



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE MESTRADO ACADÊMICO EM CIRURGIA

ANTÔNIO MIGUEL FURTADO LEITÃO

**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CEFALÉIAS EM UMA
COORTE DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO
ESTADO DO CEARÁ**

FORTALEZA

2019

ANTÔNIO MIGUEL FURTADO LEITÃO

**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CEFALÉIAS EM UMA
COORTE DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO
ESTADO DO CEARÁ**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Cirurgia, do Departamento de Cirurgia, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestrado em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L1p LEITÃO, ANTÔNIO MIGUEL FURTADO.
PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CEFALÉIAS EM UMA COORTE DE
PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO ESTADO DO CEARÁ / ANTÔNIO
MIGUEL FURTADO LEITÃO. – 2019.
154 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Cirurgia, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. FRANCISCO DE ASSIS AQUINO GONDIM.
1. CEFALÉIA. 2. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. 3. DOENÇA DE CROHN. 4.
RETICOLITE ULCERATIVA. 5. NEUROPATIA PERIFÉRICA. I. Título.

CDD 617

ANTÔNIO MIGUEL FURTADO LEITÃO

**PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS CEFALÉIAS EM UMA
COORTE DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO
ESTADO DO CEARÁ**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Cirurgia, do Departamento de Cirurgia, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Qualificação em: 30 / 09 / 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim (Orientador)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. José Artur Costa D'Almeida
Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Gilberto Santos Cerqueira
Universidade Federal do Ceará

*Senhor da verdade e da vida:
Alma **G**enuflexa **A**nte a **B**ênção de quem nos
Moldou a **R**azão para fazer **C**iência e
Untou Nos**S**a Alm**A** de Fé **E**
Espe**R**ança pe**L**A **R**essurreição de
Láz**A**ro e de Seu Fil**H**o, Jesus.*

AGRADECIMENTOS

A **todos** que, na sua breve passagem terrena, participaram direta ou indiretamente da minha formação religiosa, afetiva, cidadã, profissional e intelectual. Pela Fé, tenho a esperança de voltar a conviver e aprender mais com todos Vocês.

Aos meus queridos pais, **Raymundo Frota Leitão** e **Nelsa Furtado Leitão**, exemplos do que mais aproxima o ser humano de Deus: toda uma existência voltada para o amor aos filhos e ao próximo.

Ao meu querido **Márcio Musy Leitão**; a convivência muito curta jamais arrefeceu o imenso amor que tenho por Ti, meu Filho.

Ao meu irmão mais velho, **Paulo Caetano Furtado Leitão**, exímio estudante, múltiplos talentos; apesar de nos ter deixado muito cedo, tenho lampejos da nossa convivência.

À minha irmã, **Gláucia Maria Furtado Leitão Maciel**, exemplo de mulher, mãe e médica. Simplicidade, humildade e saber a caminharem juntos.

Ao meu amigo e cunhado, **Dr. Hélio Barbosa Teixeira Pinho**, com quem aprendi a jogar xadrez e a saber que a vida poderia ser mais tranquila e serena.

Ao meu cunhado **Luiz Carlos Oliveira**, pela oportunidade que me deu de aprender e praticar a difícil arte de perdoar.

Ao meu amigo/irmão **Iran Nogueira Nobre**, que a todos contaminou com sua contagiante alegria de viver e conviver.

À vovó **Noeme Moreira Angelim**, cuja presença, tal como ocorria (ocorre) com meu Pai, aspergia no seu entorno uma indescritível aura de paz, bem-estar e harmonia.

Ao **Dr. Marcos Musy**, pelo seu entusiasmo pela vida, apesar do diabetes, do bullying e dos preconceitos sofridos.

Aos meus queridos tios **Vitalina Frota Leitão** (Lininha), **Maria das Graças Leitão Crisóstomo** (Maizinha) e **Lauro Frota Leitão**. **Tia Maizinha** e **tio Lauro** concluíram recentemente sua tarefa terrena. **Tia Lininha**, poço de bondade, domínio das artes e elo maior da Família Frota Leitão.

Ao **Dr. Leiria de Andrade Júnior**, exímio Médico e Professor de Oftalmologia, pelo incentivo constante ao meu aprimoramento intelectual e profissional.

À minha colega **Professora Maria Teresa Marcílio Rocha**, amiga de todas as horas, cognição e humor refinados, indispensável pilar na qualidade do ensino da Histologia e da Embriologia.

Ao **Dr. Roberto de Carvalho Rocha**, exemplo maior de amor aos livros e à arte de ensinar. Sempre de mente aberta e “mochila nas costas” para aprender, e de Bíblia nas mãos para reverenciar o Senhor Jesus Cristo.

Ao **Professor Francisco do Carmo Lima**, colega e amigo desde o momento do meu ingresso no Colégio Christus. Humildade, sensibilidade e leveza, seja desmistificando a física em suas aulas, seja na arte de fazer amigos.

Ao **Dr. Vicente Paulo Jorge Lemos**, professor, mentor, amigo e fonte maior de inspiração na arte de ensinar. Quero continuar a aprender mais com Você, Dr. Vicente.

Ao Amigo **Francisco Alves Montenegro**, pela seriedade e destreza na arte de ensinar, e pelo desprendimento e alegria na arte de aconselhar e fazer amigos.

Ao colega e amigo, **Professor Antônio Ribeiro da Silva Filho**, cuja passagem terrena foi exemplo concreto de amor ao próximo e da arte de ensinar e viver com simplicidade e humildade.

À **Dona Maria Lúcia Pinho de Oliveira**, exemplo de tenacidade e dedicação aos familiares e amigos.

Aos meus colegas **Lusmar Veras Rodrigues, Ronaldo de Albuquerque Ribeiro, Carlos Maurício de Castro Costa e Livino Virgínio Pinheiro Júnior**, referências de entusiasmo e paixão pelo Ensino e pela Pesquisa na Medicina.

À Senhora **Edith Castro Rodrigues**, Tia Edith, cuja experiência e ensinamentos gostaria de ter diretamente recebido, ainda que deles tenho tido ajuda na procura do norte do meu caminhar.

Ao **Francisco Ferreira da Silva**, meu amigo Seu Silva, exemplo de inteligência e liderança, representante de todos os funcionários que encerraram sua missão entre nós e que foram indispensáveis no desempenho das nossas tarefas.

Ao **José Vieira de Aquino**, Seu Vieira, pela eficiência e delicadeza na sutil arte de bem atender e servir.

Aos **Senhores e Senhoras** que, nesta vida primeira, mesmo com o sofrimento extremo gerado pela pobreza, pela fome, pelo vício, pelo desprezo, pelo desamor, pela desesperança e de uma morte terrena desamparada, emprestaram seus corpos em prol da nossa vida e das gerações seguintes, por meio do ensino e da pesquisa da Anatomia. A **Vocês**, que padeceram em vida terrena como Cristo Crucificado, ousou dizer pela Fé: seu caminho para a eterna Casa do Senhor certamente foi pavimentado de forma especial pela infinita bondade de Deus!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Meu Orientador, **Professor Francisco de Assis Aquino Gondim**, pela paciência em me ensinar, por sua sólida formação como Neurologista e Pesquisador e, principalmente, pela cordialidade, atenção e esmero com que trata os pacientes.

Ao Professor **Reinaldo Barreto Oriá**, pelos ensinamentos e sugestões brilhantemente apresentados para os necessários ajustes no aprimoramento desta Dissertação.

Ao Emérito Professor **Luciano Silveira Pinheiro**, por sua experiência didática, sólido domínio do vernáculo e sua aguçada sensibilidade que foram relevantes e indispensáveis para a lapidação deste Trabalho.

Ao Professor **Gilberto Santos Cerqueira**, cuja riqueza de detalhes dos seus comentários e análises permitiram-nos elevar ainda mais a qualidade e o “nível de significância estatística” desta Pesquisa.

Ao Professor **Howard Lopes Ribeiro Junior** que, mesmo em um momento atribulado da vida pelo nascimento da bela **Sophia**, foi meu “Anjo da Guarda” nas várias etapas da confecção desta Dissertação.

À **Ana Luísa Nunes Timbó Castro**, companheira de todas as horas e todos os momentos, onipresente nas diversas fases deste trabalho, apoio e incentivo indispensáveis para contornar o cansaço e as dificuldades da caminhada.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** e ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pelo apoio dado ao Estudo NEURODII, do qual este trabalho foi gerado.

Teu zói é **A** flor da paisagem
Sere**N**o fim da vi**A**gem
Teu zói é a cor da be**L**eza
Sorriso da nat**U**reza
Zo**I**m assim **S**ão m**A**is belos
Que renda bran**C**a na sal**A**
Teu**S** zói clareia o roçado
Reluz **T**eu co**R**dão colad**O**

RESUMO

Os pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) podem apresentar diversas manifestações extra-intestinais (MEI). Cefaleias e neuropatias periféricas (NP) se encontram entre as MEI neurológicas mais frequentes, embora em ambos os casos, informações relativas à prevalência e às características sejam escassas e, eventualmente, conflitantes na literatura. Foi realizado um estudo prospectivo em uma coorte de pacientes com DII com o objetivo de estabelecer a prevalência e analisar as características das cefaleias primárias e seus subtipos na DII. Cento e cinquenta e cinco pacientes consecutivos com DII - 75 com Doença de Crohn (DC) e 80 com Retocolite Ulcerativa (RU), 84 pacientes com Gastrite/Dispepsia (GD) e 101 pessoas saudáveis, convidadas aleatoriamente entre os acompanhantes dos pacientes, participaram da pesquisa. Todos foram entrevistados por meio de um questionário padronizado. Cefaleias foram diagnosticadas segundo a Classificação Internacional de Cefaleias, 3ª edição. Pacientes com DII e pessoas com suspeita de distúrbios neurológicos se submeteram a exame e testes neurofisiológicos. Cefaleia e enxaqueca foram mais prevalentes em pacientes com DII que no controle: 52,3% e 34,2% vs 40,6% e 20,8% ($p < 0,05$). Enxaqueca foi 2,6 vezes mais comum em pacientes com DC que no controle (95%IC=1,343-5,129), 13,3 vezes mais comum em homens com DC e 8,6 vezes mais comum em homens com DII ($p < 0,05$). Cefaleia e enxaqueca foram também mais comuns em pacientes com GD que o controle ($p < 0,05$). As percentagens de NP nos grupos DII, DC e RU foram, respectivamente, 29,7%, 37,3% e 22,5%. A prevalência de NP de fibras grossas foi maior no grupo DC que no grupo RU (21,3% vs 5,0%, $p = 0,010$). Em análises utilizando o teste do qui-quadrado e o modelo de regressão logística uni e multivariada para verificar a probabilidade de portadores de DII, DC e RU manifestarem concomitantemente algum tipo de NP com algum tipo de cefaleia, nenhuma delas apresentou associação estatística significativa. Por fim, a análise de regressão logística multivariada mostrou que, mesmo com maior prevalência de cefaleia em mulheres e com diferenças, embora discretas, de sexo, idade e história prévia de Hipertensão Arterial Sistêmica entre os grupos, permaneceram, após correção, as diferenças de prevalência de cefaleia e enxaqueca entre os pacientes com DII e o grupo controle. Assim, conclui-se que pacientes com DII têm prevalências de cefaleia e enxaqueca maiores que no controle; e similares às do grupo GD. No grupo DC há maior prevalência de enxaqueca que no controle e menor de cefaleia tensional que no grupo GD. Cefaleia e NP afetam diferentes grupos de pacientes com DII, tanto na DC como na RU. Estudos posteriores são necessários para entender as razões para tais diferenças.

Palavras – chave: Cefaleia. Doença de Crohn. Doença Inflamatória Intestinal Enxaqueca. Neuropatia Periférica. Retocolite Ulcerativa

ABSTRACT

Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) may suffer from various extraintestinal manifestations (EIM). Headache and peripheral neuropathy (PN) are among the most frequent EIM, although in both cases, information on prevalence and characteristics is scarce and, possibly, conflicting in the literature. A prospective study was conducted in a cohort of patients with IBD in order to establish the prevalence and to analyze the characteristics of primary headaches and their subtypes in IBD. One hundred fifty-five consecutive patients with IBD - 75 with Crohn's disease (CD) and 80 with ulcerative colitis (UC), 84 patients with Gastritis / Dyspepsia (GD) and 101 healthy individuals, randomly invited among relatives of the patients, participated in the study. All were interviewed by using a standardized questionnaire. Headache was diagnosed according to the International Classification of Headache, 3rd edition. Patients with IBD and suspected of neurological disorders underwent standard neurological evaluation and neurophysiological tests. Headache and migraine were more prevalent in IBD patients than in control: 52.3% and 34.2% vs 40.6% and 20.8% ($p < 0.05$). Migraine was 2.6 times more common in patients with CD than in control (95% CI = 1.343-5.129), 13.3 times more common in men with CD and 8.6 times more common in men with IBD ($p < 0.05$). Headache and migraine were also more common in GD patients than control ($p < 0.05$). The percentages of PN in the IBD, CD and UC groups were, respectively, 29.7%, 37.3% and 22.5%. The prevalence of large-fiber PN was higher in the CD group than in the UC group (21.3% vs 5.0%, $p = 0.010$). In analyses using the chi-square test and the univariate and multivariate logistic regression model to verify the likelihood of patients with IBD, CD and UC concomitantly manifesting some type of PN with some type of headache, none of them showed a statistically significant association. Finally, the multivariate logistic regression analysis showed that, even with higher prevalence of headache in women and with discrete differences of gender, age and history of systemic arterial hypertension between groups, the differences in prevalence of headache and migraine between IBD patients and the control group after correction were maintained. Thus, it is concluded that patients with IBD have a higher prevalence of headache and migraine than in the control group; and similar to that of the GD group. In the CD group there is a higher prevalence of migraine than in control and a lower prevalence of tension headache than in the GD group. Headache and PN affect different groups of patients with IBD, both in CD and in UC. Further studies are necessary to understand the mechanisms underlying those differences.

Key-words: Headache. Migraine. Inflammatory Bowel Disease. Crohn's disease. Ulcerative colitis. Peripheral neuropathy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Representação esquemática dos mecanismos da patogênese da DII.	33
Figura 2:	Representação esquemática da associação entre dieta e patogênese da DII.	36
Figura 3:	Representação esquemática da mucosa intestinal no intestino normal e no intestino afetado pela DII.	39
Figura 4:	Representação esquemática dos tipos de fibras nervosas em um nervo periférico.	71
Figura 5:	Comparação da idade (A) e IMC (B) entre os indivíduos com DII versus grupos GD e Acompanhantes, respectivamente.	73
Figura 6:	Comparação do IMC entre indivíduos com DC versus Acompanhantes.	79
Figura 7:	Comparação da idade (A) e IMC (B) na associação RU versus grupos GD e Acompanhantes, respectivamente.	83
Figura 8:	Representação esquemática dos possíveis mecanismos fisiopatológicos para cefaleia e neuropatia periférica na Doença Inflamatória Intestinal propostos neste estudo.	121

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Classificação da RU de acordo com a extensão anatômica da inflamação (avaliação colonoscópica).	23
Tabela 2:	Classificação da RU de acordo com a severidade de episódio agudo (<i>Truelove & Witts</i>).	23
Tabela 3:	Aspectos clínicos e histopatológicos em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa.	24
Tabela 4:	Classificação de Montreal para a Doença de Crohn.	24
Tabela 5:	Diagnóstico diferencial da Doença Intestinal Inflamatória.	26
Tabela 6:	Principais manifestações extra-intestinais da DII, sua frequência e relação com a atividade da DII.	44
Tabela 7:	Principais manifestações neurológicas periféricas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, classificadas de acordo com o sítio de comprometimento.	52
Tabela 8:	Principais manifestações neurológicas centrais em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, classificadas de acordo com o sítio de envolvimento.	52
Tabela 9:	Descrição dos grupos de casos avaliados no presente estudo.	62
Tabela 10:	Características demográficas e clínicas dos pacientes com DII associados aos pacientes do grupo Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes.	74
Tabela 11:	Caracterização das enxaquecas e cefaleias tensionais nos pacientes com DII e nos pacientes do grupo Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes.	76
Tabela 12:	Estratificação dos pacientes com DII pela execução ou não de procedimento cirúrgico de acordo com a presença de cefaleia, enxaqueca e neuropatias.	78
Tabela 13:	Características demográficas e clínicas dos pacientes com DC associados aos pacientes do grupo Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes.	80
Tabela 14:	Caracterização das enxaquecas e cefaleias tensionais nos pacientes com DC e nos pacientes do grupo Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes.	81
Tabela 15:	Características demográficas e clínicas dos pacientes com RU associados aos pacientes do grupo Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes.	84
Tabela 16:	Caracterização das enxaquecas e cefaleias tensionais nos pacientes com RU e nos pacientes do grupo Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes.	85
Tabela 17:	Características demográficas e clínicas dos pacientes do grupo Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes.	88
Tabela 18:	Caracterização das enxaquecas e cefaleias tensionais nos pacientes do	89

grupo Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes.

Tabela 19:	Caracterização das Cefaleias e Neuropatias Periféricas entre os pacientes dos grupos Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa.	92
Tabela 20:	Caracterização das probabilidades de concomitância entre a presença de Neuropatias totais, de fibras finas ou de fibras grossas quanto à presença de Cefaleias entre os pacientes dos grupos Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa.	92
Tabela 21	Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho cefaleia com as variáveis sexo, idade, história de HAS e diagnóstico (DII e GD).	93
Tabela 22	Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho cefaleia com as variáveis sexo, idade e diagnóstico (GD, DC e RU).	93
Tabela 23	Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho cefaleia com as variáveis sexo, idade, história de HAS e diagnóstico (DC, RU e Acompanhantes) em relação ao grupo GD.	94
Tabela 24	Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho enxaqueca com as variáveis sexo, idade e diagnóstico (DII e GD).	95
Tabela 25	Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho enxaqueca com as variáveis sexo, idade e diagnóstico (DC, RU e GD).	95
Tabela 26	Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho cefaleia tensional com as variáveis sexo, idade e diagnóstico (DC, RU e GD).	96
Tabela 27	Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo DII.	97
Tabela 28	Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo DC.	97
Tabela 29	Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo RU.	97
Tabela 30	Visão geral de publicações sobre cefaleia/enxaqueca em pacientes com DII e possíveis achados e/ou mecanismos fisiopatológicos implicados nessa correlação.	109
Tabela 31	Visão geral de publicações sobre cefaleia/enxaqueca em pacientes com Doença Celíaca (DCE)/Sensibilidade ao Glúten (SG) e possíveis achados e/ou mecanismos fisiopatológicos implicados nessa correlação.	111
Tabela 32	Visão geral de publicações sobre cefaleia/enxaqueca em pacientes com Gastrite/Dispepsia e outras desordens do TGI superior e possíveis achados e/ou mecanismos fisiopatológicos implicados nessa correlação.	113

LISTA DE ABREVIATURAS

AGT16L1	<i>Proteína Autophagy related 16 like 1</i>
AINES	<i>Anti-inflamatórios não esteroides</i>
ASCA	<i>Anti-Saccharomyces Cervisiae Antibodies</i>
AVE	<i>Acidente vascular encefálico</i>
bpm	<i>Batimentos por minutos</i>
°C	<i>Grau Celsius</i>
CA	<i>Câncer</i>
CAA (APC)	<i>Célula Apresentadora de Antígenos (Antigen-presenting cell)</i>
CAIP	<i>Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway</i>
CD14	<i>Cluster of Differentiation 14 surface receptor (LPS-binding protein).</i>
CD1d	<i>Cluster of Differentiation 1.</i>
CEP	<i>Colangite Esclerosante Primária</i>
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Protein</i>
CIE	<i>Células Intestinais Epiteliais</i>
CX3CR1	<i>Receptor da quimiocina CX3CL1 produzida por monócitos e endotélio</i>
DC	<i>Doença de Crohn</i>
DCE	<i>Doença Celíaca</i>
DII	<i>Doença Inflamatória Intestinal</i>
dL	<i>Decilitro</i>
EM	<i>Esclerose Múltipla</i>
ENMG	<i>Eletroneuromiografia</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
g	<i>Gramma</i>
GD	<i>Gastrite/Dispepsia</i>
GI	<i>Gastrointestinal</i>
GWAS	<i>Genome-Wide Association Study</i>
HAS	<i>Hipertensão Arterial Sistêmica</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICHD-3beta	<i>International Classification of Headache Disorders-3rd. edition-beta version</i>
IHS	<i>International Headache Society</i>
IMC	<i>Índice de Massa Corpórea</i>
IPEX	<i>Imune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked</i>

JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
MAC (CAM)	<i>Molécula de Adesão Celular (Cellular adhesion molecule)</i>
MEI	<i>Manifestações Extra-Intestinais</i>
MIDAS	<i>Migraine Disability Assessment</i>
mm	<i>Milímetro</i>
NOD2	<i>Nucleotide Oligomerization Domain Protein 2</i>
NP	<i>Neuropatia Periférica</i>
pANCA	<i>perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i>
RU	<i>Retocolite Ulcerativa</i>
SG	<i>Sensibilidade ao glúten</i>
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
SNP	<i>Sistema Nervoso Periférico</i>
SUS	<i>Sistema Único de Saúde</i>
TEC	<i>Teste do Enrugamento Cutâneo</i>
TGF- β	<i>Tumoral Growth Factor</i>
TGI	<i>Trato Gastrointestinal</i>
TNF- α	<i>Tumoral Necrosis Factor</i>
VHS	<i>Velocidade de Hemossedimentação</i>
WCE	<i>Wireless Capsule Endoscopy</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	Doença Inflamatória Intestinal (DII): Definição e tipos	20
1.2	História da Doença Inflamatória Intestinal	20
1.3	Características Clínicas da Doença Inflamatória Intestinal	22
1.4	Diagnóstico da Doença Inflamatória Intestinal	25
1.5	Diagnóstico Diferencial da Doença Inflamatória Intestinal	26
1.6	Tratamento Farmacológico da Doença Inflamatória Intestinal	27
1.7	Tratamento Cirúrgico da Doença Inflamatória Intestinal	30
1.8	Etiopatogenia da Doença Inflamatória Intestinal	32
1.8.1	Fatores Genéticos	33
1.8.2	Fatores Ambientais: A Microbiota	35
1.8.3	O Epitélio Intestinal (Barreira Intestinal)	37
1.8.4	A Imunidade Inata (Barreira Intestinal)	39
1.8.5	Imunidade Adaptativa: Células Efetoras e Reguladoras	40
1.9	Manifestações Extra-Intestinais Não Neurológicas da Doença Inflamatória Intestinal	43
1.10	Manifestações Neurológicas na Doença Inflamatória Intestinal	49
1.11	Alterações da Prevalência e Epidemiologia Geral da DII e das Manifestações Extra-intestinais no Mundo e no Brasil nos Séculos XX e XXI	55
1.12	Cefaleia e Doença Inflamatória Intestinal	58
2	OBJETIVOS	61
2.1	Objetivo geral	61
2.2	Objetivos específicos	61
3	MATERIAL E MÉTODOS	62
3.1	Casuística	62
3.1.1	Pacientes com DII, Pacientes com Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes	62
3.2	Aspectos éticos	62
3.3	Cefaleia: classificação, conceitos e critérios diagnósticos	63
3.3.1	Enxaqueca	64
3.3.1.1	Enxaqueca sem aura	64

3.3.1.2	Enxaqueca com aura	64
3.3.1.3	Enxaqueca crônica	65
3.3.1.4	Cefaleia Tensional	66
3.3.1.5	Cefaleia Tensional Crônica	66
3.3.1.6	Cefaleia em Salvas	67
3.4	Desenho Experimental	68
3.5	Critérios de Inclusão	69
3.6	Critérios de Exclusão	70
3.7	Procedimentos Neurofisiológicos	70
3.7.1	Teste do Enrugamento Cutâneo (TEC)	70
3.7.2	Eletroneuromiografia (ENMG)	70
3.8	Análise estatística	71
4	RESULTADOS	73
4.1	Avaliação das variáveis demográficas e clínicas dos pacientes dos grupos DII, Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes	73
4.2	Avaliação das variáveis demográficas e clínicas dos pacientes dos grupos Doença de Crohn, Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes	78
4.3	Avaliação das variáveis demográficas e clínicas dos pacientes dos grupos Retocolite Ulcerativa, Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes	83
4.4	Avaliação das variáveis demográficas e clínicas dos pacientes do grupo Gastrite/Dispepsia e Acompanhantes	87
4.5	Análise da presença de cefaleia e neuropatias periféricas nos pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa	91
4.6	Análise Multivariada com desfecho para cefaleia, enxaqueca e cefaleia tensional	91
4.7	Análises de regressão com desfecho para neuropatia periférica em pacientes com DII, DC e RU ajustado pelo sexo e idade do paciente.	96
5	DISCUSSÃO	98
5.1	O Estudo NEURODII no contexto mundial	98
5.2	Importância dos critérios de seleção de Pacientes e Acompanhantes	98
5.3	Análise da alta prevalência de cefaleia e enxaqueca em Pacientes com DII	101
5.4	Análise da alta prevalência de cefaleia e enxaqueca em Pacientes com DC	101
5.5	Análise da prevalência de cefaleia, enxaqueca e outras MEI em Pacientes com RU	102
5.6	Análise da alta prevalência de cefaleia, enxaqueca e histórico de HAS em	103

	Pacientes com GD	
5.7	Análise da prevalência de neuropatias periféricas em Pacientes com DC e RU	105
5.8	Pacientes com DII e cefaleia pertencem ao mesmo grupo de pacientes com DII e neuropatias periféricas?	106
5.9	Possível patogênese da cefaleia/enxaqueca na DII (Doença Celíaca como parâmetro)	106
5.10	Possível patogênese das neuropatias periféricas na DII (Doença Celíaca como parâmetro)	116
5.11	Síntese de possível mecanismo fisiopatológico da cefaleia/enxaqueca na DII	117
5.12	Limitações deste estudo	118
5.13	Perspectivas e considerações finais	119
6	CONCLUSÕES	122
	REFERÊNCIAS	123
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Paciente	139
	APÊNDICE B – Questionário da avaliação padrão de cefaleia	140
	APÊNDICE C – Artigo publicado na revista The Annals of Thoracic Surgery (FI 3.919)	144
	APÊNDICE D – Abstract apresentado no 2017 Peripheral Nerve Society Meeting (Sitges, Barcelona, Espanha/8 -12 de Julho de 2017)	145
	APÊNDICE E – Resumo apresentado no XXVII Congresso Brasileiro de Neurologia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2016	146
	APÊNDICE F – Palestra apresentada no Encontro Brasileiro de Neuropatias Periféricas, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017	147
	APÊNDICE G – LIVRO PUBLICADO: A Neurologia da Doença Inflamatória Intestinal. ISBN 978-85-99562-85-7	148
	ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará	149
	ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP	150
	ANEXO C – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC (Adendo)	154

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Inflamatória Intestinal (DII): Definição e tipos

O termo Doença Inflamatória Intestinal (DII) se refere a um conjunto de afecções caracterizadas por desordens inflamatórias crônicas, com períodos de agudização e quiescência ou remissão, recorrentes, de patogênese complexa e imunomediada, que afetam o sistema digestório.

A extensão e o padrão do processo inflamatório são variáveis e dependem das duas principais enfermidades desse conjunto – a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU) e de seus respectivos subtipos.

1.2 História da Doença Inflamatória Intestinal

Apesar de ser um grupo de doenças com etiologia ainda por ser completamente esclarecida e cuja adoção de critérios diagnósticos foi só recentemente bem estabelecida, os registros da DII não se restringem à literatura médica atual. Médicos da Antiguidade Grega, incluindo Hipócrates, fizeram relatos de casos de diarreia crônica acompanhada de evacuações sanguinolentas em pacientes com úlceras intestinais. Um desses relatos, escrito no século IX, descreve uma condição com quadro bem sugestivo de DC (CAMPOS et al., 2013) – referia-se à doença do Rei Alfredo da Inglaterra (849-899) cuja descrição era de fístulas perianais acompanhadas de “dor e desconforto ao comer”, condição considerada na época como castigo pelos pecados imputados ao rei (AUFES JR., 2001).

