Doença com Atividade Moderada = 11-14; Doença com Atividade Grave = 15-18.

9.4 ANEXO D

ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO – HAD

Por favor, leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponde a como você tem se sentido na última semana. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Vale mais a sua resposta espontânea.

A Eu me sinto tenso ou contraído

- 3. () A maior parte do tempo
- 2. () Boa parte do tempo
- 1. () De vez em quando
- 0. () Nunca

D Eu ainda sinto gosto (satisfação) pelas mesmas coisas que costumava gostar

- 0. () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1. () Não tanto quanto antes
- 2. () Só um pouco
- 3. () Já não sinto mais prazer em nada

A Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer

- 3. () Sim, de um jeito muito forte
- 2. () Sim, mas não tão forte
- 1. () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0. () Não sinto nada disso

D Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas

- 0. () Do mesmo jeito que antes
- 1. () Atualmente um pouco menos
- 2. () Atualmente bem menos
- 3. () Não consigo mais

A Estou com a cabeça cheia de preocupações

- 3. () A maior parte do tempo
- 2. () Boa parte do tempo
- 1. () De vez em quando
- 0. () Raramente

D Eu me sinto alegre

- 3. () Nunca
- 2. () Poucas vezes
- 1. () Muitas vezes
- 0. () A maior parte do tempo

A Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado

- 0. () Sim, quase sempre
- 1. () Muitas vezes
- 2. () Poucas vezes
- 3. () Nunca

D Estou lento (lerdo) para pensar e fazer as coisas

- 3. () Quase sempre
- 2. () Muitas vezes
- 1. () De vez em quando

0. () Nunca

A Tenho uma sensação ruim de medo (como um frio na espinha, ou um aperto no estômago...)

0. () Nunca

1. () De vez em quando

2. () Muitas vezes

3. () Quase sempre

D Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência

3. () Completamente

2. () Não estou mais me cuidando como eu deveria

1. () Talvez não tanto quanto antes

0. () Me cuido do mesmo jeito que antes

A Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum

3. () Sim, demais

2. () Bastante

1. () Um pouco

0. () Não me sinto assim

D Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir

0. () Do mesmo jeito que antes

1. () Um pouco menos do que antes

2. () Bem menos do que antes

3. () Quase nunca

A De repente tenho a sensação de entrar em pânico

3. () A quase todo momento

2. () Várias vezes

1. () De vez em quando

0. () Não sinto isso

D Consigo sentir prazer ao assistir a um bom programa de TV, de rádio, ou quando leio alguma coisa

0. () Quase sempre

1. () Várias vezes

2. () Poucas vezes

3. () Quase nunca

9.5 ANEXO E

Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

- 1 Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir? Horário habitual de dormir:.....
- 2 Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite: Número de minutos.....
- 3 Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou? Horário habitual de despertar:.....
- 4 Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama) Horas de sono por noite:.....

Para cada uma das questões abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questões.

1. Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

	Nunca nomês passado	Uma ou duas vezes por semana	Menos deuma vez por semana	Três ou mais vezes por semana
a. Não conseguia dormir em 30 minutos				
b. Despertou no meio da noite ou de madrugada				
c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro				
d. Não conseguia respirar de forma satisfatória				
e. Tossia ou roncava alto				
f. Sentia muito frio				
g. Sentia muito calor				
h. Tinha sonhos ruins				
i. Tinha dor				
j. outra razão (por favor, descreva)				
k. Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?				

2. Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

- () muito bom
 () bom
 () ruim
 () muito ruim

	Nunca no mês passado	Uma ou duas vezes por semana	Menos de uma vez por semana	Três ou mais vezes por semana
3. Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?				
4. Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?				
5. Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?				

6. Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

- () mora só
 () divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama
 () divide a mesma cama

7. Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele (a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

	Nunca no mês passado	Uma ou duas vezes por semana	Menos de uma vez por semana	Três ou mais vezes por semana
a. Ronco alto				
b. Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo				
c. Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo				
d. Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?				
e. Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):				

8. Você cochila durante o dia? () Não () Sim. Caso sim, responda:

- a. Por quanto tempo (em minutos) dura o seu cochilo, geralmente? Número em minutos: _____
- b. Quantas vezes geralmente você cochila? Número de vezes: _____

c. Você cochila intencionalmente, ou seja, por que quer? () Não () Sim

9. Você acredita que exista relação entre a qualidade do seu sono e os sintomas da sua doença intestinal inflamatória?

() O sono ruim pode causar piora da doença

() Quando a doença está muito sintomática, o sono é ruim

() Tanto o sono ruim piora a doença como a pior da doença gera sono ruim

() Não acho que exista relação entre a qualidade do sono e a atividade da doença

10. Você acha que o sono ruim torna mais difícil enfrentar a doença?

() Não () Sim

9.6 ANEXO F**ESCALA DE GRAVIDADE DE SPI**

1. DE MODO GERAL, COMO VOCÊ GRADUARIA O DESCONFORTO DA SPI EM SUAS PERNAS /BRAÇOS?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADO (1) LEVE (0) NENHUM

2. DE MODO GERAL, COMO VOCÊ GRADUARIA A NECESSIDADE DE MOVIMENTAR-SE DEVIDO AOS SINTOMAS DE SPI?

(4) MUITO GRANDE (3) GRAVE (2) MODERADA (1) LEVE (0) NENHUMA

3. DE MODO GERAL, COM O MOVIMENTO, QUANTO DE ALÍVIO DO DESCONFORTO EM SUAS PERNAS /BRAÇOS VOCÊ OBTÉM?

(4) NENHUM (3) LEVE (2) MODERADO (1) COMPLETO OU QUASE (0) SEM SINTOMAS

4. QUAL É A GRAVIDADE DO DISTÚRBIO DO SONO RELACIONADO A ESSES SINTOMAS DA SPI?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADO (1) LEVE (0) NENHUM

5. QUAL É A GRAVIDADE DO CANSAÇO OU SONOLÊNCIA DIURNA SECUNDÁRIOS AOS SINTOMAS DE SPI?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADO (1) LEVE (0) NENHUM

6. DE FORMA GERAL, QUAL É A GRAVIDADE DA SPI?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADA (1) LEVE (0) NENHUMA

7. COM QUE FREQUÊNCIA VOCÊ APRESENTA OS SINTOMAS DA SPI?

(4) MUITO FREQUENTE (6 OU 7 DIAS /SEMANA) (3) FREQUENTE (4 OU 5 DIAS/SEMANA) (2) ÀS VEZES (2 OU 3 DIAS /SEMANA) (1) OCASIONAL (1 DIA/SEMANA) (0) NUNCA

8. QUANDO VOCÊ APRESENTA SINTOMAS DE SPI, QUAL É A GRAVIDADE MÉDIA?

(4) MUITO GRAVE (8 HORAS OU MAIS /DIA) (3) GRAVE (3 A 8 HORAS /DIA) (2) MODERADA (1 A 3 HORAS /DIA) (1) LEVE (MENOS DE 1 HORA /DIA) (0) NENHUMA

9. DE FORMA GERAL, QUAL É A GRAVIDADE DO IMPACTO DOS SINTOMAS DA SPI NA SUA CAPACIDADE DE EXERCER SUAS ATIVIDADES DIÁRIAS – POR EXEMPLO, NA SUA VIDA FAMILIAR, SOCIAL, DOMÉSTICA, DE TRABALHO, OU ESCOLAR, É SATISFATÓRIO?

(4) MUITO GRANDE (3) GRANDE (2) MODERADO (1) LEVE (0) NENHUM

10. QUAL É A GRAVIDADE DE SEU DISTÚRBIO DE HUMOR SECUNDÁRIO AOS SINTOMAS DA SPI – POR EXEMPLO, SENTIR-SE IRRITADO, COM RAIVA, TRISTE, DEPRIMIDO, ANSIOSO?