Em 1761, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) publicou o caso de um jovem de 20 anos com crise de febre e diarreia sanguinolenta por duas semanas seguidas, que culminou com a morte e cuja autópsia revelou comprometimento transmural por todo o cólon, linfadenomegalia, íleo terminal inflamado e com perfuração (KIRSNER, 2001) – descrição típica de um quadro de DC.

No final do século XVIII e início do século XIX, com o avanço da microscopia, da Anatomia e da Patologia, a descoberta do fenômeno da inflamação permitiu associar esse processo com a gênese de várias doenças. Matthew Baillie registrou em seu livro de 1793 a morte de vários pacientes com quadro sugestivo de RU.

Em 1859, Sir Samuel Wilks (1824-1911) fez uma descrição pormenorizada de uma mulher de 42 anos que faleceu após meses de febre e diarreia; chamou a doença de “colite ulcerativa simples”. A autópsia, no entanto, preenchia os critérios atuais para Doença de Crohn e não para Retocolite Ulcerativa. Em 1875, Wilks relatou um outro caso cuja autópsia se mostrou mais consistente com a RU – ulceração e inflamação de todo o cólon em mulher jovem morta por diarreia sanguinolenta (KIRSNER, 2001). Três anos depois, Sir William Hale White descreve

minuciosamente vários casos de inflamação do cólon não explicados por outras causas conhecidas e para os quais usou o termo “colite ulcerosa”, termo que passou a ser utilizado no vocabulário médico da época (MULDER et al., 2014), o que caracterizou a RU como uma entidade patológica específica e distinta.

A partir da primeira metade do século XX, a compreensão acerca da RU (fatores de risco, sintomas mais prevalentes, métodos diagnósticos, tratamento) foi aumentando vertiginosamente. Possíveis fatores etiológicos, tais como a predisposição familiar, enfatizada por Lewisohn (KIRSNER, 2001), começaram a ser pesquisados. Nesse mesmo período, foram publicados diversos casos característicos de DC, com destaque para a descrição de novos casos feita pelo cirurgião escocês Thomas Kennedy Dalzie em 1913. Nesse registro, Dalzie descreveu as características típicas da DC com grande riqueza de detalhes, tais como a presença de granulomas, células gigantes e eosinófilas sem a observação de agentes infecciosos ou parasitários, além de dois casos fatais decorrentes da estenose e da extensão da afecção – batizada por ele com o nome de “enterite hiperplásica”. Relatos outros da época apontavam para a possibilidade da existência de uma forma de “tuberculose hiperplásica intestinal” (KIRSNER, 2001).

Em 1932, Burril Crohn (1884-1983), Leon Ginzburg e Gordon D. Oppenheimer publicaram no JAMA (*Journal of the American Medical Association*) um estudo denominado “Regional Ileitis: a pathologic and chronic entity” – Ileíte Regional: uma entidade patológica e crônica (CAMPOS et al., 2013), cuja relevância representou um marco na história da doença. O seu grande significado foi demonstrar que essa afecção clínica era erroneamente diagnosticada como tuberculose e que se tratava de uma doença caracterizada por “inflamação cicatrizante e necrotizante” no íleo terminal, acompanhada de fístulas e estenoses (MULDER et al., 2014).

Entre as décadas de 1930 e 1950 foi confirmado que essa doença, recentemente descrita com o nome de “ileíte regional”, acometia frequentemente o trato gastrointestinal superior (esôfago, estômago, duodeno e jejuno). Portanto, os termos usados até então, “ileíte regional” e “enterite regional”, eram inadequados. Por outro lado, na época, a política da revista JAMA era ordenar o nome dos autores em ordem alfabética pelo último nome (KIRSNER, 1997). Essa conjunção de fatores acabou por favorecer o uso definitivo do epônimo por falta de um termo médico mais preciso para “batizar” a doença. Atualmente a DC é definida como um tipo de Doença Inflamatória Intestinal caracterizada por inflamação transmural com lesões descontínuas que podem envolver qualquer componente do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus (SMITH et al., 1994).

Foi após a Segunda Guerra Mundial que a DII se tornou bastante conhecida pelo grande público. Um dos motivos, sem dúvida, foi a cirurgia de emergência a que foi submetido o 34º

presidente norte-americano, Dwight David Eisenhower, em virtude de uma obstrução intestinal em consequência da DC, em 1956. O outro motivo foi o aumento significativo da incidência e da prevalência da DII nos países da Europa Ocidental e da América do Norte nesse período (GARLAND et al., 1981).

A distinção entre a RU e a DC ficou definitivamente estabelecida com o estudo publicado por Lockhart-Mummery e Basil Morson, em 1960, que detalhou as características clínicas e histopatológicas de ambas, eliminando várias controvérsias acerca do assunto.

Nas últimas décadas, a Genética, a Biologia Molecular, a Imunologia, a Farmacologia, o aprimoramento dos métodos diagnósticos e novas abordagens cirúrgicas permitiram aprofundar o conhecimento sobre a DC e a RU e proporcionaram o surgimento de estratégias mais eficientes de manejo e controle dessas doenças (ROCCHIO et al., 1974; KIRSNER, 2001; MULDER et al., 2014), com mudança significativa na qualidade de vida dos pacientes.

1.3 Características Clínicas da Doença Inflamatória Intestinal

Embora atualmente consideradas afecções de natureza sistêmica, as DII afetam predominantemente estruturas do trato gastrointestinal, geralmente de forma crônica, alternando períodos de atividade e redução ou remissão do quadro clínico. Quando a DII está em atividade, o quadro clínico pode ser leve, moderado ou grave e depende do(s) segmento(s) do sistema digestório afetado(s) (BERNSTEIN et al., 2009) e do tipo de DII, se RU ou DC.

A RU atua de forma mais restrita no trato gastrointestinal – ela se manifesta como um processo inflamatório agudo ou crônico que pode se restringir somente ao reto (proctite), estender-se até o ângulo esplênico do cólon (colite esquerda) ou atingir todo o cólon e ceco (pancolite), mas o processo inflamatório atinge, de maneira difusa, somente a camada mucosa. O quadro clínico da proctite se caracteriza por eliminação de fezes com sangue vivo e/ou muco, acompanhado da sintomatologia clássica da RU: diarreia, sangramento retal, tenesmo, eliminação de muco e dor abdominal em cólica (FAUCI et al., 2011). Esse quadro, em casos com maior severidade e, tendo sempre em mente que a RU é uma doença sistêmica, pode se acompanhar de náuseas, vômitos, anorexia, febre e perda de peso. Na RU, as complicações mais temidas são a hemorragia maciça, o megacólon tóxico, a perfuração intestinal e os estreitamentos. Estes últimos podem ocorrer em 5 a 10% dos pacientes, o que implica em risco concomitante de câncer.

Como regra geral, cerca de metade ou mais dos pacientes com RU apresentarão acometimento por uma ou mais manifestações extraintestinais, o que poderá se refletir em redução da qualidade de vida, mormente nos períodos de atividade da doença. O índice de atividade clínica da RU depende da extensão e da severidade da doença. A extensão é melhor avaliada por meio da

colonoscopia (Tabela 1), enquanto a severidade pode ser mensurada pelo índice de *Truelove and Witts* (Tabela 2) (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

Tabela 1: Classificação da RU de acordo com a extensão anatômica da Inflamação (avaliação colonoscópica).

Distal	Proctite – inflamação da mucosa retal dentro de 15cm a partir da linha dentada. Proctossigmoidite – inflamação da mucosa dentro de 25-30cm da linha dentada.
Colite esquerda	Inflamação da mucosa acima da flexura esplênica (eventualmente acima do cólon transversal distal).
Pancolite	Inflamação da mucosa além do cólon transversal.

Fonte: Adaptado de Brazilian study group of inflammatory bowel diseases, 2010.

Tabela 2: Classificação da RU de acordo com a severidade de episódio agudo (*Truelove & Witts*).

Classificação	Leve	Moderado	Severo
1. Nº de evacuações/dia	≤4	5	≥6
2. Sangue nas fezes	±	+	++
3. Temperatura (°C)	Normal	Valores intermediários	Média de temperatura à noite > 37,5°C ou ≥ 37,8°C em 2 dias dentro de 4 dias
4. Pulso (bpm)	Normal	Intermediários	> 90 bpm
5. Hemoglobina (g/dL)	>10	Intermediários	≤ 10,5
6. VHS (mm, 1ª Hora)	≤30	Intermediários	> 30

Fonte: Adaptado de Brazilian study group of inflammatory bowel diseases, 2010.

Da mesma forma que a RU, a DC é uma Doença Inflamatória Intestinal que pode surgir como uma manifestação inflamatória aguda ou crônica do sistema digestório. No entanto, diversas diferenças anatômicas, histológicas, patológicas e clínicas já foram bem estabelecidas (Tabela 3). A DC pode afetar qualquer órgão do sistema digestório, da boca ao ânus, bem como todas as camadas da parede (transmural) e de forma descontínua, ao contrário da RU. Os órgãos mais afetados são o íleo terminal e o ceco, e as características da análise endoscópica e da patologia mostram granulomas não caseosos, úlceras profundas, serpiginosas, separadas por áreas com mucosa íntegra, presença de fístulas, úlceras aftosas e erosões (SANDS, 2002).

Tabela 3: Aspectos clínicos e histopatológicos em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa.

Aspectos clínicos	Doença de Crohn	Retocolite Ulcerativa
Diarreia	Comum	Característica
Sangramento GI	Ocasional	Característica
Dor abdominal	Característica	Difusa
Massa palpável	Característica	Ausente
Abscessos nas criptas	Rara	Comum
Granulomas	Característica	Ausente
Fístulas perineais	Característica	Ausente
Fissuras	Característica	Ausente
Morfologia das lesões	GI por inteiro, segmentar	Reto e/ou cólon, contínua
Profundidade das lesões	Profunda, com úlceras	Superficial, com erosões

Fonte: Adaptado de Gondim, 2008.

O fato de a DC poder afetar qualquer componente do sistema digestório, acrescido da intensidade do processo inflamatório, bem como da presença de possíveis complicações extra-intestinais, já demonstram, per si, o quão variadas podem ser as suas manifestações clínicas. Outro aspecto de relevância clínica é o comprometimento transmural da afecção que justifica as três possibilidades de fenótipos para os pacientes (inflamatório, estenosante e penetrante), cada qual com características e condutas distintas (AÑES et al., 2012) (Tabela 4).

Tabela 4: Classificação de Montreal para a Doença de Crohn.

Idade no Diagnóstico (A)	
A1	≤ 16 anos
A2	17-40 anos
A3	> 40 anos
Localização da Doença (L)	
	Modificado por comprometimento gastrointestinal (GI) superior (L4)
L1: íleo terminal	L1 + L4: íleo terminal + GI superior
L2: colônica	L2 + L4: colônica + GI superior
L3: íleo-colônica	L3 + L4: íleo-colônica + GI superior
L4: GI superior	
Severidade da Doença (B)	
	Modificado por doença perianal (p)
B1: Não estenosante e não penetrante	B1p: Não estenosante/ não penetrante + perianal
B2: Estenosante	B2p: Estenosante + perianal
B3: Penetrante	B3p: Penetrante + perianal

Fonte: Adaptado de Gondim; Leitão, 2016.

Os sintomas da DC são bastante diversos em função da localização das lesões no trato gastrointestinal, mas os sintomas sistêmicos, em geral, incluem diarreia, dor abdominal, perda de

peso, mal estar geral. Anorexia e febre também podem estar presentes e são mais frequentes que na RU (BAUMGART et al., 2007).

Na sua evolução, devido ao comprometimento transmural, uma das possibilidades é o surgimento de fístulas – um dos sinais característicos da DC. Outra complicação típica da DC é a obstrução fibroestenótica – as de natureza inflamatória podem ser evitadas/resolvidas clinicamente e as de natureza cicatricial devem ser tratadas por endoscopia ou intervenção cirúrgica (BAUMGART et al., 2007).

1.4 Diagnóstico da Doença Inflamatória Intestinal

O diagnóstico da DII pode ser consolidado a partir de uma detalhada anamnese em que constam informações relativas ao início dos sintomas, crises prévias, dores abdominais, diarreia, sangramento retal, perda de peso, lesões perianais, presença de sintomas extra-intestinais etc. O registro de possíveis casos de DII na família, viagens recentes, uso de drogas anti-inflamatórias, infecções recentes, incluindo tuberculose, devem igualmente ser avaliadas (FAUCI et al., 2011).

Pela inexistência de um exame “padrão-ouro” específico, a confirmação do diagnóstico, após análise minuciosa do quadro clínico, deve ser embasada em avaliação endoscópica, laboratorial, radiográfica e histopatológica. Entre os exames laboratoriais, a doença ativa pode provocar alterações na contagem de plaquetas, na velocidade de hemossedimentação (VHS), na elevação dos níveis de Proteína C Reativa e de calproteína nas fezes (indicador de inflamação da mucosa) (CABRAL et al., 2012).

O diagnóstico de RU é consolidado pela história do paciente, pelo exame físico, pelo exame de fezes negativo para bactérias (incluindo *Clostridium difficile*), protozoários e parasitas, exame de sigmoidoscopia/colonoscopia e achados de biópsia do reto/cólon (FAUCI et al., 2011).

Procedimento similar é realizado em relação ao diagnóstico de DC. A partir da suspeita clínica, deve-se proceder à investigação endoscópica do cólon em todos os pacientes, desde que não apresentem contraindicação ao procedimento. Nos pacientes com DC, a investigação poderá incluir a endoscopia digestiva alta, o que permitirá uma melhor avaliação acerca da extensão da afecção. Pode também ser necessário investigar o intestino delgado, uma vez que nem a endoscopia alta nem a colonoscopia o fazem adequadamente. Essa investigação poderá ser realizada com o uso de cápsula sem fio (WCE – *Wireless Capsule Endoscopy*), desde que não exista suspeita de estenose luminal (FAUCI et al., 2011).

No cólon, o achado macroscópico mais precoce de DC são úlceras. Elas são geralmente pequenas, múltiplas e separadas por mucosa normal e, à proporção que a doença progride, tendem a se fundir, constituindo úlceras serpiginosas ou estreladas (FAUCI et al., 2011).

Uma vez confirmado o diagnóstico de DII, estabelecer a diferença entre DC e RU às vezes não é possível em torno de 15% dos casos (colite indeterminada). Entretanto, no transcorrer da doença, geralmente o diagnóstico acaba sendo definido. Alguns testes laboratoriais podem auxiliar tanto no diagnóstico da DII, como para distinguir a DC da RU. Tratam-se dos testes denominados ASCA (anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*) e pANCA (anticorpo perinuclear anticitoplasma neutrofílico). Eles apresentam especificidade alta (84-95%) e sensibilidade baixa (55-78%). Eles permitem, portanto, separar a DII de outras enfermidades mas, se forem negativos, não excluem a DII. Outrossim, se o resultado for ASCA+/pANCA-, indica DC; se for ASCA-, pANCA+, é sugestivo de RU (FAUCI et al., 2011).

1.5 Diagnóstico Diferencial da Doença Inflamatória Intestinal

A DII, pela diversidade das manifestações intestinais e extra-intestinais que pode apresentar, por poder afetar “todos os cantos do corpo” (LOFTUS, 2004), por poder acometer pessoas de qualquer faixa etária e de qualquer sexo, pode mimetizar um quadro clínico similar a inúmeras outras afecções e enfermidades, de natureza infecciosa ou não.

A tabela 5 lista uma série de enfermidades infecciosas e não infecciosas, além de situações resultantes de efeitos adversos de fármacos, produtos tóxicos e de radioterapia que podem desencadear apresentações clínicas que eventualmente se confundem com as características encontradas na DII (GONDIM; LEITÃO, 2016).

Tabela 5: Diagnóstico diferencial da Doença Intestinal Inflamatória.

Doenças de causa infecciosa que imitam DII	Doenças não infecciosas que imitam DII
Vírus	Neoplasias
HIV	Linfomas
Herpes simples	Carcinoma metastático
Citomegalovírus	Carcinoma ileal
Fungos	Carcinoide
Candida	Carcinoma
Histoplasma	Polipose adenomatosa familiar
Protozoários	Inflamatórias
Ameba	Síndrome do cólon irritável
Isospora	Apendicite
Helmintos	Colite colagenosa
<i>Trichiurus trichiura</i>	Colite linfocítica
<i>Strongyloides</i>	Diverticulite
Micobactérias	Colite isquêmica
<i>M. tuberculosis</i>	Doença Celíaca
<i>M. avis</i>	Síndrome da úlcera solitária retal
Bactérias	Gastroenterite eosinofílica
<i>Salmonella</i>	

<i>Shigella</i>	Colite neutropênica
<i>Escherichia coli</i>	Síndrome de Behçet
<i>Yersinia</i>	Colite por radiação
<i>Campylobacter</i>	Intoxicação (drogas e produtos químicos)
<i>Clostridium difficile</i>	Cocaína
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	Contraceptivos orais
<i>Chlamydia trachomatis</i>	AINES
Doenças priônicas	Ipilimumabe/MMF (Micofenolato Mofetil)

Fonte: Adaptado de Gondim; Leitão, 2016.

1.6 Tratamento Farmacológico

Como a DII não tem cura, a finalidade do tratamento é controlar o processo inflamatório que desencadeia os sinais e sintomas da doença. O resultado ideal ocorre quando o tratamento promove não somente o arrefecimento dos sintomas, mas a remissão do quadro clínico da doença a longo prazo, além de reduzir a possibilidade de complicações e manifestações extra-intestinais (FAUCI et al., 2011).

É importante que sejam colhidas algumas informações importantes para poder se instituir o tratamento inicial de um paciente com DII. No caso de um paciente com RU devem ser avaliados: a) o nível de severidade da doença (leve, moderado, severo ou fulminante), usando dados clínicos, laboratoriais e endoscópicos; b) a extensão do processo inflamatório, usando colonoscopia. Risco de perfuração deve ser levado em consideração nos casos severos; c) dependência de corticoide. No caso de um paciente com DC devem ser avaliados: a) nível de atividade (leve, moderado ou severo), usando dados clínicos, laboratoriais e endoscópicos; b) extensão da doença, por meio de exames endoscópicos e de imagem; c) comportamento da doença (inflamatório, estenosante ou penetrante); e d) dependência de corticoide. (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

A depender do tipo da DII e das características e evolução de cada caso, o tratamento deverá envolver a utilização de terapia farmacológica e/ou utilização de procedimentos de natureza cirúrgica (FAUCI et al., 2011).

Como terapêutica de primeira linha no tratamento de RU e DC leve a moderada são utilizados os aminossalicilatos, derivados do ácido 5-amino-salicílico (5-ASA). Seu efeito terapêutico ocorre em nível tópico, no lúmen intestinal, e se encontram disponíveis na forma oral, de enemas e de supositórios para permitir uma melhor distribuição em locais de ação específicos. Na RU, tanto induzem a remissão como a mantêm. Na DC, induzem a remissão, mas ainda não está definido se têm alguma participação em manter a sua remissão (SOHRABPOUR et al., 2010; FAUCI et al., 2011; PITHADIA et al., 2011). Os principais medicamentos dessa classe são a

sulfassalazina, a messalazina, a olsalazina e a balsalazina. O primeiro deles a ser usado, a sulfassalazina, pode provocar os seguintes efeitos colaterais, que são dose-dependentes: dor abdominal, náuseas, vômitos, anorexia, cefaleia, hemólise, infertilidade masculina etc. Formulações mais recentes, com liberação controlada de messalazina em sítios específicos do trato gastrointestinal, têm melhorado a adesão ao tratamento por redução do número de doses e de efeitos colaterais (SOHRABPOUR et al., 2010; FAUCI et al., 2011).

Os corticoides (prednisolona, prednisona, hidrocortisona) são as drogas de escolha nos casos moderado e severo de DII. Na RU e na DC ativa, de moderada a média intensidade, prednisona oral é indicada para a indução da remissão clínica. Entretanto, deve-se evitar seu uso prolongado, mesmo que administrado em pequenas doses, e seu desmame deve ser realizado de forma gradual (PITHADIA et al., 2011).

Os corticoides são também indicados para pessoas com DC ou RU ativas sem resposta adequada ao uso oral de 5-ASA combinado com tratamento tópico, bem como em pacientes sintomáticos. Após a remissão clínica, sua posologia deve ser progressivamente reduzida em consonância com a avaliação clínica (PITHADIA et al., 2011).

Eles podem ser administrados por via oral (prednisona, prednisolona, budesonida), retal (valerato de betametasona, propionato de beclometasona, metassulfobenzoato de prednisona, budesonida, hidrocortisona) e parenteral (prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona) (SOHRABPOUR et al., 2010; PITHADIA et al., 2011).

Após 4-6 semanas de tratamento, os corticoides provocam remissão clínica em 70-90% dos casos que, no entanto, não é acompanhada na mesma intensidade pela remissão histológica e endoscópica. A resistência aos corticoides é de 8-20% na DC e de 29% na RU. A dependência aos corticoides é de 15-36% na DC e menor que 10% na RU (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

Os efeitos colaterais do uso prolongado de corticoides são bem conhecidos: aumento do apetite, aumento do peso, edema, insônia, labilidade emocional, psicose, acne, síndrome de Cushing, osteoporose, osteonecrose, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, infecções, miopatias, catarata, atrofia da pele, estriações, equimoses, fígado gorduroso, diabetes, hipertensão, glaucoma e pancreatite aguda (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010). Na tentativa de reduzir essa plêiade de efeitos negativos, novos corticoides têm sido desenvolvidos. A budesonida é um corticoide sintético indicado como um medicamento de primeira linha para a terapia da DC ativa leve a moderada que acomete o íleo ou o cólon direito (BLONSKI et al., 2011) porque apresenta baixa taxa de efeitos colaterais em virtude do seu rápido

processamento metabólico no fígado (SEOW et al., 2008; BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

O uso de imunossupressores, tais como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato e ciclosporina, é comumente empregado nas seguintes circunstâncias: dependência de corticoide, falta de resposta eficaz ao uso de corticoide, ocorrência de DII severa e como tratamento de primeira linha de fístulas. Os imunossupressores mais usados são a azatioprina e o 6-mercaptopurina, principalmente em pacientes com DC, e, como seu efeito colateral mais significativo é a depressão da medula óssea, torna-se prudente solicitar uma contagem celular completa (hemograma completo) a cada 15 dias no tratamento inicial e, em seguida, de três em três meses no tratamento de manutenção (LIN et al., 2010; PITHADIA et al., 2011; BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

Como 20% dos pacientes submetidos ao tratamento com azatioprina/6-mercaptopurina não conseguem suportá-lo e 30% não têm resposta favorável, o metotrexato é uma alternativa eficaz para induzir e manter a remissão em pacientes com DC. O metotrexato também é uma opção de tratamento para pacientes córtico-dependentes ou córtico-resistentes (WAHED et al., 2009; WILLOT et al., 2011). As reações adversas ao uso de metotrexato são náusea, diarreia, estomatite, leucopenia, queda de cabelos, aumento das transaminases, pneumonia e fibrose hepática. O metotrexato é teratogênico. Portanto, contraindicado para mulheres que queiram engravidar. (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

A ciclosporina é um imunossupressor que atua reduzindo a produção de interleucina-2 (IL-2) por células Th. Seu uso tem sido efetivo como um “tratamento de resgate” em casos de RU severa que não respondem ao tratamento com 5-10 dias de corticoide intravenoso. Efeitos colaterais são frequentes, podendo alcançar 50% dos pacientes e, em ordem decrescente de frequência, são: parestesia, hipertensão arterial, hipertricose, insuficiência renal, cefaleia, infecção oportunista, hiperplasia gengival, tontura e anafilaxia (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

O uso de anticorpos monoclonais no tratamento da DII, denominado terapia biológica, tem sido muito promissor e especificamente os resultados com os anticorpos anti-TNF- α são amplamente conhecidos. No Brasil, foram aprovados o uso do infliximabe (anti-TNF- α quimérico, 75% humano) e o adalimumabe (anti-TNF- α 100% humano). Em 2014, a FDA (*Food and Drug Administration*) liberou o uso de mais um anticorpo anti-TNF- α , denominado vedolizumabe, para o tratamento de pacientes com DII. Esses imunobiológicos têm indicações específicas no tratamento da DII, tais como DC fistulizante, pacientes com manifestações extra-intestinais refratárias ao tratamento convencional, DII grave ou fulminante. O infliximabe, liberado no Brasil

em 2000 e utilizado recentemente também no tratamento de crianças, é administrado em doses de 5mg/kg endovenosa nos tempos de zero, duas e seis semanas, seguidas de manutenção a cada oito semanas (HANAUER, et al., 2006). O adalimumabe, liberado no Brasil em 2007, é administrado por via subcutânea em dose de 160mg, seguida de 80mg após duas semanas (HANAUER et al., 2006). Na manutenção, a dose é de 40mg a cada duas semanas (COLOMBEL et al., 2007). Os efeitos colaterais com o uso de anticorpos anti-TNF- α afetam menos de 10% dos pacientes e, em vários estudos, não são maiores que os observados no grupo placebo (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010). Os efeitos colaterais mais mencionados são: reações à infusão, infecção respiratória alta, bronquite, faringite, febre, cefaleia, náusea, dor abdominal (FAUCI et al., 2011).

Antibióticos são usados no tratamento da DII no tratamento de fístulas, abscessos abdominais, sobrecrecimento bacteriano e doença perianal (SOHRABPOUR, et al., 2010), ou seja, quando da provável participação da microbiota intestinal na patogênese. Por exemplo, em pacientes com RU que apresentam bolsite, após colectomia e anastomose íleo-anal em bolsa, geralmente há uma boa resposta com o uso de metronidazol e ciprofloxacino (SATSANGI J. et al., 2006; FAUCI et al., 2011). Na DC, os antibióticos mais utilizados atualmente são metronidazol, ornidazol, ciprofloxacino, tobramicina, claritromicina e cotrimazol (TRANTAFILIDIS et al., 2011).

A talidomida é um fármaco que atua na inibição da produção de TNF- α pelos macrófagos e outras células do sistema imunológico e se mostrou eficaz no tratamento da DC fistulosa e refratária aos corticoides. Entretanto, mais estudos controlados e randomizados são necessários para confirmar sua utilidade clínica no tratamento da DII. É importante lembrar da sua contraindicação em mulheres grávidas ou que desejam engravidar devido ao seu conhecido efeito teratogênico (FAUCI et al., 2011).

1.7 Tratamento Cirúrgico da Doença Inflamatória Intestinal

Decisão sobre abordagem cirúrgica em pacientes com RU deve ser realizada levando em consideração a opinião do gastroenterologista, do coloproctologista e do paciente (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010). Quase metade dos pacientes com RU crônica extensa é submetida a uma intervenção cirúrgica nos 10 primeiros anos da doença (FAUCI et al., 2011). A cirurgia tem finalidade curativa e deve ser indicada de forma eletiva nos seguintes casos: pacientes refratários ao tratamento clínico, com elevado risco de câncer colorretal, em crianças com retardo do crescimento, nas manifestações extra-intestinais sem

controle clínico e nas urgências (colite aguda grave, perfuração ou hemorragia) (CABRAL et al., 2012).

Uma vez indicada a cirurgia em um paciente com RU, ele deve ser previamente informado que uma ostomia pode vir a ser necessária durante a cirurgia. O paciente também deve ser informado das vantagens e desvantagens das várias opções de técnicas cirúrgicas para o caso dele e da possibilidade de desenvolver pouchite, se for necessário (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010). A proctocolectomia total, com a formação de um reservatório ileal anastomosado ao canal anal, também denominado bolsa íleo-anal, é o procedimento de escolha para a maioria dos pacientes com indicação de cirurgia eletiva. Porém há possibilidade de complicações pós-operatórias e de morbidades a médio e longo prazo (GORGUN et al., 2004; HUETING et al., 2004).

Pacientes para os quais a confecção da bolsa íleo-anal não é uma solução adequada, como é o caso de pessoas com a função esfíncteriana já comprometida ou muito obesas, a indicação é de proctocolectomia total com ileostomia terminal (PHILLIPS et al., 1989). Em pacientes com RU altamente selecionados, devido aos riscos de proctite refratária, displasia e câncer colorretal, está indicada a colectomia total com anastomose íleo-retal (DA LUZ MOREIRA et al., 2010).

Em pacientes com DC, a decisão de realizar algum procedimento cirúrgico deve resultar de comum acordo entre o gastroenterologista, o coloproctologista e o paciente. O paciente, durante a avaliação pré-operatória, deverá ser informado sobre o risco da necessidade de uma possível ostomia (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

Na DC, a maioria dos pacientes necessita de pelo menos uma cirurgia ao longo da vida e ela nunca é uma solução definitiva (FAUCI et al., 2011). As principais indicações cirúrgicas para esses pacientes são: falha do tratamento clínico (resposta incompleta, perda da resposta, intolerância à medicação, não adesão à medicação), nas complicações agudas (perfuração intestinal, enterorragia severa) e complicações crônicas (obstrução intestinal, câncer, retardo do crescimento em crianças e manifestações extra-intestinais) da doença. Durante o procedimento cirúrgico, o principal objetivo, além do motivo que o provocou, é conservar a longitude intestinal no máximo possível (BERNELL et al., 2000; TRAVIS et al., 2006).

Quando a DC afeta o intestino delgado, os procedimentos cirúrgicos incluem a estenoplastia e a ressecção do segmento atingido. A DC perianal deve ser conduzida de forma conservadora sempre que possível. A profilaxia pós-operatória pode reduzir as elevadas taxas de recidiva da DC (BERNELL et al., 2000; TRAVIS et al., 2006; FAUCI et al., 2011).

1.8 Etiopatogenia da Doença Inflamatória Intestinal

O sistema digestório tem a sua anatomia e a sua histofisiologia ajustada para controlar a exposição contínua a inúmeros antígenos bacterianos e de outros micro-organismos contidos nos alimentos ingeridos. A homeostase intestinal é mantida pela supressão da resposta imune excessiva a esses antígenos exógenos. A Doença Inflamatória Intestinal (DII) surge em consequência da perda dessa homeostase, caracterizada por um processo inflamatório crônico do trato gastrointestinal com ciclos de recidivas e remissões, consequente a uma resposta imunológica desregulada. Embora ela se manifeste na forma de dois fenótipos principais – Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RU), que mostram diferentes apresentações clínicas, os fatores de risco para sua patogênese, entretanto, são os mesmos (MOTA et al., 2007).

A despeito dos inúmeros ensaios realizados até o presente, os mecanismos precisos da etiopatogenia da DII continuam a exigir novas pesquisas e análises. Estudos epidemiológicos recentes têm revelado um significativo incremento da incidência de DII em vários países do Leste Europeu, África, Ásia e América do Sul, principalmente naqueles em estágio mais avançado de industrialização. Esses dados, agregados ao conhecimento da alta prevalência de DII em determinados grupos populacionais específicos permitem inferir que, além de um importante componente genético, fatores ambientais têm forte participação na manifestação da DII (NG et al., 2018). É possível que algum fator ambiental relacionado ao processo de industrialização possa, de alguma forma, exercer impacto sobre a microbiota intestinal. Entretanto, para que alterações da microbiota possam resultar em inflamação contínua e inapropriada, a integridade da barreira intestinal deverá também estar afetada (XAVIER; PODOLSKY, 2007).

Outrossim, mudanças da microbiota e quebra da barreira intestinal podem levar à ativação do sistema imune, o que poderá influenciar nos fenótipos vistos na prática clínica. Referida ativação depende do trabalho balanceado entre as células reguladoras e as células efectoras presentes na mucosa intestinal, o qual também tem sido registrado como um trabalho desregulado nessa população de pacientes (CADER; KASER, 2013). Em síntese, os achados clínicos, endoscópicos e laboratoriais encontrados nos pacientes com DII são o resultado da interação de susceptibilidade genética e impacto de fatores ambientais sobre a microbiota intestinal que, através de uma barreira intestinal fragilizada, levam a uma ativação imune inapropriada.

Portanto, a completa etiopatogenia da DII compreende mecanismos ainda não totalmente elucidados que abrangem os cinco seguintes componentes que devem atuar de múltiplas formas para que a doença possa se tornar clinicamente evidente: fatores genéticos, fatores ambientais (com ênfase na microbiota), o epitélio da mucosa intestinal (barreira intestinal), a imunidade inata da mucosa intestinal (barreira intestinal) e a imunidade adaptativa (Figura 1).

Figura 1: Representação esquemática dos mecanismos da patogênese da DII.



Fonte: Adaptado de Ramos; Papadakis, 2019.

1.8.1 Fatores Genéticos

O componente hereditário em pacientes com DC parece ser mais relevante que em pacientes com RU: em gêmeos monozigóticos, a concordância é de 30-58% em DC e de 10-15% em RU (XAVIER; PODOLSKY, 2007). O risco relativo para o surgimento em parentes de primeiro grau de pacientes com DII pode ser até 5 vezes maior que em pessoas saudáveis sem DII (TYSK et al., 1988).

Existem pacientes que manifestam DII logo nos primeiros anos de vida e geralmente apresentam quadro clínico severo e história familiar de DII. O estudo desses casos tem ajudado a identificar variantes genéticas raras que podem interferir em caminhos que levam a inflamação intestinal (RUEMMELE et al., 2006). É o caso de uma criança de 15 meses de vida com DII refratária ao tratamento portadora de mutação no gene que regula NOD2, uma proteína que é expressa no citoplasma de macrófagos e de outras células de defesa que serve como receptor para reconhecimento de frações do lipopolissacarídeo de origem bacteriana. A proteína NOD2, portanto, é um sensor bacteriano intracelular que reconhece componentes moleculares conservados desses micróbios, mais precisamente o dipeptídeo muramil do peptidoglicano bacteriano. NOD2 é reconhecida como um importante mediador da inflamação. Após sua ligação

com o muramil, a NOD2 oligomeriza e se liga ao domínio de recrutamento da caspase contendo serina/treonina-quinase (RICK). RICK então se oligomeriza para transmitir o sinal de NOD2 diretamente ao complexo IKK, levando à ativação da via de sinalização do NF- κ B (*Nuclear Factor kappa B*). NF- κ B é um complexo proteico que atua como fator de transcrição que induzirá a expressão de genes cujos produtos irão modular as respostas da imunidade inata e adaptativa, regulando a resposta imunitária à infecção. O início de DII na infância, no entanto, ocorre em apenas 10-25% dos casos. Em cerca de 75% ou mais dos casos não estão associados a esses tipos de mutações genéticas e o consenso é que, do ponto de vista genético, a DII geralmente é uma afecção poligênica complexa. Daí porque a maior parte das informações obtidas resultaram de Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS – *Genome-wide association study*). Portanto, doenças como a DII são poligênicas, sendo geradas por múltiplos polimorfismos genéticos comuns (RAMOS et al., 2019).

Por meio de GWAS foram identificados 201 *loci* relacionados com DII, sendo 41 específicos para DC e 30 específicos para RU, o que pode ajudar a explicar algumas diferenças entre esses dois fenótipos clínicos. Entretanto, 137 dos 201 *loci* (68%) são comuns a ambas as formas de DII e 70% dos *loci* de DII são compartilhados com outras doenças autoimunes ou resultantes de imunodeficiências. Quase metade dos *loci* específicos de DII está associada com outras doenças imunomediadas, como esclerose múltipla, irite, colangite esclerosante primária, psoríase e espondilite anquilosante, algumas das quais são frequentemente manifestações extra-intestinais de RU e DC. Genes relacionados à sobreposição entre DII e imunodeficiências primárias estão associados à redução dos níveis de células T circulantes ou de subtipos de células T, tais como células Th ou células Treg, sugerindo que um desequilíbrio entre células reguladoras e efectoras na mucosa intestinal deve ter relevância na gênese da DII (JOSTINS et al., 2012).

A identificação de genes associados à DII é fundamental para compreender os mecanismos cruciais para o desenvolvimento da inflamação intestinal. Os processos biológicos relacionados aos *loci* específicos da DII são vários e se referem principalmente às seguintes funções: função de barreira, regeneração epitelial, defesa microbiana, regulação da imunidade inata, produção de espécies reativas de oxigênio (radicais livres), autofagia, regulação da imunidade adaptativa, estresse do retículo endoplasmático e vias metabólicas associadas com a homeostasia celular (RAMOS et al., 2019).

Exemplo clássico já citado é o da mutação no gene que codifica NOD2, proteína que reconhece o dipeptídeo muramil (produto do peptidoglicano) que modula a resposta das imunidades inata e adaptativa. Outro exemplo é o de mutações no gene AGT16L1 que revelaram ser a autofagia um processo patogênico importante na DII (RAMOS et al., 2019).

Os estudos com GWAS têm demonstrado que 80 a 90% dos *loci* relacionados à DII se referem a variações de sequências não codificantes que produzem seu efeito patogênico por meio de modulação da expressão gênica. Por isso, muitos estudos atuais estão voltados para o mecanismo de pequenas moléculas intranucleares que podem regular a expressão gênica, tais como marcadores epigenéticos, microRNAs e RNAs não codificantes (RAMOS et al., 2019).

1.8.2 Fatores Ambientais: A Microbiota

As informações colhidas dos dados epidemiológicos extraídos tanto de imigrantes para países desenvolvidos, como das populações de países em desenvolvimento, tornam evidente a existência de fatores ambientais de forte influência na patogênese da DII em indivíduos com provável predisposição genética (NG et al., 2013).

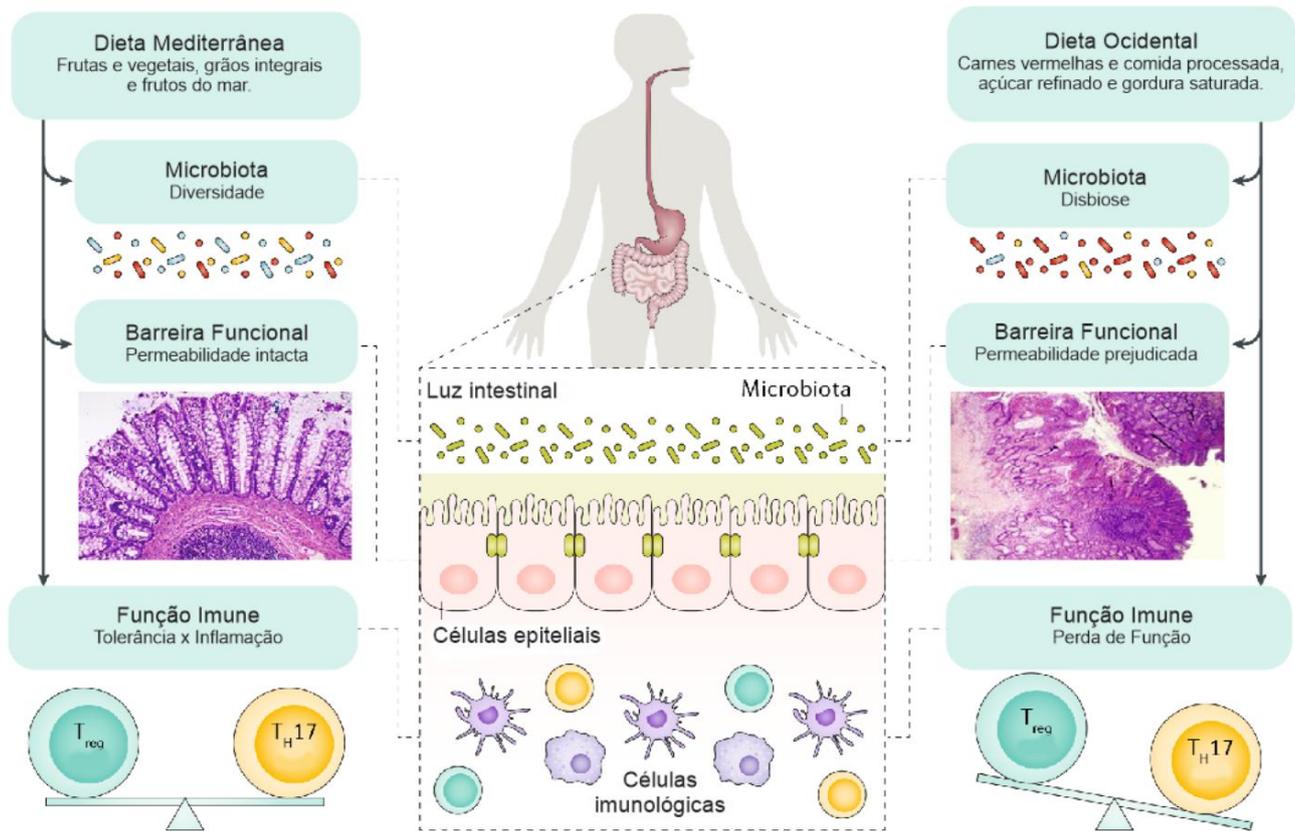
O tabagismo parece ser um fator que protege contra a RU, mas é nocivo para pacientes com DC. Há várias hipóteses para o efeito do tabagismo: mudança da microbiota, deficiência da autofagia, toxicidade das células imunológicas e das células caliciformes. Outro fator ambiental importante seria a dieta rica em fibras que pode reduzir em 40% o risco de DC porque a digestão dessas fibras pela microbiota intestinal produz ácidos graxos de cadeia curta que têm propriedades anti-inflamatórias (ANANTHAKRISHNAN et al., 2013), o que explicaria tais benefícios. É o caso da denominada dieta do Mediterrâneo, caracterizada pela ingestão de grande quantidade de frutas, verduras, cereais integrais e frutos do mar que está associada com o aumento da diversidade da microbiota intestinal (ZHERNAKOVA et al., 2016).

Em contraste, a dieta Ocidental (ingestão de muita carne vermelha, alimentos processados, gordura saturada e açúcar refinado) estaria relacionada ao aumento de risco de DII, embora o exato mecanismo para explicar essa associação ainda esteja em aberto. Entretanto, vários mecanismos plausíveis têm sido propostos, tais como mudanças na microbiota intestinal e na função da barreira epitelial, bem como influência direta na função imune por promover um ambiente pró-inflamatório capaz de gerar uma perda do equilíbrio entre as células Th17 e Treg (Figura 2) (RAMOS et al., 2019).

Os medicamentos são outro fator ambiental importante na patogênese da DII. Os antibióticos, principalmente se usados muito cedo na infância, têm sido associados com risco aumentado de DII (SELBY et al., 2007). A explicação para isso seria a alteração na microbiota, em um momento crítico no qual as bactérias intestinais teriam forte influência na modulação do adequado desenvolvimento do sistema imune. Algumas drogas de uso frequente como estatinas, AINES e anticoncepcionais orais têm sido associadas com risco até duas vezes maior de desenvolver DC ou RU (KHALILI et al., 2013). Outros fatores ambientais que podem

principalmente afetar a composição da microbiota intestinal e que ocorrem de forma precoce na vida das crianças, também são apontados como fatores de risco consideráveis para DII, tais como amamentação, exposição a animais de estimação e a infecções (CHOLAPRANEE; ANANTHAKRISHNAN, 2016).

Figura 2: Representação esquemática da associação entre dieta e patogênese da DII.



Possíveis mecanismos implicados na relação dieta versus DII. A dieta ocidental está associada a risco aumentado de DII. Embora o mecanismo exato dessa associação não seja conhecido, vários mecanismos plausíveis são propostos, tais como alterações que a dieta ocidental provoca na microbiota intestinal (disbiose) e na função da barreira intestinal, além de interferir na função imune ao causar desequilíbrio entre as populações de células T reguladoras (T_{reg}) e T efectoras (T_{H17}) e gerar um ambiente pró-inflamatório.

Fonte: Adaptado de Khalili et al., 2018.

Por sua localização e importância, a microbiota intestinal se constitui no elo entre o ambiente externo e a mucosa intestinal. A disbiose, que é o desequilíbrio da microbiota caracterizado por redução da sua diversidade e aumento de patobiontes, tem sido demonstrada em pacientes com DII, embora ainda não se saiba se é causa ou consequência da inflamação intestinal, ou ambas. Na disbiose encontrada nos pacientes com DII, há um incremento do número de bactérias indutoras de inflamação e redução daquelas com características anti-inflamatórias, comparados com a microbiota de pessoas saudáveis (KHALILI et al., 2018). As mudanças mais

frequentes em DII são uma redução de *Firmicutes* e aumento de Proteobacteria e Bacteroides (KHALILI et al., 2018).

O número de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (e.g. *Faecalibacterium prausnitzii*) é reduzido, prejudicando a diferenciação e expansão de células Treg, bem como a proliferação das células tronco epiteliais. Estudos sugerem que a redução do número de *Faecalibacterium prausnitzii* tem sido correlacionada com o risco de DC ileal após cirurgia e manutenção de remissão clínica de RU (RAMOS et al., 2019). Na disbiose de pacientes com DII, o aumento considerável de *E. coli* (do grupo das Proteobactérias) afeta a permeabilidade do intestino, altera a diversidade e a composição da microbiota e induz resposta inflamatória por ativação da expressão de genes inflamatórios (KHALILI et al., 2018). O número de bactérias mucolíticas parece também estar aumentado na DII, além do de bactérias *Desulfovibrio* (bactéria redutora de sulfato), o que implica na síntese de sulfato de H que lesiona a barreira intestinal e provoca ativação da inflamação na mucosa (PNG et al., 2010).

Estudos para investigar a interação entre componentes ambientais e variações genéticas em genes funcionais (*gene-environment studies*) têm sido bastante usados para ajudar a inferir a causalidade de associações (HUNTER, 2005) e prover ideias para pesquisar mecanismos biológicos potenciais através dos quais um fator ambiental, tal como a dieta, possa contribuir para a etiopatogenia de doenças crônicas, incluindo a DII. *Loci* genéticos associados com o risco de DII podem ser distribuídos em duas categorias gerais: genes envolvidos com a resposta imune inata e/ou adaptativa e genes envolvidos com a função de barreira intestinal (KHOR et al., 2011).

Dados colhidos de experimentos sugerem que muitos desses mecanismos são influenciados por fatores alimentares (LEONE et al., 2014). Em consequência, é plausível supor que componentes específicos da dieta tenham diferentes resultados na incidência da DII, de acordo com a bagagem genética do indivíduo. A investigação de interação gene-ambiente é uma área de grande necessidade a ser preenchida, uma vez que os resultados desses estudos irão fornecer dados para compreender a complexa interação entre dieta, susceptibilidade genética e função imune na DII, bem como permitir indicar a melhor dieta para as pessoas doentes e para aquelas com risco elevado para contraí-la (KHALILI et al., 2016; VAN DER SLOOT et al., 2017).

1.8.3 O Epitélio Intestinal (Barreira Intestinal)

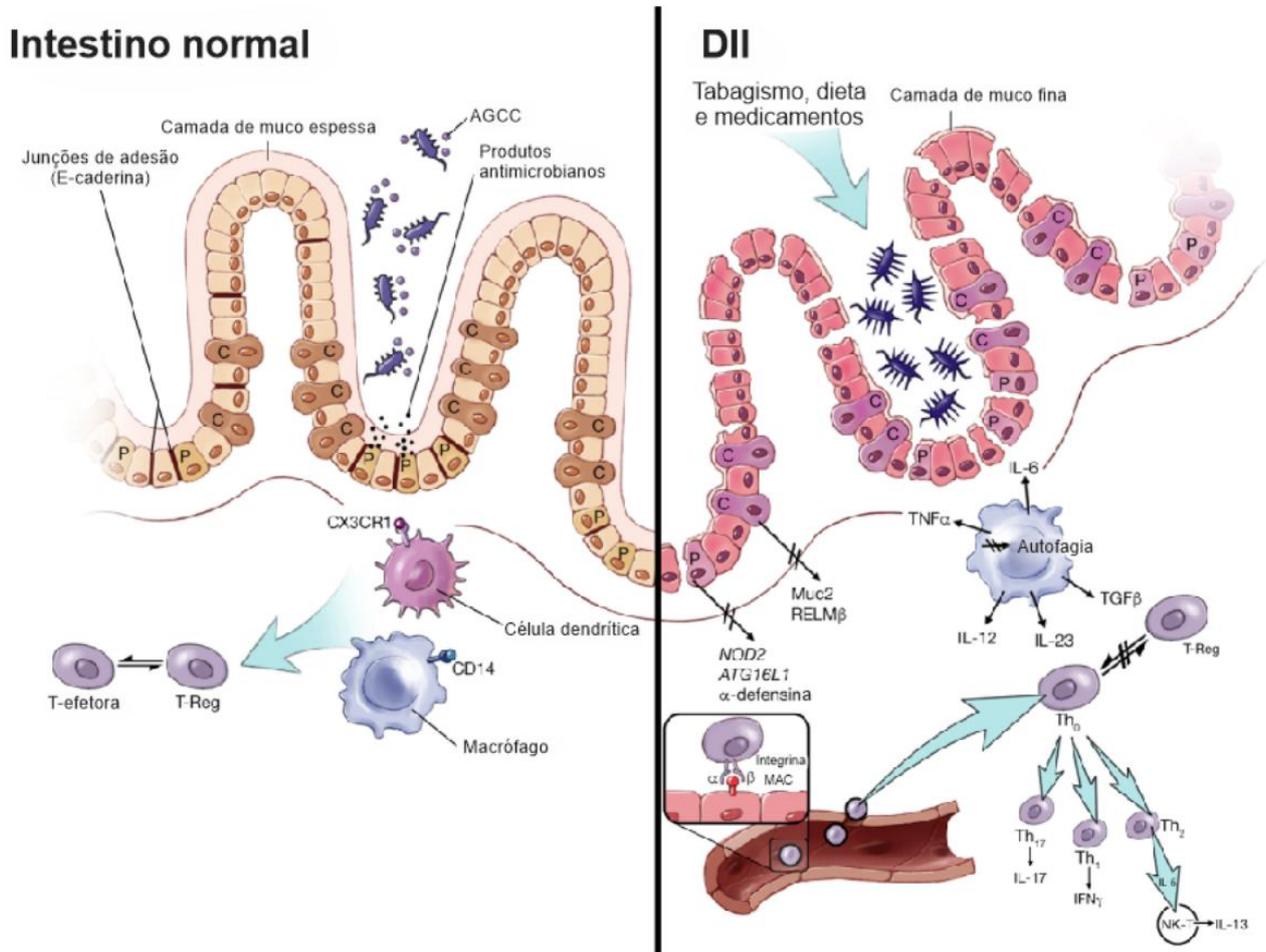
Há um equilíbrio fisiológico entre o conteúdo da luz intestinal, incluindo a microbiota, e a barreira intestinal. A perda desse equilíbrio pode levar a doenças, como a DII. A barreira intestinal, consistindo de células intestinais epiteliais (CIE) e células da imunidade inata, é a responsável pela “homeostase” entre o conteúdo luminal e a mucosa. A importância da barreira

epitelial na predisposição para a DII é demonstrada pela evidência de permeabilidade anormal em pacientes com DC e em alguns de seus parentes em primeiro grau, fato esse reforçado pela constatação de desregulação da proteína juncional caderina, principal componente dos desmossomos e zônulas de adesão dessa barreira física, na biópsia intestinal de pacientes com DC (RAMOS et al., 2019). Outros estudos também associaram DII com fatores de transcrição envolvidos em regeneração epitelial tais como fator hepatocítico 4 α (*HNF4A*) e NK2 homeobox 3 (*NKX2-3*) (PABST et al., 1999).

O epitélio intestinal, para manter o necessário balanço lúmen-mucosa, tem funções que vão além de uma mera barreira física. As CIE incluem vários tipos funcionais, entre os quais: enterócitos, células de Paneth, células caliciformes, células neuroendócrinas e células M. As células caliciformes produzem muco que constitui uma camada que cobre o epitélio e é fundamental para a defesa e o reparo da mucosa. Dois exemplos confirmam sua importância: 1) a deleção genética de mucin-2, essencial para a síntese de muco, produz colite espontânea em modelos experimentais de camundongos (VAN DER SLUIS et al., 2006); 2) A proteína RELM β , um produto exclusivo das células caliciformes, tem a capacidade de direcionar antígenos da luz intestinal para conjuntos tolerogênicos das células da mucosa (MCDOLE et al., 2012).

Distúrbios na função das células de Paneth parecem estar associados com risco aumentado de DC. Essas células ficam na base das criptas intestinais e são responsáveis pela homeostase das criptas e das células-tronco, além de secreção de substâncias efetoras antimicrobianas que controlam o equilíbrio entre microbiota e mucosa (SALZMAN et al., 2007). Os mecanismos de vários fatores genéticos de risco para DII têm correlação com a disfunção das células de Paneth e levam à ileíte, principalmente defeitos da proteína NOD2 e distúrbios da autofagia. NOD2 é expressa por células de Paneth, células dendríticas, macrófagos e CIE absortivas. Variantes de NOD2 estão associadas com níveis baixos de α -defensinas em células de Paneth levando a prejuízo na sua função antimicrobiana (RAMOS et al., 2019). Além de mutações no gene de NOD2, a função autofágica das células de Paneth também está comprometida em pacientes com DC que apresentam mutações no *locus* AGT16L1. O mesmo foi verificado em equivalentes mutantes murinos (CADWELL et al., 2008). Nas células dendríticas, defeitos nesses genes também resultam em comprometimento na habilidade de apresentar antígenos exógenos para as células T.

Figura 3: Representação esquemática da mucosa intestinal no intestino normal e no intestino afetado pela DII.



A mucosa intestinal no intestino normal e na DII. Na DII, a exposição a fatores ambientais provoca disbiose, caracterizada pelo aumento de patobactérias (Proteobacteria) e redução da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Ocorrem eventos que quebram a integridade da barreira intestinal, incluindo redução de caderinas nas junções de adesão, redução da espessura da camada de muco, alteração funcional das células caliciformes (proteínas Muc2 e RELMβ) e disfunção das células de Paneth (secreção de produtos antimicrobianos, alteração da função das proteínas NOD2 e ATG16L1 – relacionadas à resposta inflamatória a bactérias e à autofagia, respectivamente). Ocorre ainda redução dos macrófagos que expressam CD14 e dos receptores CX3CR1 nas células dendríticas. Embora no intestino normal exista a migração de leucócitos via MAC (moléculas de adesão celular), na DII o balanço entre células T reguladoras (T-reg) e T efectoras (Th) parece estar alterado na mucosa, resultando em ativação descontrolada das células T que migram para o intestino afetado.

Legenda: C = células caliciformes; IFN- γ = interferon γ ; IL = interleucina; NK-T = linfócitos NK; P = células de Paneth; TGF- β = fator de crescimento tumoral β ; TNF- α = fator de necrose tumoral α .

Fonte: Adaptado de Ramos; Papadakis, 2019.