(4) MUITO GRAVE (3) GRAVE (2) MODERADO (1) LEVE (0) NENHUM

9.7 ANEXO G

1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

A. Título do projeto de pesquisa: “SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS EM PACIENTE COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (PREVALÊNCIA, CONDIÇÕES ASSOCIADAS E RESPOSTA AO TRATAMENTO)”.

B. Pesquisadores:

Profa. Dra. Lucia Libanez Bessa Campelo Braga

Aluno : André Luis Pinheiro Borges

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA

Você está convidado a participar de projeto de pesquisa intitulado “SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS EM PACIENTE COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (PREVALÊNCIA, CONDIÇÕES ASSOCIADAS E RESPOSTA AO TRATAMENTO)”

A doença de Crohn e a retocolite ulcerativa são doenças inflamatória intestinais com acometimento sobretudo no trato digestivo com acentuada capacidade de gerar doença nos pacientes acometidos. Essas alterações não se limitam somente no trato gastrointestinal. A síndrome das pernas inquietas tem sido recentemente descrita com uma prevalência aumentada nos pacientes com doença inflamatória intestinal e impacto no sono, fadiga, ansiedade, depressão e qualidade de vida.

Pensando nisso, este estudo visa compreender melhor a prevalência da síndrome das pernas inquietas . Além da prevalência (quantidade de casos existentes na população de pacientes com doença inflamatória intestinal no ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio), iremos avaliar fatores associados, tais como a atividade da doença, anemia, duração da doença e condições associadas, tais como qualidade do sono, ansiedade, depressão, atividade da doença e qualidade de vida.

3. DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS

Você será inicialmente convidado a responder a questionário com quatro critérios fundamentais para o diagnóstico de síndrome das pernas inquietas e sua gravidade. Se todos os critérios forem preenchidos e se não pertencer aos critérios de exclusão, será selecionado para os demais procedimentos que serão descritos a seguir. Tal abordagem terá duração de 10 a 15 minutos. Será, na oportunidade, encaminhado para o laboratório de neurofisiologia do mesmo hospital para exame clínico direcionado com diapasão, exame de eletroneuromiografia e do teste de enrugamento cutâneo. No exame de eletroneuromiografia, a avaliação consistirá somente nas conduções nervosas, em que se baseia em estímulos elétricos de baixa intensidade em nervos dos membros superiores e sobretudo inferiores Obs: não será utilizado agulha nesta avaliação. O teste de enrugamento cutâneo em que consiste em imersão dos pés em água à temperatura ambiente por cerca de 10 min para se avaliar o grau de enrugamento cutâneo. Tal abordagem durará cerca de 40 a 60 minutos. Feito isso o paciente será convidado a retornar ao hospital para responder a questionários acerca de dados epidemiológicos, da atividade da doença, da qualidade de vida, de ansiedade e depressão e do sono que consistirá em perguntas que serão lidas em voz alta, para facilitar a compreensão. Tal abordagem durará cerca de 60 a 90 minutos. Riscos: serão realizados questionários, inclusive na esfera do humor e tais perguntas podem gerar algum constrangimento que tenderá ser minimizado em ambiente reservado e falado com

tranquilidade e segurança. No teste de enrugamento cutâneo há risco raro de gerar alguma irritação de pele e na avaliação eletrofisiológica, os eletrodos podem raramente gerar alguma reação alérgica.

Você se beneficiará porque terá uma avaliação pormenorizada da atividade da doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa), será feito exame clínico e neurológico detalhado para o participante e será submetido a questionários que trarão informações referentes ao seu sono e sua qualidade de vida.

Direito de se retirar do estudo: “Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para o seu tratamento na instituição”;

Direito de confidencialidade – “As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente”;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Garantia de acesso: “em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. André Luis Pinheiro Borges. que pode ser encontrado no endereço Av. Santos Dumont, 5753 sala 909; telefone(s) (85) 3265-8220 (85) 99935-0138. “Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Data __/__/____

Assinatura do paciente/representante legal