1.8.4 A Imunidade Inata (Barreira Intestinal)

A barreira física e funcional das CIE é completada e integrada pelas células dendríticas, macrófagos, células linfoides inatas e neutrófilos. Essas células representam a primeira linha de defesa de um bem desenvolvido sistema imune inato de mucosa. No intestino humano sadio, macrófagos intestinais, que têm como característica a ausência de expressão de CD14, existem em um estágio de baixa responsividade, mostrando proliferação e atividade quimiotática baixas em

resposta tanto a ligantes microbianos quanto a citocinas do hospedeiro, embora mantendo as funções fagocítica e bactericida (SMITH et al., 2005). Esses macrófagos têm, igualmente, a capacidade de produzir citocinas anti-inflamatórias que promovem diferenciação de células T reguladoras e reprimem respostas das células Th1 e Th17. Pacientes com DC têm respostas imunes inatas defeituosas, o que abrange macrófagos com baixa atividade *in vitro* e prejuízo de recrutamento de neutrófilos, facilitando o fluxo de bactérias e de outros micróbios através da mucosa (SMITH et al., 2009).

Tais pacientes também apresentam uma singular população de macrófagos inflamatórios que expressa marcadores de células dendríticas, incluindo CD14, e secretam quantidade significativa de citocinas inflamatórias, tais como IL-6 e TNF- α (A severidade clínica da RU e da DC foi correlacionada com os níveis de TNF- α no sangue dos pacientes com DII (SANCHEZ-MUNOZ et al., 2008). Diferentemente dos macrófagos fagocíticos, células dendríticas têm o atributo fisiológico de formar uma interface para monitorar o ambiente e retransmitir sinais para iniciar respostas adaptativas. Amostragem de bactérias por células dendríticas residentes é mediada em parte por um mecanismo dependente do receptor CX3CR1 que permite o contato direto entre a célula dendrítica e o micróbio. Deleção genética de CX3CR1 resulta em redução do número de macrófagos na lâmina própria e aumento da translocação de bactérias para os linfonodos mesentéricos (MEDINA-CONTRERAS et al., 2011). Células dendríticas se acumulam na mucosa de pacientes com DII e o bloqueio de interações entre populações de células dendríticas e de células T efetoras previne colites experimentais mediadas por células T (UHLIG et al., 2006).

1.8.5 Imunidade Adaptativa: Células Efetoras e Reguladoras

Diferentes subtipos de linfócitos locais e circulantes iniciam migração para os sítios de inflamação após serem ativados por meio de uma cascata de sinais pró e anti-inflamatórios desencadeada por células dendríticas e outras CAA que foram estimuladas pelo contato com antígenos e produtos de micróbios que ganharam acesso através da barreira intestinal. Essa migração de leucócitos para o intestino inflamado resulta da união entre moléculas de integrina, dispostas na superfície dos leucócitos, com moléculas de adesão celular (MAC) expostas na superfície de células endoteliais. Essas células endoteliais, devido aos sinais inflamatórios da mucosa, também podem secretar quimiocinas para atrair leucócitos para os locais da inflamação.

As integrinas $\alpha 1\beta 2$, $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$ são receptores heterodímeros expressos na superfície dos leucócitos circulantes que fazem conexão com diferentes moléculas de adesão para transporte específico de glóbulos brancos na parede intestinal e contra as quais várias drogas são

usadas na prática clínica atual com sucesso para prevenir a migração de leucócitos para o intestino e controlar a inflamação em pacientes com DII (VERMEIRE et al., 2014). Novas terapias que agem no controle da inflamação em pacientes com DC ou RU por meio do bloqueio de moléculas de adesão das células endoteliais (MAC) ou que previnem a saída de linfócitos dos linfonodos estão sendo testadas em ensaios experimentais e clínicos (DANESE; PANÉS, 2014).

O equilíbrio alterado entre os sinais anti-inflamatórios e pró-inflamatórios com consequente migração de leucócitos para a mucosa intestinal resulta e é continuado por uma resposta exagerada das células T, o que é observado tanto na DC quanto na RU (Figura 2). As diferenças clínicas e terapêuticas (respostas às drogas) observadas na DC e na RU parecem ter relação com as diferenças encontradas entre os tipos de células T nessas duas doenças. Enquanto a inflamação transmural e intercalada da DC resulta de uma resposta excessiva das células Th1 e Th17, a inflamação uniforme da mucosa vista na RU é secundária ao perfil de uma citocina da célula Th2 – a citocina IL-5, cuja secreção aumentada provoca maior ativação das células B e a indução de respostas imunes comparadas com a resposta das células Th1 vista na DC (BOUMA; STROBER, 2003).

Na RU, as células Th2 têm uma expressão peculiar – secretam baixos níveis de IL-4, o que demonstra que essas células não exibem todas as suas características típicas. Outra característica imunológica interessante na RU é a presença de células T NK (CD1d) que secretam IL-13, citocina que se encontra aumentada na lâmina própria desses pacientes, porém não em pacientes com DC (BOUMA; STROBER, 2003). Entretanto, o uso de inibidores de IL-13 tem dado resultados conflitantes em ensaios clínicos em pacientes com RU (RAMOS et al., 2019).

Na DC, a diferenciação de células Th1 e Th17 ocorre em resposta à produção de IL-12, IL-18, IL-23 e TGF- β por CAA e macrófagos. Por sua vez, células Th1 e Th17 secretam citocinas pró-inflamatórias IL-17, Interferon- γ e TNF- α que retroalimentam um autossustentado e amplificado ciclo em que eles estimulam CAA, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais a produzir TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18 (XAVIER; PODOLSKY, 2007).

Presentemente, as células Th17 são consideradas o principal fator patogênico na DII. Um estudo encontrou uma maciça infiltração de células Th17 na mucosa intestinal inflamada de pacientes com DII. Células que secretam IL-17 e citocinas correlatas também estavam aumentadas em tecidos de pacientes com DII em comparação com tecidos normais (ZENEWICZ et al., 2009). Células T virgens podem ser diferenciadas em células Th1, Th2, Th17 e Treg através de um processo controlado por citocinas efetoras produzidas por CAA (ACOSTA-RODRIGUEZ et al., 2007). Porém, a comunicação entre as células T e a microbiota intestinal parece também ser importante para a manutenção da imunidade intestinal e fatores tais como a composição da

microbiota são determinantes para a diferenciação das células Th17 (WU et al., 2009). Essas inferências encontram suporte no fato de que a diferenciação das células Th17 diminui sensivelmente em um sistema livre de germes e na presença de antibióticos, além de estudos que têm mostrado uma microbiota específica direcionando a diferenciação de células Th17 (IVANOV et al., 2008).

Geralmente, células Th17 e Treg modulam a proliferação uma da outra para manter o necessário equilíbrio em uma condição de normalidade. Como o seu balanço é importante para manter a resposta imune no intestino (OMENETTI; PIZARRO, 2015), alterações nesse balanço influenciam os resultados da resposta imune no contexto de condições inflamatórias.

Estudos revelaram que camundongos com deficiência na subunidade p40 de IL-12 e IL-23 são resistentes à indução experimental de colite, sugerindo que essas citocinas estão no centro do mecanismo da inflamação da DC. Agentes terapêuticos mirando a subunidade p40 compartilhada entre IL-12 e IL-23 estão em uso atual para controlar a inflamação intestinal e novas drogas mirando a subunidade p19 de IL-23 estão sob avaliação clínica. Inversamente, drogas direcionadas para a citocina IL-17A podem piorar a inflamação em pacientes com DC, talvez porque as células T17 também preencham funções homeostáticas importantes no intestino, o que justificaria esses resultados conflitantes. Nesse contexto, IL-17A pode modular a função de Treg e proteger a integridade da barreira, que são atividades fundamentais para controlar a ativação imune e limitar a resposta inflamatória (RAMOS et al., 2019)

Células Treg e Th17 têm atividades opostas mas surgem de um precursor comum por estimulação do TGF- β . A abundância de TGF- β nos tecidos intestinais contribui para a homeostase normal promovendo a diferenciação de Treg a partir de células T CD4⁺. Na DII e em outras situações de inflamação, a diferenciação em células Th17 é resultante de uma combinação de TGF- β da mucosa com outros sinais, tais como citocinas, metabólitos e antígenos exógenos (RAMOS et al., 2019). Outrossim, o intestino pode usar os mecanismos do TGF- β para promover células T para ativar tanto programas pró como anti-inflamatórios, dependendo da presença local de citocinas e sinais microbianos que podem, conseqüentemente, afetar a iniciação, persistência e as recidivas da DII humana. Muitos dos genes necessários para a diferenciação de células Treg e Th17 têm sido implicados na patogênese da DII (RAMOS et al., 2019). Inflamação provocada por células Th17 levam à colite e pode ser suprimida por células Treg em ensaios com animais de experimentação. Nesse cenário, células Treg têm importante função não somente por manter as populações de células T efectoras, mas também por controlar mecanismos da inflamação inata (LEE et al., 2018). Mutações por perda de função no fator chave de transcrição FOXP3 da Treg

resulta em IPEX (*Imune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome*) que pode ser acompanhada de inflamação intestinal (WILDIN et al., 2001).

Na RU, observa-se um incremento na população de células Treg, tanto na presença quanto na ausência de inflamação; mui provavelmente elas têm uma participação central na modulação do espectro do quadro clínico da enfermidade, razão porque o seu uso tem sido proposto como uma estratégia alternativa para controlar inflamação excessiva na DII (LEE et al., 2018).

Drogas imunoterápicas que fazem bloqueio “rio abaixo” (*downstream*) estão entre os novos arsenais terapêuticos para cessar/reduzir a inflamação da DII. Em destaque encontram-se os inibidores de Janus-cinases (JAK) que, em estudos recentes, mostraram resultados otimistas em casos de RU refratária. Janus-cinases são um grupo de tirosina-cinases (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) que trabalham em pares e intermediam a comunicação intracelular entre receptores de citocinas e sinais intranucleares. Essas proteínas intracelulares funcionam fazendo a conexão entre os receptores de citocinas e proteínas intranucleares, principalmente transdutores de sinais e ativadores de fatores de transcrição (STATs). Os sete tipos de STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B e STAT6) se combinam em pares com diferentes JAKs para efetivar efeitos intracelulares de mecanismos específicos de citocinas e são, portanto, alvos terapêuticos potenciais na modulação da inflamação. No caso de IL-12 e de IL-23, que são as citocinas importantes na patogênese da DC, JAK2 e TYK são ativados pelos receptores de membrana e irão recrutar STAT3 e STAT4 para ativar sinais intranucleares associados com o controle de respostas celulares de Th1/Th17 observadas nesses pacientes (LEE et al., 2018).

1.9 Manifestações Extra-Intestinais Não Neurológicas da Doença Inflamatória Intestinal

Embora inicialmente estudada como restrita ao trato gastrointestinal, sabe-se hoje que a DII acomete frequentemente outros sistemas e órgãos do corpo, o que reforça a tendência atual de considerá-la um grupo de afecções de natureza sistêmica. Essa constatação é resumida em uma frase lapidar: “A DII afeta todos os cantos do corpo” (LOFTUS, 2004). As Manifestações Extra-Intestinais (MEI) são mais um fator a se somar aos enigmas existentes em torno da DII – etiopatogenia e fisiopatologia incompletamente elucidadas, além do fato de poderem surgir antes, durante ou após a manifestação do quadro clínico intestinal e de ter ou não interseção com a intensidade desse quadro intestinal.

As MEI podem acometer uma variedade de órgãos e estruturas, sendo as mais frequentes as manifestações neurológicas, articulares, cutâneas, oculares, hepatobiliares e vasculares. Por sua frequência e por seu impacto na morbidade da DII, seu diagnóstico e prognóstico são de grande relevância, o que torna seu tratamento um desafio constante para a Medicina. Os estudos

publicados até o presente momento, apresentam uma significativa disparidade em relação aos achados sobre a incidência e a prevalência das MEI na DII como um todo, mas também na comparação entre DC e RU. A Tabela 6 contém algumas das principais manifestações extra-intestinais não neurológicas em pacientes com DII divulgadas pelo primeiro Consenso Brasileiro sobre Doenças Inflamatórias Intestinais (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

Tabela 6: Principais manifestações extra-intestinais da DII, sua frequência e relação com a atividade da DII.

Manifestações	RU	DC	Relação com a atividade da doença
Reumatológicas			
Artralgia/artrite	6-30%	15-35%	+
Sacroileíte	5-15%	5-15%	–
Espondilite anquilosante	1-6%	1-6%	–
Dermatológicas			
Aftas orais	4-25%	10-30%	+
Eritema nodoso	2-5%	Maior que 15%	+
Pioderma gangrenoso	1-5%	1-2%	+ ou –
Oftalmológicas			
Episclerite	2-4%	2-4%	+
Uveíte	0,5-3,5%	0,5-3,5%	+ ou –
Hepatobiliares			
CEP	2-8%	1-2%	+ ou –
Colelitíase	—	15-30%	–
Nefrológicas			
Nefrolitíase	2-5%	5-20%	–
Amiloidose	Rara (1%)	Rara (1%)	–

Legenda: Principais Manifestações extra-intestinais da DII, sua frequência e relação com a atividade da DII. DC.: Doença de Crohn; RU.: Retocolite Ulcerativa; CEP.: Colangite Esclerosante Primária. **Fonte:** Adaptado de Brazilian study group of inflammatory bowel diseases, 2010.

Estudo recente, realizado em 1.145 pacientes, evidenciou prevalência cumulativa de 16,9% da primeira MEI após 10 anos de DII (ISENE et al., 2015). Outros estudos mostraram que as manifestações autoimunes (principalmente artrites) são mais comuns em pacientes com DC do que

em pacientes com RU e que, nos pacientes com RU, aqueles que manifestam proctite têm menor risco para MEI que os que manifestam pancolite (ISENE et al., 2015).

Um estudo brasileiro de 2007 mostrou uma prevalência de 62,7% de MEI em pacientes com DII e especulou que essa porcentagem elevada era consequente ao maior número de MEI estudadas e ao maior tempo médio de seguimento. Por razão desconhecida, esse estudo mostrou maior incidência de MEI em pacientes com maior comprometimento do cólon (MOTA, 2007). É importante lembrar que as MEI podem apresentar uma variação significativa na sua incidência e na sua prevalência, seja em função de diferenças geográficas (fatores ambientais diferentes?), seja devido a diferença étnica (fatores genéticos diferentes), seja porque várias podem regredir, aparecer ou recrudescer, além da escassez ou inconsistência de pesquisas para diversas MEI, fatos que explicam estas discrepâncias. As MEI não neurológicas mais frequentes são analisadas a seguir (GONDIM; LEITÃO, 2016).

Manifestações Articulares: Dados extraídos de trabalhos recentemente publicados mostram que as artrites se encontram entre as mais frequentes MEI das DII, variando de 2,8 a 62% (LANNA, 2006), sendo mais frequentes em mulheres e na DC (ISENE et al., 2015).

A artrite pode acometer tanto o esqueleto axial como o apendicular, pode ser mono ou poliarticular e, ainda, pode-se apresentar de forma simétrica ou assimétrica. Entretanto, o evento mais frequente é uma artrite periférica que se manifesta em 15-20% dos pacientes com DII, sendo mais comum na DC e que acompanha a exacerbação da manifestação gastrointestinal da doença. Trata-se de uma artrite geralmente assimétrica, migratória, poliarticular, que afeta principalmente grandes juntas dos membros inferiores (joelhos, tornozelos) e superiores (cotovelos, punhos). Frequentemente, a colectomia cura a artrite na RU.

Em pacientes com DII, as artrites axiais e periféricas são acometimentos clínicos diferentes porque as primeiras podem anteceder o início da DII em anos, diferentemente das periféricas cuja manifestação é curta e sem destruição articular e se encontra em compasso com a atividade inflamatória intestinal (HOLDEN et al., 2003; ROTHFUSS et al., 2006; VAVRICKA et al., 2015). Entre as artrites axiais, a Espondilite Anquilosante é uma doença inflamatória crônica que ocorre em cerca de 10% das pessoas com DII, sendo mais frequente na DC, afetando principalmente a coluna vertebral e a pelve, com caráter progressivo, sem correlação com as manifestações intestinais (ATZENI, 2014).

Manifestações Dermatológicas: São relativamente frequentes e ocorrem em 15-20% dos pacientes com DC e em 10% dos pacientes com RU (KÁROLYI et al., 2000; VAVRICKA et al., 2015). As lesões mucocutâneas da DII podem ser classificadas em quatro grupos: lesões reativas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), lesões específicas da DII (Doença de Crohn metastática

e fissuras anais), doenças associadas ao tratamento e má-absorção intestinal e dermatoses (epidermólise bolhosa e acne fulminante).

O eritema nodoso parece ser a lesão dermatológica mais frequente, ocorrendo em até 15% nos pacientes com DC e em 10% nos pacientes com RU e geralmente surge concomitantemente com as manifestações intestinais e artrite periférica (MOTA, 2007; VAVRICKA et al., 2015). O pioderma gangrenoso é bem menos comum (1,12% dos acometidos por RU e menos ainda nos acometidos por DC) e em geral se associa a doença severa. Em um estudo brasileiro com 1.000 pessoas com DII, 68 (36 com RU e 32 com DC) apresentavam lesões dermatológicas, sendo o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso as mais frequentes, tanto nos casos de DC como nos de RU, além de seis pessoas com psoríase (três com DC e três com RU) (MOTA, 2007).

Manifestações Hepatobiliares: São diversas, sendo que as mais frequentes incluem a esteatose hepática, pericolangite, hepatite crônica ativa, colelitíase, trombose de veia porta e de veias hepáticas, carcinoma de vesícula e ducto biliar, cirrose etc. (YARUR et al., 2014).

A esteatose hepática é observada em pelo menos metade das biópsias em pessoas com RU e DC e a hepatomegalia é comum. Trata-se, de longe, da manifestação hepática mais comum. A justificativa fisiológica para o acúmulo de gordura hepática é a convergência de doença debilitante crônica e má nutrição associadas com corticoterapia. Em pessoas com DC e ileíte e ressecção ileal, a colelitíase acomete 10-35% e, nesses casos, os cálculos são consequência da má absorção dos sais biliares que leva à perda das reservas desses sais seguida de secreção de bile litogênica. Independentemente disso, a colelitíase ocorre em 25% dos casos de DII (JEWELL, 2002; NAVANEETHAN et al., 2010).

A colangite esclerosante primária (CEP) é mais frequente na RU, mas pode surgir nos afetados por DC, em especial naquelas com acometimento colônico (JEWELL, 2002; NAVANEETHAN et al., 2010). A CEP se caracteriza por inflamação seguida de fibrose dos ductos biliares intra e extra-hepáticos, culminando em geral com cirrose e insuficiência hepática. Aproximadamente 2,4% a 7,5% dos pacientes com RU têm CEP, porém 75% das pessoas com CEP têm DII (VAVRICKA et al., 2015). Demais manifestações hepatobiliares, como hepatite crônica ativa, cirrose e carcinoma das vias biliares, são mais raras (DANZI, 1988; YARUR et al., 2014).

Manifestações Vasculares: Estão relacionadas fundamentalmente à hipercoagulabilidade do sangue verificada nos pacientes com DII. Esse estado resulta de várias alterações observadas na doença inflamatória ativa: aumento dos níveis de fibrinogênio, trombocitose, deficiência do fator VIII, da antitrombina III e da proteína S (JACKSON et al., 1997). Referidas alterações provocam distúrbios na cascata de coagulação, na interação endotélio-plaqueta e fibrinólise precária. Devem-

se ainda levar em conta a possível existência de autoanticorpos e a predisposição genética como fatores adicionais que contribuem para esse estado.

Em consequência ao estado de hipercoagulabilidade, a incidência de eventos tromboembólicos na DII é três a quatro vezes maior que na população em geral. Tais eventos se manifestam na forma de doença tromboembólica, tromboflebite de veias profundas (incluindo a trombose de veia porta e de veias hepáticas) e o tromboembolismo pulmonar. O tromboembolismo venoso é mais comum que o tromboembolismo arterial (JACKSON et al., 1997). Em um grande estudo de coorte realizado na Espanha com 991.546 participantes, o risco de doença cardiovascular para pacientes com DII foi de 1,18 (OR=1,18, 95%IC=1,06-1,32), o qual foi similar para o risco encontrado no estudo epidemiológico para DII baseado nos dados da *University of Manitoba IBD Epidemiology Database (UMIBDED)* no Canadá (BERNSTEIN et al., 2019). Este último estudo mostrou, ainda, o risco aumentado de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, prioritariamente em pacientes DII com menos de 40 anos de idade (BERNSTEIN et al., 2019).

Manifestações Renais e Genitourinárias: As mais frequentes são nefrolitíase, obstrução ureteral e fístulas vesicais, sendo mais comuns em pacientes com DC grave e de longa duração e naqueles submetidos a ileostomia ou a ressecções intestinais (ISENE et al., 2015).

Os cálculos renais atingem sua maior frequência (10-20%) em pessoas com DC que se submeteram a ressecção ileal. Isso ocorre porque cálculos de oxalato de cálcio surgem em consequência da maior concentração de oxalato na urina resultante da sua maior absorção na dieta. Em situação de maior normalidade fisiológica, o cálcio dos alimentos se combina com o oxalato na luz intestinal formando o oxalato de cálcio que é insolúvel e excretado junto com as fezes. Na existência de ressecção e/ou disfunção ileal, ácidos graxos não absorvidos competem pelo cálcio e deixam livre o oxalato, que é de pronto absorvido, inclusive devido à inflamação da mucosa.

Manifestações genitourinárias e renais incluem cálculos de oxalato e ácido úrico. Cálculos de ácido úrico são consequentes ao estado hipermetabólico e à desidratação. Complicações mais raras são a nefropatia membranosa, amiloidose renal e glomerulonefrite (DANZI, 1988; FAGAGNINI et al., 2017).

Manifestações Hematológicas: Estudos mostram que a mais comum das alterações hematológicas nos pacientes com DII é a anemia ferropriva que é causada tanto por perda crônica de sangue pelas úlceras da mucosa, quanto pela má absorção resultante da inflamação intestinal e da nutrição deficiente. Em alguns estudos, ela chega a afetar 90% dos pacientes com DII. As manifestações hematológicas incluem uma variedade de outros tipos de anemia, tais como anemia

por deficiência de vitaminas (B12 e ácido fólico) e anemia hemolítica (DANZI, 1988; DIGNASS et al., 2015).

Um estudo prospectivo realizado por dez anos na Noruega mostrou o desenvolvimento de anemia em 48,8% dos portadores de DC e em 20,2% dos pacientes com RU (HØIVIK et al., 2014). O tratamento farmacológico é outro fator relevante que pode contribuir para o surgimento de anemia – drogas como a messalazina e a azatioprina podem interferir na eritropoiese (DIGNASS et al., 2015).

Manifestações de desordens metabólicas do tecido ósseo: diversos fatores inerentes à DII, tais como a má absorção intestinal, a inflamação crônica, o tratamento com corticoides, ciclosporina, metotrexato e a nutrição parenteral total, interferem no metabolismo ósseo dos pacientes. Isso se reflete na baixa densidade óssea que acomete 3-30% dos pacientes, bem como em uma maior incidência de fraturas (costelas, espinhas das vértebras, quadril, punhos): 36% em DC e 45% em RU. Quanto maior a dose de corticoide e quanto maior a severidade da doença, maior o risco. Estudo canadense recente mostrou um risco 40% maior de fraturas em pacientes com DII do que em pessoas da mesma faixa etária sem DII (BERNSTEIN et al., 2019)

Manifestações oftalmológicas: a relação entre as doenças oculares e as DII ficou estabelecida em 1925 quando Crohn demonstrou a associação entre uveíte e conjuntivite com colite ulcerativa (HOPKINS et al., 1974). Os pacientes com DC são acometidos com maior frequência que os acometidos por RU (VAVRICKA et al., 2015) e a incidência das manifestações oculares em pessoas com DII varia de 3,5 a 12% (GHANCHI et al., 2003). As mais encontradas são conjuntivites, episclerites, esclerites, ceratites marginais, uveítes anteriores, retinites, doença vascular oclusiva retiniana, neurite óptica e doença inflamatória orbital (KNOX et al., 1984).

É incomum que complicações oculares apareçam antes dos sintomas intestinais; em geral tendem a ser concomitantes (HOPKINS et al., 1974) e o risco de acometimento ocular aumenta com a ocorrência de manifestação em outros órgãos (VAVRICKA et al., 2015). Por exemplo: pacientes com DC e artralgia têm aumento de risco de 33% em apresentar complicações oculares (HOPKINS et al., 1974). Pacientes com colite e/ou ileocolite apresentam maior risco de problemas oculares que aqueles com acometimento intestinal ileal, apenas (SALMON et al., 1991; KRACHMER et al., 2011).

Outras manifestações: Podem ocorrer outras manifestações extra-intestinais não neurológicas mais raras na DII decorrentes diretamente da própria doença, da má nutrição ou da terapêutica farmacológica (VAVRICKA et al., 2015).

A pancreatite pode surgir em consequência da DC ampular, de fístulas duodenais, de cálculo biliar, de CEP ou de DC primária do pâncreas, ou ainda devido ao uso de azatioprina etc.

(YARUR et al., 2014). A cardiomiopatia pode aparecer como consequência de hipovitaminose provocada por uma significativa má absorção. Amiloidose secundária ou reativa pode se manifestar, especialmente em paciente com diagnóstico de DC de longa duração.

1.10 Manifestações Neurológicas na Doença Inflamatória Intestinal

Como se tem verificado, o conceito de Doença Inflamatória Intestinal, instituído nas últimas décadas, sofreu significativas mudanças em função da constatação do seu caráter inflamatório sistêmico evidenciado pela possibilidade do surgimento de uma vasta gama de manifestações extraintestinais (MEI). Entre as razões para essa mudança de paradigma estão o diagnóstico mais precoce e preciso, o envolvimento de outros especialistas na abordagem do paciente com DII, o aumento da sobrevida, a melhoria do arsenal terapêutico e da qualidade de vida e a consequente redução da morbimortalidade observada nas últimas décadas.

Sabe-se que, até o presente, a etiopatogenia da DII é muito controversa, de natureza multifatorial (fatores genéticos, imunológicos, microbianos, ambientais, psicológicos), caracterizada por uma resposta imunológica agressiva a bactérias da microbiota intestinal em hospedeiro com susceptibilidade genética, com a participação de fatores ambientais na ativação e reativação da doença. Da mesma forma, os mecanismos das manifestações extra-intestinais são diversos e podem ou não estar associados com a atividade da doença intestinal.

Entre as MEI, as manifestações neurológicas, em particular, podem comprometer de forma significativa a qualidade de vida dos portadores de DII devido a sua alta prevalência observada em vários estudos (OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015). Existe na literatura, entretanto, bastante divergência quanto a esse assunto dada a escassez de trabalhos prospectivos (OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015).

É sensato inferir que essas divergências nas porcentagens dos estudos são decorrentes de diferenças nos desenhos experimentais (prospectivos x retrospectivos), na metodologia de *screening* neurológico e dos profissionais envolvidos (neurologista x gastroenterologista x clínico), em diferenças nos critérios de inclusão e exclusão etc. Dado que diversas manifestações neurológicas podem se apresentar, pelo menos por algum tempo, com um fenótipo leve ou brando, ou ainda que sejam mascaradas por outras manifestações intestinais ou MEI da DII, pode-se arguir que, como regra geral, referidas entidades são frequentemente subnotificadas ou pouco ou não reconhecidas (GONDIM et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015).

A complexidade da fisiopatologia das manifestações extra-intestinais da DII é igualmente aplicada aos distúrbios neurológicos que afetam tanto o SNC quanto o SNP, com destaque para a disfunção imunomediada e a inflamação. Além desses mecanismos, pelo menos seis outros podem

atuar, de forma isolada ou combinada entre si ou ao distúrbio imune/inflamação: 1) doença por carência nutricional, incluindo deficiência de vitaminas e desnutrição; 2) produtos metabólitos tóxicos diversos; 3) infecções consequentes à supressão da imunidade; 4) efeitos colaterais dos fármacos; 5) tromboembolismo; 6) alterações no eixo cérebro-intestinal (GONDIM et al., 2015).

As manifestações neurológicas na DII podem envolver tanto o SNC quanto o SNP. As principais manifestações neurológicas periféricas incluem diversos tipos de neuropatias periféricas (NP), doenças da junção neuromuscular (Miastenia Gravis), miopatias, e neuropatias de nervos cranianos (GONDIM; LEITÃO, 2016).

Devido, às vezes, ao seu fenótipo brando, as manifestações neurológicas da DII no SNP, embora bastante diversas, são frequentemente despercebidas ou não notificadas (OLIVEIRA et al., 2008). Não raro, as NP (principalmente de fibras finas) são consideradas inerentes à fibromialgia e à artrite (OLIVEIRA et al, 2008). Considera-se que, após as cefaleias, as NP sejam a principal manifestação neurológica observada tanto na DC como na RU (OLIVEIRA, 2008; SIDDARTH, 2013).

O uso de conjunto de neuromoduladores e neurosupressores pode mascarar a gravidade de doenças como neuropatias neuromediadas e Miastenia Gravis, com prejuízo para o diagnóstico preciso. A própria atividade da DII e outras manifestações extra-intestinais podem, algumas vezes, mascarar as manifestações neurológicas. A tabela 7 mostra uma síntese das principais doenças do SNP decorrentes da DII (GONDIM; LEITÃO, 2016).

Em um estudo prospectivo para investigar complicações neurológicas da DII mostrou que as manifestações neuromusculares (como grupo) eram três a sete vezes mais prevalentes em pacientes com DII que em pacientes com gastrite/dispepsia (grupo controle) (GONDIM et al., 2015). Fora as cefaleias primárias, as NPs são as manifestações neurológicas mais comuns em pessoas com DII (GONDIM et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2008), e apresentam subtipos bastante variados (conforme observado na tabela 7), com predominância de neuropatias de fibras finas, e neuropatias de fibras grossas sensitivas ou sensitivo-motoras axonais (GONDIM et al., 2015; GONDIM; LEITÃO, 2016).

Diversos estudos demonstram a frequência das neuropatias de fibras finas com sintomas sensitivos em portadores de DII (GONDIM et al, 2005; DE SOUZA et al., 2006; DEVIGILI et al, 2008). Propõe-se que tais neuropatias integrem um *continuum* de afecções de fibras sensitivas que, tudo indica, além de se relacionar com autoimunidade, são mantidas ou exacerbadas por várias comorbidades (deficiência de vitamina B12 e outras vitaminas, hipotireoidismo, intolerância à glicose/diabetes) frequentes em pacientes com DII (OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015). As neuropatias de fibras grossas sensitivas ou sensitivo-motoras axonais, distais simétricas,

ocorrem com frequência similar às neuropatias de fibras finas nos pacientes com DII; tais entidades parecem fazer parte integrante de um *continuum* de disfunção de fibras sensitivas como aspecto predominante de NP nos pacientes com DII, como se observam em vários estudos (OLIVEIRA et al., 2008; TORRE et al., 2012).

Algumas neuropatias periféricas associadas com DII são menos comuns, porém apresentam um mecanismo fisiopatológico mais claramente associado com a autoimunidade. Acerca delas, observam-se relatos abundantes na literatura (em casos isolados ou pequenas séries), com fenótipos muito variados. São exemplos as neuropatias multifocais mistas (com elementos desmielinizantes), mononeuropatias múltiplas, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica e polineuropatia desmielinizante aguda (Síndrome de Guillain-Barré).

Diversos estudos mostram que doenças autoimunes podem se manifestar em pacientes com DII. O primeiro relato de paciente com Miastenia Gravis que, a posteriori, desenvolveu RU e LES, deveu-se a Galbraith e colaboradores (GALBRAITH et al., 1964). Recentemente, no Ceará, foram relatados dois pacientes, um com DC, outro com RU, que posteriormente desenvolveram Miastenia Gravis (GONDIM et al., 2014). A revisão da literatura mostrou que a Miastenia Gravis geralmente foi detectada após vários anos de tratamento da DII, que muitos pacientes manifestaram outras doenças imunes associadas, que os sintomas oculares foram os mais comuns inicialmente e que a timectomia, em geral, mostrou bons resultados para a Miastenia, para a DII e para os distúrbios autoimunes associados.

As miopatias são manifestações infrequentes na DII, entretanto, já foram relatadas no estudo retrospectivo de Lossos et al. como uma complicação neurológica comum (N=3; correspondendo a 15,8% dos pacientes com manifestações neurológicas nesse estudo). Em outras séries, foram registrados casos de miopatias inflamatórias (MENEGHEL, 2009; SZABO, 2009; BATADUWAARACHCHI, 2014). Há diversas situações em que as miopatias em pacientes com DII são assintomáticas e relacionadas com a significativa perda de peso, com a observação de padrões de fraqueza e atrofia (GONDIM et al., 2015). A tabela 7 destaca os principais tipos de miopatias observados em pacientes com DII.

Os nervos cranianos também podem ser afetados em pacientes com DII. Em estudo brasileiro foram identificados cinco pessoas com paralisia de Bell, correspondendo a 4,1% dos pacientes (GONDIM et al., 2015), alguns casos de redução/perda auditiva crônica, nenhum caso de neurite óptica ou de Síndrome de Melkersson-Rosenthal. A tabela 7 contém as principais afecções dos nervos cranianos.

Tabela 7: Principais manifestações neurológicas periféricas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, classificadas de acordo com o sítio de comprometimento.

Neuropatias periféricas

- Neuropatias de fibras finas (somáticas e/ou autonômicas)
- Neuropatias sensitivas de fibras grossas (distais simétricas)
- Neuropatias sensitivo-motoras axonais (distais simétricas)
- Neuropatias multifocais mistas (com elementos desmielinizantes)
- Mononeuropatias múltiplas
- Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica
- Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (S. De Guillain-Barré)
- Radículo-plexo-neuropatias
- Neuropatia multifocal motora

Doenças da Junção Neuromuscular

- Miastenia Gravis

Miopatias

- Miopatia nutricional (por caquexia)
- Inflamatórias (dermato e polimiosite)
- Miosite granulomatosa
- Miopatias iatrogênicas (induzidas por fármacos)
- Miopatia vacuolar “com aros” (“*rimmed vacuolar myopathy*”)
- Miosite orbital

Neuropatia dos nervos cranianos

- Paralisia de Bell
 - Síndrome de Melkersson-Rosenthal
 - Perda auditiva crônica
 - Neurite óptica
-

Fonte: Adaptado de Gondim; Leitão, 2016.

As manifestações neurológicas da DII que afetam o SNC são, em geral, bem mais evidentes e prontamente diagnosticadas que as manifestações do SNP, mas igualmente, bastante variadas. No entanto, elas também podem ser mascaradas pela intensidade das outras MEI ou pela gravidade da própria DII (GONDIM et al., 2015). Como se pode verificar na tabela 8, podemos classificar as manifestações neurológicas centrais da DII em: a) doenças tromboembólicas e cerebrovasculares; b) doenças desmielinizantes; c) mielopatias; d) cefaleias/enxaquecas e e) outras manifestações (GONDIM et al., 2015).

Tabela 8: Principais manifestações neurológicas centrais em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, classificadas de acordo com o sítio de envolvimento.

Doenças cerebrovasculares

- Acidentes Vasculares Encefálicos Isquêmicos (AVEi)
 - Doença dos grandes vasos cerebrais
 - Doença dos pequenos vasos
 - Cardioembolismo
 - Vasculites cerebrais
 - Doença associada à farmacoterapia da DII (e.g. anti-TNF- α)
- Trombose venosa cerebral

Doenças desmielinizantes

- Esclerose múltipla
- Síndrome clinicamente isolada
- Encefalomielite disseminada aguda
- Associada à farmacoterapia da DII (e.g. anti-TNF- α)

Mielopatias

- Mielopatias nutricionais
- Mielite transversa
- Empiema espinhal

Cefaleias

- Enxaqueca
- Cefaleia tensional
- Cefaleia em salvas (trigêmeino-autônômica)

Outras manifestações

- Epilepsia
- Encefalopatias metabólicas
- Síndrome das pernas inquietas (localização incerta)
- Pseudotumor cerebri*
- Transtornos neuropsiquiátricos (depressão)

Fonte: Adaptado de Gondim; Leitão, 2016.

A relação entre inflamação e tromboembolismo já é bem estabelecida e duas meta-análises mostraram um aumento no risco de tromboembolismo venoso (TEV) de duas vezes em pacientes com DII (ZEZOS et al., 2014). Pacientes com RU do sexo masculino e doença extensa apresentam maior risco de TEV (VEGH et al., 2015) e maior episódio de embolia pulmonar.

Aumento de risco de tromboembolismo arterial é verificado em pessoas com DII. Os eventos cerebrovasculares isquêmicos podem ocorrer no encéfalo, retina, artérias esplâncnicas, coronárias, renais, aorta e artérias distais dos membros (ZEZOS et al., 2014). Pequenas séries clínicas e relatos de casos de AVE isquêmicos em pacientes com DII são abundantes na literatura (LOSSOS et al., 1995; BENAVENTE; MORÍS, 2011; COGNAT, et al., 2011), mas uma coorte histórica de 3309 pacientes com DC e 13.236 controles firmou uma correlação definitiva entre AVE isquêmico e DC a partir dos 40 anos de idade (KELLER et al., 2015).

Os tipos de AVE isquêmicos observados em pacientes com DII podem variar desde infartos lacunares até os de grandes artérias da circulação anterior ou posterior. Podem ainda se apresentar como vasculites ou como trombose cerebral venosa, que pode surgir tanto com isquemia como com hemorragia intracraniana (ZEZOS et al., 2014).

Segundo a literatura, diversos fatores parecem estar envolvidos na tendência a tromboembolismo na DII. Esse aumento de risco parece envolver tanto a presença de fatores adquiridos (inflamação, imobilização, desidratação), como hereditários. Pode haver trombocitose, ativação e agregação plaquetária, bem como aumento de produtos de trombina e formação de

fibrina. Essa tendência está presente mesmo em pacientes com formas inativas da doença (VAN BODEGRAVEN et al., 2002).

Entre as doenças desmielinizantes do SNC que podem acometer pessoas com DII, a Esclerose Múltipla (EM) parece ser a mais comum, tanto na DC quanto na RU (DOBSON, 2013; MARRIE, 2015). A EM pode surgir antes ou após a confirmação de DII e aparentemente tem um fenótipo mais leve que nas pessoas sem DII em virtude, talvez, de mudanças na microbiota intestinal dos pacientes com DII (ZÉPHIR et al., 2014). Persiste a dúvida se o uso de fármacos anti-TNF- α podem ou não precipitar processos desmielinizantes, tais como neurite óptica ou mielite transversa em paciente com EM e DII. Estudos diversos também evidenciam a dificuldade de discernir e julgar lesões de substância branca em pacientes com DII-EM x síndrome radiologicamente isolada (ALKHAWAJAH et al., 2013).

Entre as mielopatias, já foram relatadas mielites, provavelmente imunomediadas (LOSSOS et al., 1995), além de abscessos e empiemas epidurais na medula espinhal (SMITH; KAVAR, 2010; FUJIKAWA; TAKAYAMA, 2015; MORRISON et al., 2014).

Além das manifestações citadas, uma variada gama de outras afecções do SNC pode se manifestar em pacientes com DII. Na série retrospectiva de Elsehety; Bertorini, epilepsia acometeu 5,9% das pessoas com DC (ELSEHETY; BERTORINI, 1997). Em um estudo brasileiro prospectivo, a epilepsia foi diagnosticada em 3,9% dos pacientes com DII (GONDIM et al., 2015). Embora se desconheça uma relação precisa entre epilepsia e DII, é razoável inferir que as possíveis alterações estruturais provocadas no SNC pela doença e suas comorbidades, além da neurotoxicidade de alguns fármacos usados no tratamento, justifiquem epilepsia e convulsões como complicações possíveis.

Casos de hipertensão intracraniana benigna (*pseudotumor cerebri*), caracterizados por cefaleia, escurecimento da visão e papiledema, foram relatados em pacientes com DII após retirada de corticoide ou em consequência de trombose venosa cerebral (VILLAIN et al., 2002; ROSA et al., 2003; CHEBLI et al., 2004; MAHMOUD REZA et al., 2013). As encefalopatias são outras manifestações possíveis por deficiência de vitaminas (B1, B12) ou intoxicação por selênio. O uso de sulfassalazina pode induzir encefalopatia em pacientes com DII (MUT et al., 2008). Distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo a depressão e o transtorno de ansiedade generalizada são mais comuns em pacientes com DII que na população em geral (FULLER-THOMSON; SULMAN, 2006; MOULTON et al., 2019)

Os pacientes de DC têm um risco maior de manifestar a Síndrome da Pernas Inquietas (uma afecção de causa desconhecida, provavelmente relacionada a distúrbio do SNC associada a alteração na sensibilidade) que na população em geral (WEINSTOCK et al., 2010).

1.11 Alterações da Prevalência e Epidemiologia Geral da DII e das Manifestações Extra-intestinais no Mundo e no Brasil nos Séculos XX e XXI

Relatos históricos mostram que provavelmente a DII existia desde a Antiguidade. No entanto, somente no final do século XIX (1888) e na primeira metade do século XX (1932), respectivamente, que a RU e a DC foram caracterizadas como entidades clínicas distintas. Por motivos óbvios, até a metade do século XX, os estudos de incidência e prevalência, tanto da RU como da DC, são escassos e duvidosos, tanto pela falta ou precariedade de registros na maioria dos países, como pela dificuldade de se estabelecer um diagnóstico confiável. Após a Segunda Guerra Mundial, com a melhor compreensão da doença, o avanço dos métodos de diagnóstico, além de um estudo publicado em 1960 por Lockhart-Mummery et al. que eliminou diversas controvérsias entre a RU e a DC no cólon, a análise epidemiológica pode ser realizada com mais precisão e detalhe. Essa análise mostrou que a DII afetava principalmente pessoas de países industrializados e que, por motivos a esclarecer, estava aumentando em incidência (GARLAND, 1981).

As regiões que apresentam as maiores taxas de prevalência e incidência são a Europa e a América do Norte, sendo que nessa última houve um aumento da incidência de 1960 a 1980, chegando ao platô atual (LOFTUS, 2004). A maior taxa de incidência atual ocorre no Canadá, com 19,2 para 100.000 habitantes para RU e 20,2 para 100.000 habitantes pra DC. No Canadá, 0,6% da população tem DII. Nos EUA, em torno de 1,6 milhão de pessoas têm DII, 785.000 com DC e 910.000 com RU (ANIWAN et al., 2017). Na França, a prevalência da DII é em torno de 1 a 2/1000, comparável ao restante da Europa Ocidental e da América do Norte (LOFTUS, 2004; COSNES et al., 2011; MOISSET et al., 2017).

O registro nos últimos anos do aumento do número de pacientes com DII em países como Coreia do Sul, Índia, China e Tailândia, demonstra o impacto dos fatores ambientais na etiopatogenia dessas afecções. Nesses países, a atividade agrícola e rural tem sido rapidamente modificada para uma atividade industrial e urbana, agregada a uma profunda mudança de hábitos de vida. Isso fica mais evidente quando se verifica que a taxa de prevalência de DII em imigrantes do Sudeste Asiático que migraram para o Reino Unido é maior que na população local (NG et al., 2013).

Os dados da epidemiologia, embora imprecisos, mostram que na América Latina e no Brasil a frequência da DII está aumentando (PARENTE et al., 2015). Um estudo realizado no Centro-Oeste do Estado de São Paulo mostrou uma incidência de 4,48 casos por 100.000 habitantes/ano para RU e 3,50 casos por 100.000 habitantes/ano para DC. O mesmo estudo

registrou uma prevalência de 14,8/100.000 para RU e 5,65/100.000 para DC (VICTORIA et al., 2009).

O pico de incidência acontece entre a segunda e a quarta década de vida, mas pode acometer qualquer idade. 10% dos casos, aproximadamente, afetam menores de 18 anos. Tanto na RU como na DC parece haver uma distribuição etária bimodal – um segundo pico menor entre 50 e 70 anos (STEPHEN et al., 2006). A maioria das séries mostram que a DII é semelhante em ambos os sexos (RODRIGO QUERA et al., 2008).

A incidência é maior em caucasianos e em judeus, principalmente da etnia Asquenazim (RODRIGO QUERA et al., 2008) e sua prevalência é maior em populações urbanas e de maior nível socioeconômico. Porém, as rápidas alterações que se tem verificado na mobilidade econômica, social e migratória da humanidade nas últimas décadas têm repercutido na dinâmica da distribuição da DII nos vários grupos humanos. É o caso do aumento da incidência em afroamericanos e em imigrantes sulasiáticos para os países desenvolvidos (CARR et al., 1999; NG et al., 2013).

Crianças que receberam antibióticos no primeiro ano de vida têm 2,9 vezes mais chances de desenvolverem DII. Em gêmeos monozigóticos, a concordância para DC é de 30 a 58%, e para RU é de 10 a 15%. Em gêmeos dizigóticos, a concordância para DC é de 4% e, para RU, é de 0 a 2%. Para 5 a 10% dos pacientes que têm DII, a doença é familiar (RAMOS et al., 2019).

As manifestações extra-intestinais (MEI) não neurológicas mais frequentemente relatadas são as articulares, as dermatológicas, as hematológicas (anemias), as vasculares, as oculares, as genitourinárias e as hepatobiliares. Embora exista uma grande divergência nas informações relativas a incidência e prevalência das MEI na DII, bem como na comparação entre DC e RU, os registros epidemiológicos de várias séries já foram citados quando da descrição das principais MEI não neurológicas (GONDIM; LEITÃO, 2016).

Os estudos iniciais sobre a incidência e a prevalência das manifestações neurológicas na DII foram quase sempre de cunho retrospectivo e com resultados incipientes. Entre as décadas de 1970 e 1980, período em que ficou bem consolidada a distinção entre DC e RU, os estudos ou não citavam MEI neurológicas ou relatavam prevalências muito baixas delas (0,2%) (GREESTEIN et al., 1976; RANKIN et al., 1979; GENDELMAN et al., 1982). O trabalho de Greestein e colaboradores realizado em 1976 com 700 pacientes com DII, mostrou manifestação articular em 23% e ocular em 4%. O estudo de Rankin e colaboradores, em 1979, detectou MEI em 24% dos 569 pacientes com DC. Em nenhum desses dois trabalhos retrospectivos (revisão de prontuários) foram identificadas afecções neurológicas (GREENSTEIN et al., 1976; RANKIN et al., 1979).

Estudos retrospectivos que vieram a seguir, promovidos por neurologistas, obtiveram resultados de prevalência para as manifestações neurológicas bem mais robustos, em comparação com os estudos retrospectivos anteriores. Um deles, uma das maiores séries retrospectivas e um dos mais citados na literatura, realizado em Israel por Lossos e colaboradores em 1995, demonstrou, em 638 pacientes com DII, a prevalência de 3% de afecções neurológicas ao longo de 10 anos, entre as quais as principais foram neuropatias periféricas, miastenia gravis, mielopatias, doenças cerebrovasculares e miopatias (LOSSOS et al., 1995).

É importante citar que, nesse estudo, além do fato de ter sido retrospectivo, dois critérios de exclusão utilizados limitaram sobremaneira a análise das informações: a exclusão de pacientes com doenças neurológicas “secundárias a causas sistêmicas definidas ou iatrogênicas” (dado o caráter retrospectivo, não havia como julgar se uma anormalidade metabólica era fator causal ou comorbidade da DII) e a de pacientes com doenças neurológicas detectadas 15 anos antes do diagnóstico da DII (a DII pode passar despercebida ou com baixa atividade por muitos anos, o que pode dificultar ou provocar demora no diagnóstico) (GONDIM et al., 2015).

Elsehety; Bertorini publicaram em 1997 a segunda maior série retrospectiva. Nela, a prevalência de pacientes com DC e doenças neuropsiquiátricas foi de 33,2%, incluindo AVE, NP, cefaleias, epilepsia, miopatias e depressão maior (ELSEHETY; BERTORINI, 1997).

Na primeira publicação de um estudo epidemiológico prospectivo iniciado em 2004 na Universidade Federal do Ceará, Oliveira e colaboradores demonstraram que 16,1% dos pacientes com DC e 19,6% dos pacientes com RU tinham NP. 54,8% dos pacientes com DC e 56,9% dos pacientes com RU apresentavam cefaleia, além de apresentarem várias outras afecções neurológicas, tais como epilepsia (6,1%), doença cerebrovascular (3,7%) e paralisia de Bell (3,7%) (OLIVEIRA et al., 2008). Nessa amostra inicial, 82 pacientes eram tratados principalmente com prednisona e azatioprina e, em geral, apresentavam DII grave, sem uso do arsenal farmacológico mais moderno como os anticorpos monoclonais infliximabe e adalimumabe (OLIVEIRA et al., 2008).

Na segunda publicação, realizada em 2015, foram comparados 121 pacientes com DII (50 com DC e 71 com RU) com 50 pacientes com dispepsia/gastrite (grupo controle). Entre os resultados encontrados, os pacientes com DC tiveram uma probabilidade 7,4 vezes maior de manifestar polineuropatia de fibras grossas e 7 vezes maior de manifestar algum transtorno neuromuscular em relação ao grupo controle, enquanto que as queixas autonômicas foram 5 vezes mais prevalentes. Nos pacientes com RU, a probabilidade de desenvolver polineuropatia de fibras grossas foi 5 vezes maior, e a de manifestar algum transtorno neuromuscular foi 3 vezes maior que no grupo controle (GONDIM et al., 2015).

1.12 Cefaleia e Doença Inflamatória Intestinal

A cefaleia é a segunda queixa que mais frequentemente leva uma pessoa a procurar atendimento médico, em uma análise universal. Perde apenas para as odontalgias. Consideradas suas múltiplas causas, tipos, formas de apresentação e variações, dados da literatura permitem inferir que a sua prevalência pelo período de um ano chega a 90% e, se levada em conta a prevalência ao longo da vida, ela atinge 99% das pessoas (AAMODT et al., 2008; GONDIM; LEITÃO, 2016).

A cefaleia engloba um variado grupo de doenças e/ou sintomas de doenças com distribuição espacial universal e que se manifestam em uma considerável miscelânea de tipos relacionados a etiologia, frequência, duração, intensidade, velocidade de instalação e remissão, concomitância com outros sinais e sintomas, fatores desencadeantes, fatores atenuantes, sensibilidade a certos fármacos, localização, lateralidade, particularidades características da dor etc. Essa multiplicidade de fatores associados provocou muitas dificuldades e controvérsias acerca da nomenclatura e da classificação das cefaleias, o que motivou a Sociedade Internacional das Cefaleias (*International Headache Society – IHS*) a criar a Classificação Internacional de Cefaleias, cuja última revisão foi realizada em 2013 e corresponde a sua terceira edição (*International Classification of Headache Disorders ICHD-3 beta-2013*) (GONDIM; LEITÃO, 2016).

Como comentado, os primeiros estudos sobre MEI na DII realizados nos anos 1970 e 1980 foram retrospectivos e praticamente não citavam as afecções neurológicas ou relatavam prevalências muito baixas, da ordem de 0,2%. Mais adiante, em 1995, em uma série retrospectiva realizada pelo neurologista Lossos e colaboradores foi registrada, entre as MEI, uma prevalência de 3% de doenças neurológicas significativas. Porém essa série continha vários critérios de exclusão que limitavam a interpretação dos dados colhidos. Nenhum desses estudos fez qualquer registro acerca da ocorrência de cefaleia (primária) como manifestação neurológica da DII (OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015).

Talvez o primeiro registro da manifestação de cefaleia (primária) como complicação neurológica na DII tenha sido publicado no segundo maior estudo retrospectivo sobre o assunto, intitulado “Complicações Neurológicas e Neuropsiquiátricas na DC”, datado de 1997. Esse estudo retrospectivo realizado por Elsehety; Bertorini revelou uma prevalência de 33,2% de doenças neuropsiquiátricas em pacientes com DC, entre as quais AVE (4,7%), neuropatias periféricas (2,8%), miopatias (1,6%), epilepsias (5,9%), cefaleias (4,3%) e depressão maior (4,3%) (ELSEHETY; BERTORINI, 1997).

Trabalhos desenvolvidos em diversos países e regiões nos últimos anos têm fortalecido a ocorrência da maior prevalência de certas afecções neurológicas em pacientes com DII em

comparação com a população em geral, embora com significativa variação quanto aos dados obtidos (GONDIM et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2008). Entre as manifestações neurológicas, esses estudos têm demonstrado que as cefaleias se encontram entre as de maior prevalência (AAMODT et al., 2008; LIPTON et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2008; FORD et al., 2009; DIMITROVA et al., 2013). Em outras doenças do trato gastrointestinal, tais como doença celíaca, sensibilidade ao glúten e síndrome do intestino irritável, o mesmo tem sido encontrado em relação às cefaleias (DIMITROVA et al., 2013).

É importante ressaltar que os dados de prevalência obtidos nos diversos trabalhos têm mostrado diferenças marcantes e, eventualmente, conflitantes, relativos às cefaleias primárias como MEI nos pacientes com distúrbios gastrointestinais e com DII.

Na Noruega, um trabalho realizado com 51.000 pessoas demonstrou uma maior prevalência de cefaleia em pessoas com sintomas gastrointestinais do que em relação àquelas que não os apresentavam e que a associação entre sintomas gastrointestinais e cefaleia aumenta com o aumento da frequência da cefaleia (VAN HEMERT et al., 2014).

Na primeira publicação do estudo epidemiológico NEURODII sobre manifestações neurológicas em pacientes com DII em uma coorte de pacientes com DII realizada na Universidade Federal do Ceará, cefaleia foi a queixa neurológica mais comum em pacientes com DII, com prevalência de 54,8% em pacientes com DC e 56,9% em pacientes com RU. Das cefaleias, 25% foram diagnosticadas como enxaqueca, sendo 13% para os portadores de DC e 14% para os portadores de RU. A prevalência de enxaqueca em todos os pacientes com DII foi de 14% (OLIVEIRA et al., 2008a). Em uma outra publicação feita no mesmo ano e realizada a partir da continuidade do mesmo estudo, não foi constatada diferença significativa na prevalência de cefaleia (todos os tipos) entre DC, RU e gastrite/dispepsia (grupo controle). Essa publicação, entretanto, mostrou prevalência de enxaqueca e possível enxaqueca em pessoas portadoras de RU em relação aos pacientes com DC e ao grupo controle (gastrite/dispepsia). Não houve diferença na prevalência de enxaqueca entre DC e grupo controle (OLIVEIRA et al., 2008b).

Além da DII, vários estudos evidenciam a associação entre distúrbios gastrointestinais e cefaleia, principalmente do tipo enxaqueca (LIPTON et al., 2001). Inclusive, há autores que enxergam a cólica intestinal infantil como uma representação da manifestação precoce de enxaqueca, uma vez que mães com história de enxaqueca têm filhos com 2,6 vezes mais chance de manifestarem cólica na infância que os filhos de mãe sem enxaqueca. Crianças com enxaqueca têm probabilidade maior de terem manifestado cólica infantil (VAN HEMERT et al., 2014).

Há registro de alta prevalência de enxaqueca em pacientes com doença celíaca (AAMODT; HAGEN; ZWART, 2008), do mesmo modo, há indicações de que a doença celíaca é

mais presente em pessoas com enxaqueca. Em estudo recente realizado com quatro pacientes com doença celíaca e enxaqueca, o tratamento com dieta livre de glúten reduziu consideravelmente a enxaqueca (frequência, duração e intensidade) em três pacientes e em um houve cessação completa das crises (VAN HEMERT et al., 2014).

Como se pode perceber, diante da gama de dados extraídos da literatura compulsada, a DII é um problema complexo, emergente e preocupante de saúde pública, com taxas crescentes de incidência e prevalência no Brasil e no mundo. A DII é agravada por diversas MEI, das quais as neurológicas são um problema maior por seu alto impacto na morbidade e na qualidade de vida dos pacientes, apesar de frequentemente negligenciada ou subnotificada, como ocorre em particular com as cefaleias e as NPs. Percebe-se ainda a escassez de estudos sistemáticos e prospectivos para investigar a frequência e importância dessas duas complicações neurológicas, resultando em informações variáveis e pouco consistentes.

Feitas estas considerações iniciais e configurada a importância e a atualidade do tema, efetuou-se esta investigação com o objetivo de avaliar a prevalência e as características clínicas da cefaleia e seus subtipos em pacientes com DII, bem como analisar se há ou não correlação entre cefaleia e NP nesses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência e as características clínicas da cefaleia e seus subtipos em pacientes com DII e suas principais variantes clínicas: DC e RU, bem como a existência ou não de correlação entre cefaleia e neuropatia periférica nesses pacientes.

2.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a prevalência e as características clínicas da enxaqueca e da cefaleia tensional em pacientes com DII, DC, RU e GD.
2. Avaliar a prevalência de neuropatias periféricas em pacientes com DII e suas principais variantes clínicas: DC e RU.
3. Identificar se cefaleia e neuropatia periférica afetam o mesmo grupo de pacientes com DII.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Pacientes com DII, Pacientes com Gastrite/Dispepsia (GD) e Acompanhantes

Este estudo é parte integrante de um trabalho prospectivo, observacional, iniciado em dezembro de 2004, batizado de NEURODII, acrônimo de **Manifestações Neurológicas da Doença Inflamatória Intestinal** e que buscou avaliar as afecções neurológicas de uma coorte de pacientes com DC e RU acompanhados no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

Esta pesquisa abrangeu 169 pacientes portadores de DII, dos quais 14 foram excluídos (detalhes no item 3.4), o que resultou em um total de 155 pacientes incluídos, sendo 75 com DC e 80 com RU. Todos os pacientes com DC e RU foram diagnosticados de acordo com os critérios da *European Crohn's and Colitis Organization (ECCO-2010)* (VAN DER WOUDE et al., 2010).

Como voluntários do grupo controle, selecionamos parentes aparentemente saudáveis de pacientes com DII, não portadores de DII e de gastrite/dispepsia e sem relato de desordem sistêmica, rotulados de Acompanhantes. Procuramos fazer o pareamento por sexo e idade, o que foi só parcialmente conseguido em virtude das diferenças epidemiológicas entre a DC e a RU. Referidos Acompanhantes foram aleatoriamente convidados a participar, perfazendo um total de 101 pessoas. Para constituir um segundo tipo de grupo controle, 84 pacientes portadores de gastrite/dispepsia (GD) do Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Walter Cantídio também foram incluídos neste trabalho (Tabela 9).

Tabela 9: Descrição dos grupos de casos avaliados no presente estudo.

Grupo DII		Grupos não DII	
N=155		N=185	
Grupo DC (Doença de Crohn)	Grupo RU (Retocolite Ulcerativa)	Grupo GD (Gastrite/Dispepsia)	Grupo Controle (Acompanhantes)
N=75	N=80	N=84	N=101

3.2 Aspectos éticos

O estudo NEURODII iniciado em 2004 foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará e, por meio de um adendo, foi aprovado pelo referido Comitê (Anexos A e B) o prosseguimento deste estudo para avaliar prospectivamente a prevalência e incidência dos distúrbios neurológicos mais prevalentes descritos em pacientes com DII na literatura, com ênfase em cefaleias e neuropatias periféricas (NP). Durante todo o período em que a pesquisa se desenvolveu, isto é, de 7 de janeiro de 2015 a 14 de novembro de 2016, todos os

pacientes com DII foram convidados a participar. Foram igualmente convidados os pacientes com GD, bem como os parentes aparentemente saudáveis dos pacientes com DII (Grupo Controle ou Acompanhantes).

O ingresso de pacientes e seus respectivos parentes só foi efetivado após concordância com a participação no estudo, confirmada por assinatura de Termo de Compromisso Livre e Esclarecido por todos os participantes, após discussão do protocolo de pesquisa com os pesquisadores do grupo.

O adendo ao estudo NEURODII foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – CEP/UFC/PROPESQ, registrado no Ofício Número 04/16 de 18 de março de 2016.

3.3 Cefaleia: classificação, conceitos e critérios diagnósticos

Cefaleia é a sensação dolorosa em qualquer parte da cabeça, incluindo couro cabeludo, face e interior da cabeça. Ela abrange um extenso grupo de doenças e/ou sintomas de doenças de distribuição universal e pode se manifestar em uma variada gama de tipos devido a diferenças quanto à etiologia, frequência, duração, intensidade, velocidade de instalação e remissão, localização, lateralidade, fatores desencadeantes e atenuantes, aspectos singulares da dor, simultaneidade com outros sintomas, etc.

Em busca de uma padronização para essa vasta plêiade de tipos de cefaleias, a Sociedade Internacional de Cefaleias criou a Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3beta, *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition-beta version*) (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2013), que se encontra atualmente na sua terceira edição (Versão 3-Beta) e é a referência neste trabalho, bem como a base para todos os conceitos descritos e critérios diagnósticos citados neste item 3.3.

As cefaleias são divididas em 3 grandes grupos: primárias, secundárias e cefaleias resultantes de dor cranial neuropática e outras dores faciais. As cefaleias primárias são, ao mesmo tempo, sintoma e doença, e suas causas e fisiopatologia são pouco conhecidas, o que fomenta grande quantidade de ensaios e discussões. As cefaleias secundárias são sintomas comuns de várias doenças de base, como, por exemplo, as que resultam de trauma cranioencefálico e aquelas atribuídas a uma determinada substância, etc. O terceiro grupo de cefaleias corresponde às neuralgias (do trigêmeo, do nervo intermédio, do glossofaríngeo), assim como outras causas centrais de dor facial.

As cefaleias primárias compreendem 3 tipos principais: enxaqueca, cefaleia tensional e cefaleias trigêmino-autônômicas, entre as quais a mais comum é a cefaleia em salvas. Os tipos mais frequentes são as cefaleias tensionais e as enxaquecas.

3.3.1. Enxaqueca

A enxaqueca é um tipo de cefaleia primária, comum e incapacitante. Sua epidemiologia mostra elevada prevalência e forte impacto, seja pessoal, seja sócio-econômico, tendo sido classificada como a sexta doença mais prevalente e a segunda causa específica de incapacidade no mundo pelo *Global Burden of Disease Survey 2016* (STOVNER et al., 2018). Tem 2 subtipos principais – a enxaqueca sem aura e a enxaqueca com aura. Um terceiro tipo, bem menos frequente, é a enxaqueca crônica.

3.3.1.1 Enxaqueca sem aura

Consiste em uma dor de cabeça recorrente que se manifesta em episódios com duração de 4 a 72 horas, com as seguintes características típicas: localização unilateral, pulsátil, intensidade moderada ou grave, agravamento por atividade física de rotina e associação com náuseas e/ou fotofobia e fonofobia.

Critérios de diagnóstico:

- A. Pelo menos cinco episódios preenchendo os critérios de B a D
- B. Episódios de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)
- C. A cefaleia tem, pelo menos, duas das quatro características seguintes:
 - 1. localização unilateral
 - 2. pulsátil
 - 3. dor moderada ou grave
 - 4. agravamento por atividade física de rotina ou seu evitamento (por exemplo, caminhar ou subir escadas)
- D. Durante a cefaleia, pelo menos um dos seguintes:
 - 1. náuseas e/ou vômitos
 - 2. fotofobia e fonofobia
- E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3beta

3.3.1.2 Enxaqueca com aura

Surge em episódios recorrentes, com minutos de duração, unilaterais e completamente reversíveis, de sintomas visuais, sensitivos ou outros atribuíveis ao sistema nervoso central que, geralmente, se desenvolvem gradualmente e, em regra, são seguidos por cefaleias com características de enxaqueca e sintomas associados.

Critérios de diagnóstico:

A. Pelo menos dois episódios preenchem os critérios B e C

B. Um ou mais dos seguintes sintomas de aura, totalmente reversíveis:

1. visual
2. sensitivo
3. fala e/ou linguagem
4. motor
5. tronco cerebral
6. retiniano

C. Pelo menos duas das quatro características seguintes:

1. pelo menos um sintoma de aura alastra gradualmente em 5 ou mais minutos, e/ou dois ou mais sintomas aparecem sucessivamente
2. cada sintoma individual de aura dura 5 a 60 minutos
3. pelo menos um sintoma de aura é unilateral
4. a aura é acompanhada, ou seguida em 60 minutos, por cefaleia

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3beta e foi excluído um acidente isquêmico transitório.

3.3.1.3 Enxaqueca crônica

Corresponde a cefaleia que ocorre em 15 ou mais dias por mês, durante mais de 3 meses, com as características da cefaleia da enxaqueca, em pelo menos 8 dias por mês.

Critérios de diagnóstico:

A. Cefaleia (idêntica à cefaleia tensional e/ou da enxaqueca) em ≥ 15 dias por mês, durante >3 meses e preenchendo os critérios B e C.

B. Ocorrendo em um doente que tenha tido pelo menos cinco episódios preenchendo os critérios B-D de Enxaqueca sem aura e/ou critérios B e C de enxaqueca com aura.

C. Em ≥ 8 dias por mês durante >3 meses, cumprindo algum dos seguintes:

1. critérios C e D de enxaqueca sem aura
2. critérios B e C de enxaqueca com aura
3. descrita pelo doente como enxaqueca no início e aliviado por um triptano ou ergotamínico

D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3beta.

3.3.1.4 Cefaleia Tensional

Corresponde ao tipo mais comum de cefaleia, com uma prevalência ao longo da vida de 30% a 78% nos diferentes estudos na população em geral. Tem elevado impacto socioeconômico, tendo sido classificada como a terceira doença mais prevalente pelo *Global Burden of Disease Survey 2016* (STOVNER et al., 2018). Trata-se de cefaleia com episódios pouco frequentes ou frequentes, tipicamente bilateral, com caráter de pressão ou aperto, de intensidade média a moderada, durando de minutos a dias. A dor não piora com atividade física de rotina e não se associa a náuseas, mas pode haver fotofobia ou fonofobia.

Critérios de diagnóstico:

A. Pouco frequente – Pelo menos 10 episódios de cefaleia ocorrendo em <1 dia por mês em média (<12 dias por ano) e preenchendo os critérios de B a D

A. Frequente – Pelo menos 10 episódios de cefaleia que ocorrem em 1 a 14 dias em média por mais de 3 meses (≥ 12 dias e <180 dias por ano) e preenchendo os critérios de B a D

B. A cefaleia dura desde 30 minutos a 7 dias

C. A cefaleia tem pelo menos duas das seguintes quatro características:

1. localização bilateral
2. em pressão ou aperto (não pulsátil)
3. intensidade ligeira ou moderada
4. não é agravada por atividade física de rotina como caminhar ou subir escadas

D. Acompanha-se dos seguintes aspectos:

1. ausência de náuseas e/ou vômitos
2. apenas um dos seguintes sintomas está presente: fotofobia ou fonofobia

E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3beta

3.3.1.5 Cefaleia Tensional Crônica

Uma perturbação que evolui da cefaleia tensional episódica frequente, com episódios diários ou muito frequentes de cefaleia, tipicamente bilaterais, sentida como pressão ou aperto, e intensidade ligeira a moderada, que dura horas a dias, ou é contínua. A dor não piora com a atividade física de rotina, mas pode estar associada a náuseas ligeiras, fotofobia ou fonofobia.

Critérios de diagnóstico:

A. Cefaleia ocorre em ≥ 15 dia por mês em média, por > 3 meses (≥ 180 dias por ano), preenche os critérios de B a D

B. A cefaleia dura horas ou dias, pode ser contínua

C. A cefaleia tem pelo menos duas das seguintes quatro características:

1. localização bilateral
2. pressão ou aperto (não pulsátil)
3. intensidade ligeira ou moderada
4. não é agravada por atividade física de rotina como caminhar ou subir escadas

D. Acompanha-se dos seguintes aspectos:

1. apresenta só um dos seguintes sintomas: fotofobia, fonofobia ou náuseas ligeiras
2. ausência de vômitos e de náuseas moderadas ou graves

E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3beta

3.3.1.6 Cefaleia em Salvas

A Cefaleia em Salvas talvez seja a mais frequente das cefaleias trigêmeino-autonômicas. Caracteriza-se por crises de dor forte, estritamente unilateral, orbitária, supraorbitária, temporal ou qualquer combinação destes locais, durando 15-180 minutos, ocorrendo desde uma vez em cada 2 dias até 8 vezes por dia. A dor está associada a hiperemia conjuntival ipsilateral, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, sudorese da região frontal e da face, miose, ptose e/ou edema da pálpebra, e/ou inquietação ou agitação.

Critérios de diagnóstico:

A. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios B a D

B. Dor forte ou muito forte, unilateral, supraorbitária e/ou temporal com duração de 15-180 minutos (quando não tratada)

C. Um dos dois ou ambos os seguintes:

1. pelo menos um dos seguintes sintomas ou sinais ipsilaterais à cefaleia:
 - a) hiperemia conjuntival ou lacrimejamento
 - b) congestão nasal ou rinorreia

- c) edema da pálpebra
- d) sudorese facial e da região frontal
- e) rubor facial e da região frontal
- f) sensação de ouvido cheio
- g) miose e/ou ptose

2. sensação de inquietação ou agitação

D. As crises têm uma frequência de uma, em cada dois dias, a oito por dia, durante mais de metade do tempo em que a perturbação está ativa

E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3beta

3.4 Desenho Experimental

Todas as pessoas que participaram da pesquisa foram distribuídas em 4 grupos. Os pacientes com DII foram separados segundo o diagnóstico, com um grupo sendo composto por portadores de DC, e o outro grupo formado por portadores de RU. Os integrantes do grupo controle constituíram 2 grupos: 1) parentes aparentemente saudáveis (Acompanhantes) dos pacientes com DII pareados por sexo e idade e 2) pacientes do Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário Walter Cantídio com Gastrite/Dispepsia (GD) com idade próxima aos pacientes com DII. As pessoas do grupo Acompanhantes e grupo GD não tinham DII ou outra doença sistêmica por elas inicialmente relatada (Tabela 9).

Inicialmente, todos os pacientes e acompanhantes participaram de uma entrevista clínica padrão realizada exclusivamente pelo mestrando. A padronização da entrevista clínica, bem como do questionário utilizado na pesquisa, foi estabelecida a partir de discussão e treinamento anterior realizados entre o mestrando e o professor orientador. Cada diagnóstico de cefaleia só foi firmado após discussão dos achados com o neurologista responsável pelo estudo NEURODII. Seguindo o protocolo do estudo NEURODII, do qual essa pesquisa é parte integrante, após a entrevista clínica todos os pacientes com DII também foram submetidos a exame neurológico e avaliação específica pelo mesmo especialista. Idem para os pacientes com GD e os Acompanhantes que, durante a entrevista clínica, foram filtrados com elementos de alarme que justificassem a continuidade da avaliação neurológica pormenorizada. Quando necessário, exames adicionais (por exemplo: neuroimagem, testes sanguíneos, etc.) foram solicitados de acordo com a conduta padrão do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Durante a entrevista clínica, realizou-se a medida da pressão arterial, bem como a medida do peso e altura de cada participante

para a obtenção do índice de massa corpórea (IMC), cuja fórmula de cálculo é $IMC=m/h^2$. O IMC foi utilizado como um parâmetro para estimar o nível nutricional. Nessa entrevista, pessoas de todos os grupos foram rastreadas pelo questionário padronizado para avaliação de cefaleia e de condições neurológicas, incluindo a escala MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*), ferramenta que permite avaliar o grau de perda da qualidade de vida nas pessoas com cefaleia/enxaqueca (STEWART et al., 2000). A relação entre cefaleia e o curso da DII foi também rastreada por perguntas específicas e fatores demográficos adicionais, além de outros detalhes acerca do curso da doença que foram pesquisados em cada prontuário individual existente nos arquivos do ambulatório de DII. Pacientes e Acompanhantes com cefaleia foram submetidos a todas as questões necessárias para completar o diagnóstico dos diferentes subtipos de cefaleia primária de acordo com a mais recente versão da Classificação Internacional das Cefaleias (*The International Classification of Headache Disorders – 3rd edition – beta version*) apresentada pela *International Headache Society* (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2013).

Os pacientes com DII foram também avaliados pelo Neurologista em relação à presença de outras manifestações neurológicas, especialmente neuropatias periféricas, como parte do estudo da coorte (NEURODII). Pacientes com evidências clínicas de NP também foram convidados a realizar o Teste do Enrugamento Cutâneo (TEC) para avaliar a função de fibras finas e/ou eletroneuromiografia (ENMG). O diagnóstico de neuropatias periféricas (NP) foi estabelecido obedecendo o critério padronizado de diagnóstico, semelhante a estudos prévios realizados ao longo da coorte (OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015), de acordo com as normas internacionais para o diagnóstico de neuropatias.

3.5 Critérios de Inclusão

A participação nesta pesquisa foi oferecida aleatoriamente a todos os pacientes e acompanhantes de pacientes, tendo sido incluídos somente aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos no presente estudo:

- 1) Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de DII maiores de 18 anos de idade;
- 2) Pacientes ambulatoriais com diagnóstico de gastrite e/ou dispepsia maiores de 18 anos de idade, sem DII;
- 3) Acompanhantes aparentemente saudáveis, sem relato de doença sistêmica (sem diagnóstico estabelecido de co-morbidades ou doenças neurológicas), de pacientes com DII maiores de 18 anos de idade.

3.6 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do presente estudo:

- 1) Pacientes com DII, porém com diagnóstico indefinido para DC ou RU (total de 9 pacientes excluídos);
- 2) Pacientes com DII e suspeita de NP, mas que não se submeteram à avaliação neurológica, ao TEC e/ou à ENMG (total de 5 pacientes excluídos);
- 3) Pessoas menores de 18 anos;
- 4) Pacientes com Gastrite/Dispepsia e com DII, simultaneamente.

3.7 Procedimentos Neurofisiológicos

3.7.1 Teste do Enrugamento Cutâneo (TEC)

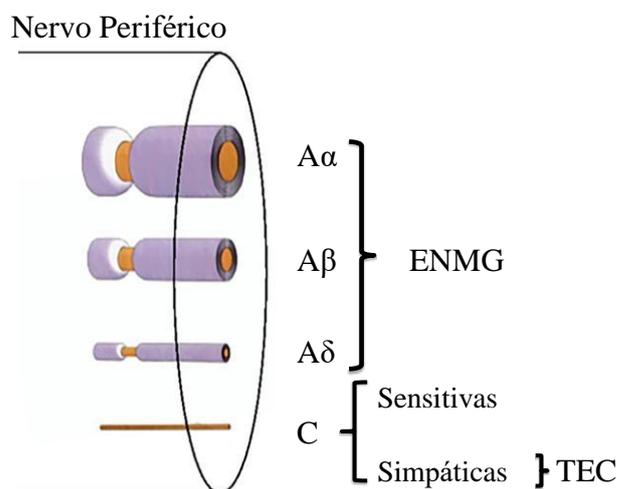
Trata-se de um procedimento simples e praticamente sem custo, com a finalidade de avaliar o funcionamento das fibras nervosas finas em pacientes com suspeita de neuropatia periférica (Figura 4). Segundo Teoh e colaboradores (TEOH et al., 2008), o TEC tem acurácia equivalente ao da biópsia de pele com marcador pan-axonal PGP 9-5 para o diagnóstico de neuropatias de fibras finas. Essa técnica vem sendo utilizada em estudos populacionais para *screening* de neuropatias em diabéticos e em soropositivos para o HIV (NG et al., 2013; MAWUNTU et al., 2018). Consiste em provocar a imersão completa de uma das mãos do paciente em um recipiente contendo solução aquosa de NaCl a 0,5mol/L a 40°C por 30 minutos. Passados os 30 minutos, a mão é retirada e conta-se o número de rugas que se formaram em cada um dos quírodáctilos, exceto o polegar. Se a média aritmética do número de rugas por dedo for ≥ 2 , o TEC é considerado normal. Se a média aritmética for < 2 , o TEC é considerado anormal e indica disfunção das fibras finas, que pode ser sintomática ou assintomática. A fenomenologia do enrugamento da pele glabra da mão ainda não foi completamente elucidada, porém o mecanismo principal e crucial envolve evento vasoativo com a mediação de fibras simpáticas (WILDER-SMITH, 2015). Se o enrugamento não ocorre, isso implica em disfunção dessas fibras nervosas, que são fibras finas amielínicas (TEOH et al., 2008).

3.7.2 Eletroneuromiografia (ENMG)

Corresponde a um exame neurofisiológico usado no diagnóstico e prognóstico de lesões do SNP, incluindo plexopatias, neuropatias, doenças da junção neuromuscular, bem como miopatias. Consiste em estimular fibras nervosas por meio do uso de uma corrente elétrica com intensidade suportável para o paciente, mas suficiente para fornecer uma resposta consistente. Um eletrodo de superfície permite analisar aspectos tais como velocidade de condução, amplitude do potencial e

possível localização da lesão. O exame possibilita uma avaliação da condução motora e sensitiva e a classificação das neuropatias de fibras mielinizadas (Figura 4) em desmielinizantes e axonais, o que facilita o diagnóstico e direciona a tomada de decisão quanto à conduta.

Figura 4: Representação esquemática dos tipos de fibras nervosas em um nervo periférico.



A α e A β são fibras mielinizadas grossas que conduzem o impulso nervoso a grande velocidade. Podem ser motoras (músculos esqueléticos) ou sensitivas (pressão plantar, tato epicrítico, vibração, propriocepção). Fibras A δ são fibras finas levemente mielinizadas que conduzem impulsos sensitivos a baixa velocidade relacionados à temperatura. Neuropatias dessas fibras são diagnosticadas por meio da ENMG em desmielinizantes ou axonais. Fibras C são finas, amielínicas, podendo ser somáticas sensitivas (conduzem impulsos relacionados à sensibilidade térmica, dolorosa e ao tato protopático) ou autonômicas (pós-ganglionares simpáticas). Neuropatias de fibras finas pós-ganglionares simpáticas podem ser diagnosticadas pelo TEC.

Fonte: <https://dokumen.tips/documents/neuropatias-perifericas-aspectos-clinicos-basicos-neuropatias-perifericas-aspectos-clinicos-basicos-anamarli-nucci-fcm-unicamp-2003-unicampunicamp.html>, modificada pelo autor.

3.8. Análise Estatística

Inicialmente, utilizamos a análise descritiva das variáveis demográficas/epidemiológicas nos 4 grupos estudados, obtendo o cálculo da média \pm EPM (Erro Padrão da Média) para as variáveis quantitativas. Posteriormente, as diferenças entre as distribuições das variáveis sócio-demográficas e clínicas de todos os indivíduos selecionados no estudo (grupos DII, DC, RU, Acompanhantes e GD) foram analisadas pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. A análise de regressão logística multinomial (RLM) foi utilizada para estimar a razão de chances (*odds ratio*) e o intervalo de confiança (IC) para as variáveis que tiveram significância ($p < 0,05$) na inferência pelo teste de qui-quadrado a fim de definir qual categoria está associada nesta interação.

Para as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk (para variáveis com $N < 50$), ou Skewness e Kurtosis (para variáveis com $N > 50$) para verificação da simetria dos dados, definindo se os dados de cada variável analisada apresentavam-se com distribuição normal (dados

paramétricos, $p \geq 0,05$) ou não normal (dados não paramétricos, $p < 0,05$). Os dados foram analisados através dos testes t de Student (dados paramétricos) ou Mann-Whitney (para dados não-paramétricos), ambos para comparações entre variáveis com dois grupos.

Finalmente, o modelo de regressão logística multivariada foi utilizado para avaliar a associação entre DII, GD e a presença de cefaleia (e de seus subtipos). Idem para a associação DC, RU e GD e a presença de cefaleia (e de seus subtipos). Foram incluídas nesse modelo multivariado as seguintes covariáveis: sexo, idade e história prévia de HAS. Os modelos de regressão logística univariada e multivariada foram igualmente realizados para avaliar a interação entre cefaleia e neuropatia periférica em pacientes com DII, com a inclusão dos fatores preditivos sexo e idade.

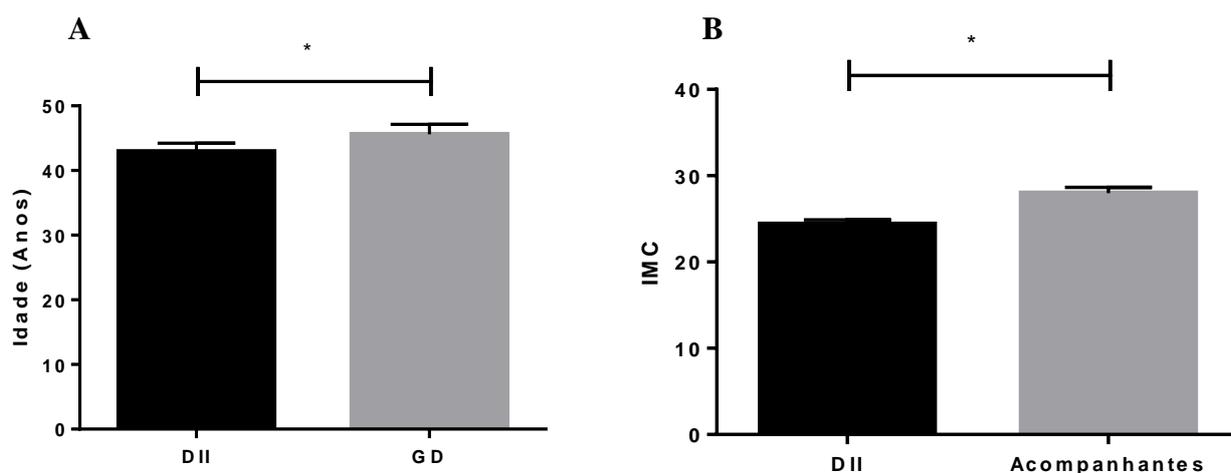
O nível de significância estatística utilizado foi $p < 0,05$ (*2-sided* ou *1-sided*) e todas as análises foram efetuadas com recurso ao software SPSS para Windows na versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e do GraphPad Prism 6 (GraphPad Prism software, La Jolla, CA, USA).

4 RESULTADOS

4.1 Avaliação das variáveis demográficas e clínicas dos pacientes dos grupos DII, Acompanhantes e GD

Nos pacientes do grupo DII (N=155), observou-se um discreto predomínio de indivíduos do sexo feminino (53,5%), com idade média de $43 \pm 1,0$ anos, maioria de não fumantes (74,4%) e 106 não etilistas (84,8%), com IMC na faixa média de $24,3 \pm 0,5$, 78,1% com medida isolada da pressão arterial normal e 87,1% sem histórico de hipertensão familiar. Frente a estes achados, foram observadas diferenças nas variáveis de idade, IMC, sexo, medida isolada da pressão arterial e histórico prévio de hipertensão entre o grupo DII e os grupos Acompanhantes e GD (Tabela 10). Pacientes com DII apresentaram-se mais jovens que pacientes com GD ($p \leq 0,001$) e com IMC inferior aos indivíduos do grupo Acompanhantes ($p \leq 0,001$) (Figura 5A e 5B / Tabela 10).

Figura 5: Comparação da idade (A) e IMC (B) entre indivíduos com DII versus grupos GD e Acompanhantes, respectivamente.



*Teste de Mann-Whitney. Dados apresentados em valores absolutos \pm EPM. Valor de significância estatística observado quando $p < 0,05$.

A variável sexo do grupo DII apresentou diferença importante em relação aos grupos Acompanhantes ($\chi^2=3,499/p=0,04$) e GD ($\chi^2=4,597/p=0,02$) (Tabela 10). Observou-se uma maior probabilidade de pacientes com DII serem do sexo masculino que no grupo GD ($p=0,03$; OR=1,831; IC=1,050-3,194). Na associação DII versus GD frente à variável de medida isolada da pressão arterial sistêmica ($\chi^2=5,706/p=0,02$) e de histórico prévio de hipertensão ($\chi^2=15,624/p \leq 0,001$) (Tabela 10), verificou-se que pacientes com DII têm um maior risco de apresentar uma medida isolada de pressão arterial normal ($p=0,018$; OR=2,055; IC=1,132-3,731) e ausência de hipertensão ($p \leq 0,001$; OR=3,559; IC=1,858-6,819).

Em relação à presença de cefaleia, destaca-se que os pacientes com DII tiveram em 52,3% dos casos diagnóstico de cefaleia (N=81), sendo que 75 pacientes foram diagnosticados como cefaleia primária (enxaqueca, tensional ou em salva). Analisando-se, exclusivamente, os subtipos de cefaleias no grupo DII, verificou-se que 53/155 (34,2%) tiveram cefaleia do tipo enxaqueca, 21/155 (13,5%) do tipo tensional e 7/155 (4,5%) do tipo crônica (cefaleia tensional crônica ou enxaqueca crônica) (Tabela 10). Destes achados, foi obtido que a presença de cefaleia ($\chi^2=3,917/p=0,03$) e de enxaqueca ($\chi^2=6,253/p=0,01$) é significativamente maior na DII quando comparado com Acompanhantes (Tabela 10). Os resultados demonstraram que os pacientes com DII tiveram um risco 1,67 vezes maior de terem cefaleia que acompanhantes ($p=0,048$; OR=1,670; IC=1,003-2,778) e 2,09 vezes maior de terem enxaqueca ($p=0,01$; OR=2,099; IC=1,167-3,774). Por fim, os pacientes do grupo DII também foram em sua maior parte caracterizados como Grau I para a escala MIDAS (92,9%) e apresentaram uma média de $18,5 \pm 3,44$ eventos de cefaleia em um período de 3 meses (Tabela 10).

Tabela 10: Características demográficas e clínicas dos pacientes com DII associados aos pacientes do grupo GD e Acompanhantes.

Variáveis	DII	GD	Acompanhantes
N	155	84	101
Idade (Média/\pmEPM, em anos)**	$43 \pm 1,0^b$	$51 \pm 1,0$	$46 \pm 2,0$
Sexo			
Masculino	72 (46,5%)^{a, b}	27 (32,1%)	35 (34,7%)
Feminino	83 (53,5%)^{a, b}	57 (67,9%)	66 (65,3%)
Tabagismo			
Sim	32 (25,6%)	3 (16,7%)	5 (14,7%)
Não	93 (74,4%)	15 (83,3%)	29 (85,3%)
Etilismo			
Sim	19 (15,2%)	5 (27,8%)	7 (20,6%)
Não	106 (84,8%)	13 (72,2%)	27 (79,4%)
Índice de Massa Corpórea**	$24,3 (\pm 0,5)^a$	$26,2 (\pm 0,84)$	$28,0 (\pm 0,66)$
Pressão Arterial			
Normal	114 (78,1%)^b	52 (63,4%)	73 (73,7%)
Alterada	32 (21,9%)^b	30 (36,6%)	26 (26,3%)
Histórico Prévio de Hipertensão Arterial			
Sim	20 (12,9%)^b	29 (34,5%)	21 (20,8%)
Não	135 (87,1%)^b	55 (65,5%)	80 (79,2%)
Cefaleia (todos os tipos)	81 (52,3%)^a	50 (59,5%)	41 (40,6%)
Primárias (enxaqueca e/ou tensional e/ou do tipo em salva)	75 (48,4%)	48 (57,1%)	39 (38,6%)
Enxaqueca	53 (34,2%)^a	29 (34,5%)	21 (20,8%)
Tensional	21 (13,5%)	19 (22,6%)	19 (18,8%)
Subtipos Crônicos (tensional ou enxaqueca crônica)	7 (4,5%)	9 (10,7%)	6 (5,9%)
Escala MIDAS*			

Grau I (0-5)	144 (92,9%)	72 (85,7%)	91 (90,9%)
Grau II (6-10)	4 (2,6%)	4 (4,8%)	3 (3,0%)
Grau III (11-20)	3 (1,9%)	3 (3,6%)	4 (4,0%)
Grau IV (≥ 21)	3 (1,9%)	5 (6,0%)	2 (2,0%)
Dias com eventos de cefaleia em 3 meses**	18,5 ($\pm 3,44$)	27,8 ($\pm 5,33$)	19,65 ($\pm 4,31$)

Legenda: DII.: Doença Inflamatória Intestinal; EPM.: Erro padrão da média; *Escala MIDAS baseada no estudo de Stewart et al. (2000). ^a DII versus Acompanhantes. ^b DII versus GD. ** Variáveis analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Na tabela 11, foram caracterizadas as cefaleias dos tipos enxaqueca e tensional nos pacientes com DII e associadas aos pacientes do grupos GD e Acompanhantes (grupo controle). Os dados demonstraram que não houve diferenças entre as presenças de enxaqueca e cefaleia tensional entre os grupos DII e GD, porém houve diferença para a presença de enxaqueca entre os grupos DII e Acompanhantes. Verificando-se somente os casos de enxaqueca, novamente, observou-se que pacientes com DII, em relação aos indivíduos do grupo Acompanhantes ($\chi^2=5,495/p=0,02$), possuem 8,64 vezes mais chance de serem do sexo masculino ($p=0,04$; OR=8,649; 95%IC=1,067-70,080). Resultado semelhante foi encontrado também para os casos com cefaleia tensional ($\chi^2=4,912/p=0,04$) (Tabela 11).

Predominantemente, os pacientes com DII e cefaleia do tipo enxaqueca foram caracterizados como sendo do sexo feminino (69,8%), com faixa 8 para intensidade da dor, com 52,1% dos casos com dor do tipo severa, sem presença de aura (57,7%), com dor frontal (73,5%), duração de 4-72 horas (81,6%), do tipo bilateral (61,2%) e do tipo Pulsátil (73,5%) (Tabela 11). Não houve diferenças nas referidas variáveis entre o grupo DII e os indivíduos do grupo controle ($p \geq 0,05$) (Tabela 11).

Em relação aos casos de cefaleia tensional, destacou-se que a faixa de intensidade de dor foi relativamente menor que nos casos de enxaqueca (5/2-10), com intensidade do tipo fraca (42,9%) e moderada (42,9%), com duração na faixa de 1-4 horas (47,4%), e sendo, predominantemente, do tipo “em aperto” (28,6%). Novamente, não houve diferenças nas referidas variáveis entre o grupo DII e os indivíduos do grupo controle ($p \geq 0,05$) para os pacientes exclusivamente estratificados pelo tipo de cefaleia tensional (Tabela 11).

Tabela 11: Caracterização das enxaquecas e cefaleias tensionais nos pacientes com DII e nos pacientes do grupo GD e Acompanhantes.

Variáveis	DII	GD	Acompanhantes
Enxaqueca/Total no grupo (N/%)	53/155 (34,2%)^a	29/84 (34,5%)	21/101 (20,8%)
Enxaqueca/Total da cefaleia (N/%)	53/75 (70,7%)	29/47 (61,7%)	21/39 (53,8%)
Idade (Média/±EPM, em anos)*	42±2,0	49±2,0	43±3,0
Sexo			
Masculino	16 (30,2%)^a	4 (13,8%)	1 (4,8%)
Feminino	37 (69,8%)^a	25 (86,2%)	20 (95,2%)
Intensidade da dor			
Faixa (Média/Min. – Max.)	8 (3-10)	8 (5-10)	8 (3-10)
Escala de intensidade da dor			
Fraca	3 (6,2%)	2 (6,9%)	1 (4,8%)
Moderada	13 (27,1%)	7 (24,1%)	9 (42,9%)
Severa	25 (52,1%)	19 (65,5%)	10 (47,6%)
Incapacitante	7 (14,6%)	1 (3,4%)	1 (4,8%)
Presença de Aura			
Sim	22 (42,3%)	12 (41,4%)	8 (38,1%)
Não	30 (57,7%)	17 (58,6%)	13 (61,9%)
Localização da dor			
Frontal	36 (73,5%)	25 (86,2%)	15 (71,4%)
Parietal	10 (20,4%)	6 (21,4%)	4 (19,0%)
Occipital	10 (20,4%)	5 (17,9%)	3 (14,3%)
Temporal	17 (34,7%)	6 (21,4%)	6 (28,6%)
Vertex	2 (4,1%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)
Nucal	9 (18,4%)	7 (25,0%)	8 (38,1%)
Ocular	12 (24,5%)	6 (21,4%)	3 (15,5%)
Supraocular	3 (6,2%)	5 (17,9%)	3 (15,5%)
Duração da dor			
< 1 hora	1 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1-4 horas	7 (14,3%)	2 (7,1%)	1 (4,8%)
4-72 horas	40 (81,6%)	25 (89,3%)	19 (90,5%)
>72 horas	1 (2,0%)	1 (3,6%)	1 (4,8%)
Lateralidade da dor			
Unilateral	19 (38,8%)	10 (34,5%)	10 (47,6%)
Bilateral	30 (61,2%)	18 (62,1%)	11 (52,4%)
Tipo de dor			
Em peso	1 (2,0%)	2 (6,9%)	2 (10,0%)
Em aperto	2 (4,1%)	3 (10,3%)	1 (5,0%)
Explosiva	-	-	-
Em pressão	4 (8,2%)	1 (3,4%)	1 (5,0%)
Pulsátil	36 (73,5%)	22 (75,9%)	15 (75,0%)
Em pontada	6 (12,2%)	1 (3,4%)	1 (5,0%)
Cefaleia tensional/All in the group (N/%)	21/155 (13,5%)	19/84 (22,6%)	19/101 (18,8%)
Cefaleia tensional /Total da cefaleia (N/%)	21/75 (28,0%)^a	19/47 (40,4%)	19/39 (48,7%)
Idade (Média/±EPM, em anos)*	45 ±4,0 ^a	51±3,0	48 ±4,0
Sexo			
Masculino	7 (33,3%)^a	7 (36,8%)	1 (5,3%)
Feminino	14 (66,7%)^a	12 (63,2%)	18 (94,7%)
Intensidade da dor			

Faixa (Média/Min. – Max.)	5 (2-10)	6 (1-10)	7 (3-10)
Escala de intensidade da dor			
Fraca	9 (42,9%)	6 (33,3%)	4 (21,1%)
Moderada	9 (42,9%)	8 (44,4%)	9 (47,4%)
Severa	3 (14,3%)	4 (22,2%)	6 (31,6%)
Incapacitante	-	-	-
Localização da dor			
Frontal	12 (57,1%)	14 (73,7%)	13 (68,4%)
Parietal	6 (30,0%)	5 (26,3%)	2 (10,5%)
Occipital	5 (23,8%)	6 (31,6%)	2 (10,5%)
Temporal	5 (23,8%)	5 (26,3%)	5 (26,3%)
Vertex	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nucal	1 (4,8%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)
Ocular	2 (9,5%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)
Supraocular	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
Duração da dor			
< 1 hora	5 (26,3%)	1 (5,6%)	6 (33,3%)
1-4 horas	9 (47,4%)	8 (44,4%)	5 (27,8%)
4-72 horas	5 (26,3%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)
>72 horas	0 (0,0%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)
Lateralidade da dor			
Unilateral	6 (28,6%)	2 (10,5%)	4 (21,1%)
Bilateral	15 (71,4%)	16 (84,2%)	14 (73,7%)
Tipo de dor			
Em peso	5 (23,8%)	4 (22,2%)	3 (15,8%)
Em aperto	6 (28,6%)	8 (44,4%)	5 (26,3%)
Explosiva	-	-	-
Em pressão	2 (9,5%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)
Pulsátil	5 (23,8%)	3 (16,7%)	5 (26,3%)
Em pontada	3 (14,3%)	2 (11,1%)	6 (31,6%)

Legenda: DII.: Doença Inflamatória Intestinal; EPM.: Erro padrão da média; ^a DII versus Acompanhantes. ^b DII versus GD. *Variáveis analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Os pacientes com DII foram estratificados pela execução (N=26) ou não de procedimentos cirúrgicos (N=129) (Tabela 12). Foi realizada análise de associação entre a realização de procedimentos cirúrgicos e a presença de quadros de cefaleia e enxaqueca nos pacientes com DII, porém, sem significância estatística ($p > 0,05$).

Tabela 12: Estratificação dos pacientes com DII pela execução ou não de procedimento cirúrgico de acordo com a presença de cefaleia, enxaqueca e neuropatias.

Variáveis	DII		p-valor*
	Sim	Não	
Cefaleia			
Sim	10 (40,0%)	11 (55,9%)	0,189
Não	15 (60,0%)	56 (44,1%)	
Enxaqueca			
Sim	9 (36,0%)	44 (35,8%)	0,576
Não	16 (64,0%)	79 (64,2%)	
Neuropatia Periférica			
Sim	9 (50,0%)	32 (42,7%)	0,605
Não	9 (50,0%)	43 (57,3%)	
Neuropatia de Fibras Finas			
Sim	9 (50,0%)	37 (49,3%)	0,583
Não	9 (50,0%)	38 (50,7%)	
Neuropatia de Fibras Grossas			
Sim	4 (22,2%)	16 (21,3%)	0,578
Não	14 (77,8%)	59 (78,7%)	

Legenda: DII.: Doença Inflamatória Intestinal; *Variáveis analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

4.2 Avaliação das variáveis demográficas e clínicas dos pacientes dos grupos DC, GD e Acompanhantes

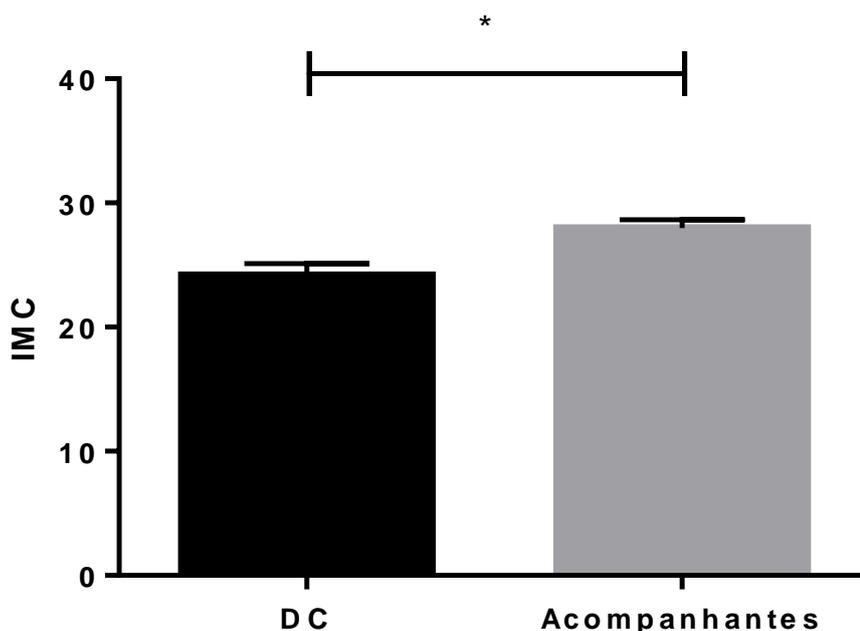
Nas tabelas 13 e 14 foram demonstradas as análises descritivas e de associações entre os pacientes diagnosticados com DC e os grupos GD e Acompanhantes. Na tabela 13, foi descrito que os pacientes com DC (N=75) foram predominantemente do sexo masculino (54,7%), sem vínculo tabagista (72,1%) ou etilista (85,2%), com IMC normal, na faixa média de $24,1 \pm 0,94$, com medida isolada da pressão arterial normal (77,5%) e sem histórico prévio de hipertensão (86,7%) (Tabela 13). Verificaram-se diferenças estatisticamente significantes entre as variáveis de gênero, IMC, medida isolada da pressão arterial e o prévio de hipertensão (Tabela 13).

A variável sexo apresentou diferenças na comparação do grupo DC com os grupos GD ($\chi^2=8,212/p=0,006$) e Acompanhantes ($\chi^2=7,026/p=0,009$) (Tabela 13). Tanto para o grupo GD ($p=0,005$; OR=2,546; 95%IC=1,335-4,853), quanto Acompanhantes ($p=0,009$; OR=2,274; 95%IC=1,233-4,194), houve um aumento de chance significativo do paciente com DC ser do sexo masculino (Tabela 13).

Identificamos uma associação significativa entre a variável de medida isolada da pressão arterial DC x GD ($\chi^2=3,573/p=0,04$). Outro destaque foi a interação da variável de histórico prévio

de hipertensão na associação DC e GD ($x^2=9,611/p=0,003$). Foi identificada uma probabilidade 3,4 maior de o paciente com DC não ter esta condição ($p=0,003$; $OR=3,427$; $95\%IC=1,535-7,654$) (Tabela 13). Pacientes com DC apresentaram um menor IMC quando comparados com o grupo Acompanhantes ($p=0,002$) (Tabela 13; Figura 6).

Figura 6: Comparação do IMC entre indivíduos com DC versus Acompanhantes.



*Teste de Mann-Whitney. Dados apresentados em valores absolutos \pm EPM. Valor de significância estatística observado quando $p<0,05$.

Quanto à presença de cefaleias ($N=39$), identificamos que os pacientes com DC foram caracterizados com um total de 37 casos (49,3%) com cefaleia primária, 40,0% (30/75) dos casos com enxaqueca, 6 casos (8,0%) com cefaleia tensional e 3 casos (4,0%) com cefaleias crônicas (Tabela 13). Houve um predomínio de casos de DC com Grau I para a escala MIDAS (93,3%) e com uma média de 21,1 dias de eventos de cefaleia em um período de 3 meses. Foram verificadas importantes associações entre as variáveis de presença de enxaqueca ($x^2=8,197/p=0,007$) e cefaleia tensional ($x^2=6,382/p=0,01$) no grupo DC frente aos grupos Acompanhantes e GD, respectivamente (Tabela 13). Os pacientes com DC apresentaram uma probabilidade 2,62 vezes maior de terem enxaqueca ($p=0,005$; $OR=2,625$; $95\%IC=1,343-5,129$) (Tabela 13).

Tabela 13: Características demográficas e clínicas dos pacientes com DC associados aos pacientes do grupo GD e Acompanhantes.

Variáveis	DC	GD	Acompanhantes
N	75 (48,39%)	84 (45,41%)	101 (54,59%)
Idade (Média/±EPM, em anos)**	41±2,0^{a, b}	51±1,0	46 ±2,0
Sexo			
Masculino	41 (54,7%)^{a, b}	27 (32,1%)	35 (34,7%)
Feminino	34 (45,3%)^{a, b}	57 (67,9%)	66 (65,3%)
Tabagismo			
Sim	17 (27,9%)	3 (16,7%)	5 (14,7%)
Não	44 (72,1%)	15 (83,3%)	29 (85,3%)
Etilismo			
Sim	9 (14,8%)	5 (27,8%)	7 (20,6%)
Não	52 (85,2%)	13 (72,2%)	27 (79,4%)
Índice de Massa Corpórea**	24,1 (±0,94)^a	26,2 (±0,84)	28,0 (±0,66)
Pressão Arterial			
Normal	55 (77,5%)^b	52 (63,4%)	73 (73,7%)
Alterada	16 (22,5%)^b	30 (36,6%)	26 (26,3%)
Histórico Prévio de Hipertensão Arterial			
Sim	10 (13,3%)^b	29 (34,5%)	21 (20,8%)
Não	65 (86,7%)^b	55 (65,5%)	80 (79,2%)
Cefaleia (todos os tipos)	39 (52,0%)	50 (59,5%)	41 (40,6%)
Primárias (enxaqueca e/ou tensional e/ou do tipo em salva)	37 (49,3%)	48 (57,1%)	39 (38,6%)
Enxaqueca	30 (40,0%)^a	29 (34,5%)	21 (20,8%)
Tensional	6 (8,0%)^b	19 (22,6%)	19 (18,8%)
Subtipos Crônicos (tensional ou enxaqueca crônica)	3 (4,0%)	9 (10,7%)	6 (5,9%)
Escala MIDAS*			
Grau I (0-5)	70 (93,3%)	72 (85,7%)	91 (90,9%)
Grau II (6-10)	1 (1,3%)	4 (4,8%)	3 (3,0%)
Grau III (11-20)	2 (2,7%)	3 (3,6%)	4 (4,0%)
Grau IV (≥21)	2 (2,7%)	5 (6,0%)	2 (2,0%)
Dias com eventos de cefaleia em 3 meses**	21,17 (±5,66)	27,8 (±5,33)	19,65 (±4,31)

Legenda: DC.: Doença de Crohn; EPM.: Erro padrão da média; *Escala MIDAS baseada no estudo de Stewart et al. (2000). ^a DC versus Acompanhantes. ^b DC versus GD. ** Variáveis analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Na estratificação dos casos de DC frente à presença de enxaqueca e cefaleia tensional, verificamos que os 30 casos de DC com enxaqueca apresentaram média de idade de 43 anos, predominantemente do sexo feminino (60,0%), com intensidade de dor de média 8, inserida na escala Severa de intensidade da dor (50,0%), sem presença de aura (55,2%), com dor frontal (81,5%), de duração de 4-72 horas (74,1%), do tipo bilateral e pulsátil (66,7%) (Tabela 14). Houve diferenças entre o gênero dos pacientes com DC tanto nas associações com Acompanhantes ($\chi^2=8,076/p=0,007$), quanto com GD ($\chi^2=5,124/p=0,03$) (Tabela 14). Com os

Acompanhantes, verificou-se que os pacientes com DC têm uma probabilidade 13,3 maior de serem do sexo masculino ($p=0,01$; $OR=13,333$; $95\%IC=1,573-112,994$). Achado semelhante foi encontrado também para a associação com os pacientes do grupo GD ($p=0,02$; $OR=4,167$; $95\%IC=1,154-15,040$).

Entre os casos com cefaleia tensional com DC ($N=6$), observou-se que este tipo de comorbidade foi associada a uma intensidade de dor fraca (7,7%), com duração menor que 4 horas (50,0%). Não foram identificadas diferenças dessa variável entre o grupo DC e o grupo controle ($p\geq 0,05$) (Tabela 14).

Tabela 14: Caracterização das enxaquecas e cefaleias tensionais nos pacientes com DC e nos pacientes do grupo GD e Acompanhantes.

Variáveis	DC	GD	Acompanhantes
Enxaqueca/Total no grupo (N/%)	30/75 (40,0%)^a	29/84 (34,5%)	21/101 (20,8%)
Enxaqueca/Total da cefaleia (N/%)	30/37 (81,1%)^a	29/47 (61,7%)	21/39 (53,8%)
Idade (Média/±EPM, em anos)*	43±3,0	49±2,0	43±3,0
Sexo			
Masculino	12 (40,0%)^{a, b}	4 (13,8%)	1 (4,8%)
Feminino	18 (60,0%)^{a, b}	25 (86,2%)	20 (95,2%)
Intensidade da dor			
Faixa (Média/Min. – Max.)	8 (3-10)	8 (5-10)	8 (3-10)
Escala de intensidade da dor			
Fraca	2 (7,7%)	2 (6,9%)	1 (4,8%)
Moderada	8 (30,8%)	7 (24,1%)	9 (42,9%)
Severa	13 (50,0%)	19 (65,5%)	10 (47,6%)
Incapacitante	3 (11,5%)	1 (3,4%)	1 (4,8%)
Presença de Aura			
Sim	13 (44,8%)	12 (41,4%)	8 (38,1%)
Não	16 (55,2%)	17 (58,6%)	13 (61,9%)
Localização da dor			
Frontal	22 (81,5%)	25 (86,2%)	15 (71,4%)
Parietal	7 (25,9%)	6 (21,4%)	4 (19,0%)
Occipital	4 (14,8%)	5 (17,9%)	3 (14,3%)
Temporal	8 (29,6%)	6 (21,4%)	6 (28,6%)
Vertex	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)
Nucal	5 (18,5%)	7 (25,0%)	8 (38,1%)
Ocular	5 (18,5%)	6 (21,4%)	3 (15,5%)
Supraocular	2 (7,4%)	5 (17,9%)	3 (15,5%)
Duração da dor			
< 1 hora	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1-4 horas	6 (22,2%)	2 (7,1%)	1 (4,8%)
4-72 horas	20 (74,1%)	25 (89,3%)	19 (90,5%)
>72 horas	1 (3,7%)	1 (3,6%)	1 (4,8%)
Lateralidade da dor			
Unilateral	9 (33,3%)	10 (34,5%)	10 (47,6%)
Bilateral	18 (66,7%)	18 (62,1%)	11 (52,4%)
Tipo de dor			

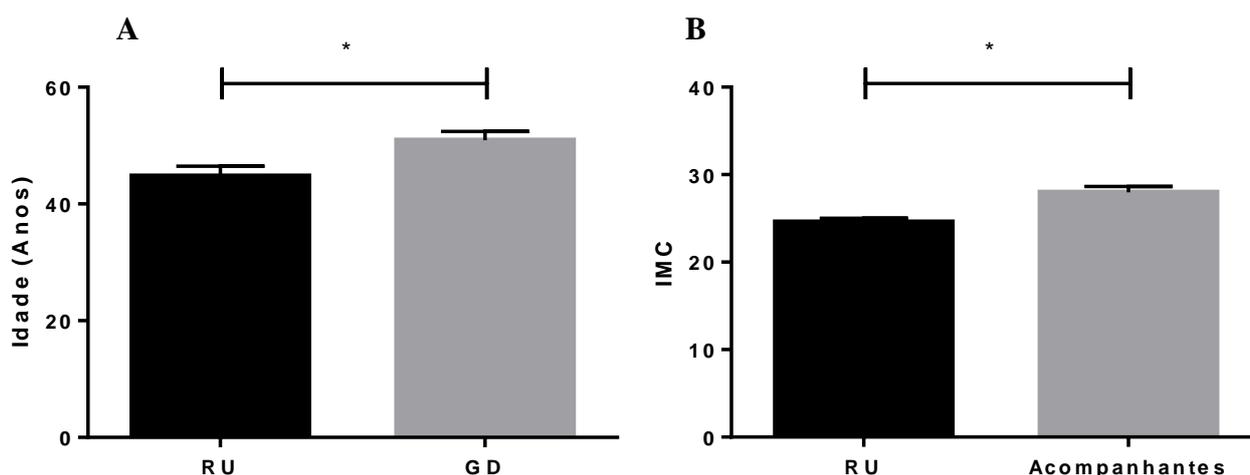
Em peso	1 (3,7%)	2 (6,9%)	2 (10,0%)
Em aperto	1 (3,7%)	3 (10,3%)	1 (5,0%)
Explosiva	-	-	-
Em pressão	3 (11,1%)	1 (3,4%)	1 (5,0%)
Pulsátil	18 (66,7%)	22 (75,9%)	15 (75,0%)
Em pontada	4 (14,8%)	1 (3,4%)	1 (5,0%)
Cefaleia tensional/All in the group (N/%)	6/75 (8,0%)^b	19/84 (22,6%)	19/101 (18,8%)
Cefaleia tensional /Total da cefaleia (N/%)	6/37 (16,2%)^{a, b}	19/47 (40,4%)	19/39 (48,7%)
Idade (Média/±EPM, em anos)*	46 ±8,0	51±3,0	48 ±4,0
Sexo			
Masculino	2 (33,3%)	7 (36,8%)	1 (5,3%)
Feminino	4 (66,7%)	12 (63,2%)	18 (94,7%)
Intensidade da dor			
Faixa (Média/Min. – Max.)	5 (2-10)	6 (1-10)	7 (3-10)
Escala de intensidade da dor			
Fraca	3 (50,0%)	6 (33,3%)	4 (21,1%)
Moderada	2 (33,3%)	8 (44,4%)	9 (47,4%)
Severa	1 (16,7%)	4 (22,2%)	6 (31,6%)
Incapacitante	-	-	-
Localização da dor			
Frontal	4 (66,7%)	14 (73,7%)	13 (68,4%)
Parietal	3 (50,0%)	5 (26,3%)	2 (10,5%)
Occipital	3 (50,0%)	6 (31,6%)	2 (10,5%)
Temporal	2 (33,3%)	5 (26,3%)	5 (26,3%)
Vertex	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nucal	0 (0,0%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)
Ocular	1 (16,7%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)
Supraocular	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
Duração da dor			
< 1 hora	3 (50,0%)	1 (5,6%)	6 (33,3%)
1-4 horas	3 (50,0%)	8 (44,4%)	5 (27,8%)
4-72 horas	0 (0,0%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)
>72 horas	0 (0,0%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)
Lateralidade da dor			
Unilateral	2 (33,3%)	2 (10,5%)	4 (21,1%)
Bilateral	4 (66,7%)	16 (84,2%)	14 (73,7%)
Tipo de dor			
Em peso	2 (33,3%)	4 (22,2%)	3 (15,8%)
Em aperto	1 (16,7%)	8 (44,4%)	5 (26,3%)
Explosiva	-	-	-
Em pressão	1 (16,7%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)
Pulsátil	2 (33,3%)	3 (16,7%)	5 (26,3%)
Em pontada	0 (0,0%)	2 (11,1%)	6 (31,6%)

Legenda: DC.: Doença de Crohn; EPM.: Erro padrão da média; ^a DC versus Acompanhantes. ^b DC versus GD.
 *Variáveis analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

4.3 Avaliação das variáveis demográficas e clínicas dos pacientes dos grupos RU, GD e Acompanhantes

Os resultados das análises para os pacientes com RU (N=80) estão descritos nas tabelas 15 e 16. Estes pacientes apresentaram média de idade de $45 \pm 2,0$ anos, do sexo feminino (61,2%), sem vícios tabagistas (76,6%) e etilistas (84,4%), com média normal de IMC ($24,5 \pm 0,46$), com medida isolada da pressão arterial normal e sem histórico prévio de hipertensão (87,5%) (Tabela 15). Destas variáveis, verificou-se que os pacientes com RU ($45 \pm 2,0$) apresentaram uma menor média de idade quando comparados aos pacientes com GD ($51 \pm 1,0$) ($p=0,005$) (Figura 7A/Tabela 15). Pacientes com RU tiveram uma menor média de IMC ($24,5 \pm 0,46$) em comparação aos Acompanhantes ($28,0 \pm 0,66$) ($p < 0,001$) (Figura 7B/Tabela 15).

Figura 7: Comparação da idade (A) e IMC (B) na associação RU versus grupos GD e Acompanhantes, respectivamente.



*Teste de Mann-Whitney. Dados apresentados em valores absolutos \pm EPM. Valor de significância estatística observado quando $p < 0,05$.

Ainda na tabela 15, foram descritos os perfis de cefaleias dos pacientes com RU frente aos pacientes com GD e Acompanhantes. Verificamos que 52,5% (42/80) dos pacientes com RU apresentaram quadros de cefaleia, 47,5% (38/80) tiveram diagnóstico de cefaleia primária, sendo que 28,7% (23/80) e 18,7% (15/80) tiveram quadros de enxaqueca e cefaleia tensional, respectivamente (Tabela 15). Do total de casos, somente 5,0% (8/80) foram diagnosticados com cefaleias crônicas (Tabela 15). Além disto, 92,5% dos pacientes com RU apresentaram Grau I na escala MIDAS e tiveram uma média de $16 \pm 4,07$ dias de eventos com cefaleia nos últimos 3 meses (Tabela 15). Não foram identificadas diferenças entre estas variáveis na comparação entre o grupo RU e os indivíduos dos grupos GD e Acompanhantes ($p \geq 0,05$) (Tabela 15).

Tabela 15: Características demográficas e clínicas dos pacientes com RU associados aos pacientes do grupo GD e Acompanhantes.

Variáveis	RU	GD	Acompanhantes
N	80 (51,61%)	84 (45,41%)	101 (54,59%)
Idade (Média/±EPM, em anos)**	45±2,0^b	51±1,0	46 ±2,0
Sexo			
Masculino	31 (38,8%)	27 (32,1%)	35 (34,7%)
Feminino	49 (61,2%)	57 (67,9%)	66 (65,3%)
Tabagismo			
Sim	15 (23,4%)	3 (16,7%)	5 (14,7%)
Não	49 (76,6%)	15 (83,3%)	29 (85,3%)
Etilismo			
Sim	10 (15,6%)	5 (27,8%)	7 (20,6%)
Não	54 (84,4%)	13 (72,2%)	27 (79,4%)
Índice de Massa Corpórea**	24,5 (±0,46)^a	26,2 (±0,84)	28,0 (±0,66)
Pressão Arterial			
Normal	59 (78,7%)^b	52 (63,4%)	73 (73,7%)
Alterada	16 (21,3%)^b	30 (36,6%)	26 (26,3%)
Histórico Prévio de Hipertensão Arterial			
Sim	10 (12,5%)^b	29 (34,5%)	21 (20,8%)
Não	70 (87,5%)^b	55 (65,5%)	80 (79,2%)
Cefaleia (todos os tipos)	42 (52,5%)	50 (59,5%)	41 (40,6%)
Primárias (enxaqueca e/ou tensional e/ou do tipo em salva)	38 (47,5%)	48 (57,1%)	39 (38,6%)
Enxaqueca	23 (28,7%)	29 (34,5%)	21 (20,8%)
Tensional	15 (18,7%)	19 (22,6%)	19 (18,8%)
Subtipos Crônicos (tensional ou enxaqueca crônica)	4 (5,0%)	9 (10,7%)	6 (5,9%)
Escala MIDAS*			
Grau I (0-5)	74 (92,5%)	72 (85,7%)	91 (90,9%)
Grau II (6-10)	3 (3,8%)	4 (4,8%)	3 (3,0%)
Grau III (11-20)	1 (1,3%)	3 (3,6%)	4 (4,0%)
Grau IV (≥21)	1 (1,3%)	5 (6,0%)	2 (2,0%)
Dias com eventos de cefaleia em 3 meses**	16,00 (±4,07)	27,8 (±5,33)	19,65 (±4,31)

Legenda: RU.: Retocolite Ulcerativa; EPM.: Erro padrão da média; *Escala MIDAS baseada no estudo de Stewart et al. (2000). ^a RU versus Acompanhantes. ^b RU versus GD. ** Variáveis analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Na tabela 16, foi descrito que os pacientes com RU diagnosticados com cefaleia (N=23) tiveram uma idade média de $41 \pm 3,0$ anos, predominantemente do sexo feminino (82,6%), apresentando uma faixa de dor de média 8, do tipo severa (54,4%), sem presença de aura (60,9%), com 63,6% dos casos descrevendo dores frontais, com duração entre 4-72 horas (90,9%), sem diferenças discrepantes de lateralidade e do tipo pulsátil (81,8%) (Tabela 16). Frente a esses

dados, não foram identificadas diferenças entre essas variáveis na comparação entre o grupo RU e os indivíduos do grupo controle ($p \geq 0,05$) (Tabela 16).

Em relação aos pacientes com cefaleia tensional no grupo RU (N=15), destaca-se que eles demonstraram menor intensidade de dor do que os pacientes com eventos de enxaqueca, pois aqueles relataram uma menor média de intensidade de dor (5/2-8), do tipo fraca ou moderada, com duração de 1-4 horas (46,2%), predominando a dor do tipo em aperto (33,3%) (Tabela 16). Também em relação a esses dados, não foram identificadas associações significativas entre o grupo RU e os indivíduos do grupo Controle ($p \geq 0,05$) (Tabela 16).

Tabela 16: Caracterização das enxaquecas e cefaleias tensionais nos pacientes com RU e nos pacientes do grupo GD e Acompanhantes.

Variáveis	RU	GD	Acompanhantes
Enxaqueca/Total no grupo (N/%)	23/80 (28,7%)	29/84 (34,5%)	21/101 (20,8%)
Enxaqueca/Total da cefaleia (N/%)	23/38 (60,5%)	29/47 (61,7%)	21/39 (53,8%)
Idade (Média/±EPM, em anos)*	41±3,0	49±2,0	43±3,0
Sexo			
Masculino	4 (17,4%)	4 (13,8%)	1 (4,8%)
Feminino	19 (82,6%)	25 (86,2%)	20 (95,2%)
Intensidade da dor			
Faixa (Média/Min. – Max.)	8 (5-10)	8 (5-10)	8 (3-10)
Escala de intensidade da dor			
Fraca	1 (4,5%)	2 (6,9%)	1 (4,8%)
Moderada	5 (22,7%)	7 (24,1%)	9 (42,9%)
Severa	12 (54,4%)	19 (65,5%)	10 (47,6%)
Incapacitante	4 (18,2%)	1 (3,4%)	1 (4,8%)
Presença de Aura			
Sim	9 (39,1%)	12 (41,4%)	8 (38,1%)
Não	14 (60,9%)	17 (58,6%)	13 (61,9%)
Localização da dor			
Frontal	14 (63,6%)	25 (86,2%)	15 (71,4%)
Parietal	3 (13,6%)	6 (21,4%)	4 (19,0%)
Occipital	6 (27,3%)	5 (17,9%)	3 (14,3%)
Temporal	9 (40,9%)	6 (21,4%)	6 (28,6%)
Vertex	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)
Nucal	4 (18,2%)	7 (25,0%)	8 (38,1%)
Ocular	7 (31,8%)	6 (21,4%)	3 (15,5%)
Supraocular	1 (4,8%)	5 (17,9%)	3 (15,5%)
Duração da dor			
< 1 hora	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1-4 horas	1 (4,5%)	2 (7,1%)	1 (4,8%)
4-72 horas	20 (90,9%)	25 (89,3%)	19 (90,5%)
>72 horas	0 (0,0%)	1 (3,6%)	1 (4,8%)
Lateralidade da dor			
Unilateral	10 (45,5%)	10 (34,5%)	10 (47,6%)
Bilateral	12 (54,5%)	18 (62,1%)	11 (52,4%)
Tipo de dor			

Em peso	0 (0,0%)	2 (6,9%)	2 (10,0%)
Em aperto	1 (4,5%)	3 (10,3%)	1 (5,0%)
Explosiva	-	-	-
Em pressão	1 (4,5%)	1 (3,4%)	1 (5,0%)
Pulsátil	18 (81,8%)	22 (75,9%)	15 (75,0%)
Em pontada	2 (9,1%)	1 (3,4%)	1 (5,0%)
Cefaleia tensional/All in the group (N/%)	15/80 (18,7%)	19/84 (22,6%)	19/101 (18,8%)
Cefaleia tensional /Total da cefaleia (N/%)	15/38 (39,5%)	19/47 (40,4%)	19/39 (48,7%)
Idade (Média/±EPM, em anos)*	44 ±4,0	51±3,0	48 ±4,0
Sexo			
Masculino	5 (33,3%)	7 (36,8%)	1 (5,3%)
Feminino	10 (66,7%)	12 (63,2%)	18 (94,7%)
Intensidade da dor			
Faixa (Média/Min. – Max.)	5 (2-8)	6 (1-10)	7 (3-10)
Escala de intensidade da dor			
Fraca	6 (40,0%)	6 (33,3%)	4 (21,1%)
Moderada	7 (46,7%)	8 (44,4%)	9 (47,4%)
Severa	2 (13,3%)	4 (22,2%)	6 (31,6%)
Incapacitante	-	-	-
Localização da dor			
Frontal	8 (53,3%)	14 (73,7%)	13 (68,4%)
Parietal	3 (21,4%)	5 (26,3%)	2 (10,5%)
Occipital	2 (13,3%)	6 (31,6%)	2 (10,5%)
Temporal	3 (20,0%)	5 (26,3%)	5 (26,3%)
Vertex	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nucal	1 (6,7%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)
Ocular	1 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)
Supraocular	0 (0,0%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
Duração da dor			
< 1 hora	2 (15,4%)	1 (5,6%)	6 (33,3%)
1-4 horas	6 (46,2%)	8 (44,4%)	5 (27,8%)
4-72 horas	5 (38,5%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)
>72 horas	0 (0,0%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)
Lateralidade da dor			
Unilateral	4 (26,7%)	2 (10,5%)	4 (21,1%)
Bilateral	11 (73,3%)	16 (84,2%)	14 (73,7%)
Tipo de dor			
Em peso	3 (20,0%)	4 (22,2%)	3 (15,8%)
Em aperto	5 (33,3%)	8 (44,4%)	5 (26,3%)
Explosiva	-	-	-
Em pressão	1 (6,7%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)
Pulsátil	3 (20,0%)	3 (16,7%)	5 (26,3%)
Em pontada	3 (20,0%)	2 (11,1%)	6 (31,6%)

Legenda: RU.: Retocolite Ulcerativa; EPM.: Erro padrão da média; ^a RU versus Acompanhantes. ^b RU versus GD.
 *Variáveis analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

4.4 Avaliação das variáveis demográficas e clínicas dos pacientes do grupo GD e Acompanhantes

As tabelas 17 e 18 descrevem e associam dados demográficos e clínicos especificamente para os pacientes do grupo GD e os indivíduos que abrangem o grupo Acompanhantes.

Inicialmente, os pacientes com GD (N=84) foram descritos como do sexo feminino (67,9%), com média de idade de $51 \pm 1,0$ anos, sem vícios tabagistas (83,3%) e etilistas (72,2%), com média de IMC de 26,2 (faixa referente a pacientes que estão acima do peso), com medida isolada da pressão arterial normal (63,4%) e sem histórico de hipertensão sistêmica (65,5%). Semelhantemente, os pacientes do grupo Acompanhantes foram caracterizados predominantemente como do sexo feminino (65,3%), sem estilo tabagista (85,3%) nem etilista (79,4%), com medida isolada de pressão arterial normal (73,7%) e, também, sem histórico de hipertensão arterial sistêmica (79,2%) (Tabela 17). Entre estes dados, verificou-se que os pacientes com GD eram mais velhos que os indivíduos do grupo Acompanhantes ($p=0,008$) (Tabela 17). Além disso, houve uma associação importante entre os grupos para a variável de histórico prévio de hipertensão arterial ($\chi^2=4,384/p=0,046$) (Tabela 17). Pacientes com GD apresentaram uma maior probabilidade de ter um histórico prévio de hipertensão arterial ($p=0,038$; OR=2,009; 95%IC=1,040-3,879).

Em um segundo bloco de dados da tabela 17, verificou-se que 59,5% (50/84) dos pacientes com GD tiveram quadros de cefaleias, sendo que 57,1% (48/84) tiveram cefaleia primária e 34,5% e 2,6% tiveram eventos de enxaqueca e cefaleia tensional, respectivamente (Tabela 17). No grupo Acompanhantes, observou-se que 40,6% (41/101) relataram cefaleia, sendo que 38,6% (39/101) foram do tipo primária, e 20,8% e 18,8% foram diagnosticados com eventos de enxaqueca e cefaleia tensional, respectivamente (Tabela 17). Destas variáveis, relatamos associações significantes entre estes dois grupos para os dados de cefaleia ($\chi^2=7,520/p=0,007$), cefaleias primárias ($\chi^2=6,199/p=0,01$) e eventos de enxaqueca ($\chi^2=4,667/p=0,04$) (Tabela 17). Foi observado que a presença de Qualquer Tipo de Cefaleia ($p=0,006$; OR=2,287; 95%IC=1,261-4,148), Cefaleias Primárias ($p=0,01$; OR=2,118; 95%IC=1,169-3,836) e Enxaqueca ($p=0,03$; OR=2,058; 95%IC=1,063-3,985) apresentam um aumento de chance significativo de acometer pacientes com GD.

Por fim, verificou-se que tanto os pacientes do grupo GD quanto os indivíduos do grupo Acompanhantes apresentaram Grau I para a escala MIDAS e tiveram, respectivamente, uma média de $27,8 \pm 5,33$ e $19,65 \pm 4,31$ de dias com eventos de cefaleia em 3 meses (Tabela 17).

Tabela 17: Características demográficas e clínicas dos pacientes do grupo GD e Acompanhantes.

Variáveis	GD	Acompanhantes
N	84 (45,41%)	101 (54,59%)
Idade (Média/±EPM, em anos)**	51±1,0^a	46 ±2,0
Sexo		
Masculino	27 (32,1%)	35 (34,7%)
Feminino	57 (67,9%)	66 (65,3%)
Tabagismo		
Sim	3 (16,7%)	5 (14,7%)
Não	15 (83,3%)	29 (85,3%)
Etilismo		
Sim	5 (27,8%)	7 (20,6%)
Não	13 (72,2%)	27 (79,4%)
Índice de Massa Corpórea**	26,2 (±0,84)	28,0 (±0,66)
Pressão Arterial		
Normal	52 (63,4%)	73 (73,7%)
Alterada	30 (36,6%)	26 (26,3%)
Histórico Prévio de Hipertensão Arterial		
Sim	29 (34,5%)^a	21 (20,8%)
Não	55 (65,5%)^a	80 (79,2%)
Cefaleia (todos os tipos)	50 (59,5%)^a	41 (40,6%)
Primárias (enxaqueca e/ou tensional e/ou do tipo em salva)	48 (57,1%)^a	39 (38,6%)
Enxaqueca	29 (34,5%)^a	21 (20,8%)
Tensional	19 (22,6%)	19 (18,8%)
Subtipos Crônicos (tensional ou enxaqueca crônica)	9 (10,7%)	6 (5,9%)
Escala MIDAS*		
Grau I (0-5)	72 (85,7%)	91 (90,9%)
Grau II (6-10)	4 (4,8%)	3 (3,0%)
Grau III (11-20)	3 (3,6%)	4 (4,0%)
Grau IV (≥21)	5 (6,0%)	2 (2,0%)
Dias com eventos de cefaleia em 3 meses**	27,8 (±5,33)	19,65 (±4,31)

Legenda: RU.: Retocolite Ulcerativa; EPM.: Erro padrão da média; *Escala MIDAS baseada no estudo de Stewart et al. (2000). ^a GD versus Acompanhantes. ** Variáveis analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Na tabela 18, observam-se as estratificações dos grupos GD e Acompanhantes frente aos casos classificados pela presença de Enxaqueca e Cefaleia Tensional (Tabela 18). Para a presença de Enxaqueca, ambos os grupos GD (N=29) e Acompanhantes (N=21), respectivamente, apresentaram um predomínio de indivíduos do sexo feminino (86,2% e 95,2%), com dor do tipo severa (65,5% e 47,6%), com localização frontal (86,2% e 71,4%), com duração de 4 a 72 horas (89,3% e 90,5%), com bilateralidade (62,1% e 52,4%) e do tipo pulsátil (75,9% e 75,0%) (Tabela

18). Não foram identificadas associações significantes entre estas variáveis e os grupos analisados ($p \geq 0,05$) (Tabela 18).

Por fim, para os casos com cefaleia tensional, ambos os grupos GD (N=19) e Acompanhantes (N=19) demonstraram quadros de dores mais leves (33,3% e 21,1%) e moderadas (44,4% e 47,4%) e do tipo Em Aperto (44,4%) para o grupo GD, e do tipo Em Pontada (31,6%) para o grupo Acompanhantes (Tabela 18). Novamente, não foram obtidas associações significantes destas variáveis para os grupos avaliados ($p \geq 0,05$) (Tabela 18).

Tabela 18: Caracterização das enxaquecas e cefaleias tensionais nos pacientes do grupo Gastrite/Dispepsia (GD) e Acompanhantes.

Variáveis	GD	Acompanhantes
Enxaqueca/Total no grupo (N/%)	29/84 (34,5%)^a	21/101 (20,8%)
Enxaqueca/Total da cefaleia (N/%)	29/47 (61,7%)	21/39 (53,8%)
Idade (Média/±EPM, em anos)*	49±2,0	43±3,0
Sexo		
Masculino	4 (13,8%)	1 (4,8%)
Feminino	25 (86,2%)	20 (95,2%)
Intensidade da dor		
Faixa (Média/Min. – Max.)	8 (5-10)	8 (3-10)
Escala de intensidade da dor		
Fracá	2 (6,9%)	1 (4,8%)
Moderada	7 (24,1%)	9 (42,9%)
Severa	19 (65,5%)	10 (47,6%)
Incapacitante	1 (3,4%)	1 (4,8%)
Presença de Aura		
Sim	12 (41,4%)	8 (38,1%)
Não	17 (58,6%)	13 (61,9%)
Localização da dor		
Frontal	25 (86,2%)	15 (71,4%)
Parietal	6 (21,4%)	4 (19,0%)
Occipital	5 (17,9%)	3 (14,3%)
Temporal	6 (21,4%)	6 (28,6%)
Vertex	0 (0,0%)	1 (4,8%)
Nucal	7 (25,0%)	8 (38,1%)
Ocular	6 (21,4%)	3 (15,5%)
Supraocular	5 (17,9%)	3 (15,5%)
Duração da dor		
< 1 hora	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1-4 horas	2 (7,1%)	1 (4,8%)
4-72 horas	25 (89,3%)	19 (90,5%)
>72 horas	1 (3,6%)	1 (4,8%)
Lateralidade da dor		
Unilateral	10 (34,5%)	10 (47,6%)
Bilateral	18 (62,1%)	11 (52,4%)
Tipo de dor		
Em peso	2 (6,9%)	2 (10,0%)

Em aperto	3 (10,3%)	1 (5,0%)
Explosiva	-	-
Em pressão	1 (3,4%)	1 (5,0%)
Pulsátil	22 (75,9%)	15 (75,0%)
Em pontada	1 (3,4%)	1 (5,0%)
Cefaleia tensional/All in the group (N/%)	19/84 (22,6%)	19/101 (18,8%)
Cefaleia tensional /Total da cefaleia (N/%)	19/47 (40,4%)	19/39 (48,7%)
Idade (Média/±EPM, em anos)*	51±3,0	48 ±4,0
Sexo		
Masculino	7 (36,8%)^a	1 (5,3%)
Feminino	12 (63,2%)^a	18 (94,7%)
Intensidade da dor		
Faixa (Média/Min. – Max.)	6 (1-10)	7 (3-10)
Escala de intensidade da dor		
Fraca	6 (33,3%)	4 (21,1%)
Moderada	8 (44,4%)	9 (47,4%)
Severa	4 (22,2%)	6 (31,6%)
Incapacitante	-	-
Localização da dor		
Frontal	14 (73,7%)	13 (68,4%)
Parietal	5 (26,3%)	2 (10,5%)
Occipital	6 (31,6%)	2 (10,5%)
Temporal	5 (26,3%)	5 (26,3%)
Vertex	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nucal	4 (21,1%)	5 (26,3%)
Ocular	0 (0,0%)	2 (10,5%)
Supraocular	1 (5,3%)	1 (5,3%)
Duração da dor		
< 1 hora	1 (5,6%)	6 (33,3%)
1-4 horas	8 (44,4%)	5 (27,8%)
4-72 horas	7 (38,9%)	7 (38,9%)
>72 horas	2 (11,1%)	0 (0,0%)
Lateralidade da dor		
Unilateral	2 (10,5%)	4 (21,1%)
Bilateral	16 (84,2%)	14 (73,7%)
Tipo de dor		
Em peso	4 (22,2%)	3 (15,8%)
Em aperto	8 (44,4%)	5 (26,3%)
Explosiva	-	-
Em pressão	1 (5,6%)	0 (0,0%)
Pulsátil	3 (16,7%)	5 (26,3%)
Em pontada	2 (11,1%)	6 (31,6%)

Legenda: GD.: Gastrite/Dispepsia; EPM.: Erro padrão da média; ^a GD versus Acompanhantes. *Variáveis analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando p<0,05 ou p<0,001.

4.5 Análise da presença de cefaleia e neuropatias periféricas nos pacientes com DC e RU

A tabela 19 descreve as associações entre a presença de cefaleias e neuropatias periféricas exclusivamente para os pacientes dos grupos DC e RU. Destacam-se interações significativas quanto ao gênero ($x^2=3,943/p=0,03$), cefaleia tensional ($x^2=4,217/p=0,03$) e a presença de Neuropatia de Fibras Grossas ($x^2=7,624/p=0,01$) nos grupos avaliados (Tabela 19). No grupo RU há maior prevalência de cefaleia tensional que no grupo DC ($p=0,03$), enquanto neste último há maior prevalência de NP de fibras grossas que no grupo RU ($p=0,01$).

A tabela 20 mostra o estudo da interação entre cefaleia e seus subtipos, neuropatias e seus subtipos versus Doença Inflamatória Intestinal e seus subtipos principais (DC e RU). Conforme pode ser observado, não há concomitância entre neuropatia e cefaleia e, tampouco, entre os subtipos de neuropatia e cefaleia, indicando que a ocorrência de neuropatia e cefaleia acontece em grupos distintos de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

4.6. Análise Multivariada com desfecho para cefaleia, enxaqueca e cefaleia tensional

A regressão logística multivariada foi utilizada com a finalidade de eliminar o efeito das disparidades encontradas entre os diversos grupos estudados sobre os resultados da prevalência de cefaleia e seus subtipos (enxaqueca e cefaleia tensional). Nesta análise multivariada foram incluídos os preditores sexo, idade, história de hipertensão arterial e diagnóstico (DII, DC, RU e GD).

O modelo identificou uma interação significativa entre o desfecho (cefaleia) e o sexo ($p<0,001$), onde o sexo feminino apresentou uma chance 4,96 maior de apresentar cefaleia quando comparado ao sexo masculino. O diagnóstico também se mostrou significativamente associado com o desfecho, onde o grupo GD apresentou uma chance 2,71 vezes maior de apresentar cefaleia quando comparado com o grupo Acompanhantes ($p=0,003$); já para o grupo DII, a chance de apresentar cefaleia foi 2,17 vezes maior quando comparado ao grupo Acompanhantes ($p=0,007$) (Tabela 21).

Na tabela 22, verificamos que o modelo de regressão identificou uma interação significativa entre o desfecho (cefaleia) e o sexo ($p<0,001$), onde o sexo feminino apresentou uma chance 5,08 maior de apresentar cefaleia quando comparado ao sexo masculino. O diagnóstico também se mostrou significativamente associado com o desfecho, onde o grupo DC apresentou uma chance 2,5 vezes maior de apresentar cefaleia quando comparado com o grupo Acompanhantes ($p=0,008$); já para o grupo RU, o resultado não teve significância estatística ($p=0,055$) (Tabela 22).

Tabela 19: Caracterização das Cefaleias e Neuropatias Periféricas entre os pacientes dos grupos Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa.

Variáveis	DII	DC	RU	p-valor
N	155	75 (48,39%)	80 (51,61%)	-
Idade (N/±EPM anos)*	43±1,0	41±2,0	45±2,0	0,100
Gênero				
Masculino	72 (46,5%)	41 (54,7%)	31 (38,8%)	0,034
Feminino	83 (53,5%)	34 (45,3%)	49 (61,2%)	
Cefaleia (todos os tipos)	81 (52,3%)	39 (52,0%)	42 (52,5%)	0,508
Primárias (enxaqueca e/ou tensional e/ou do tipo em salva)	75 (48,4%)	37 (49,3%)	38 (47,5%)	0,564
Enxaqueca	53 (34,2%)	30 (40,0%)	23 (28,8%)	0,230
Tensional	21 (13,5%)	6 (8,0%)	15 (18,8%)	0,033
Neuropatia Periférica (todos os tipos)	46 (29,7%)	28 (37,3%)	18 (22,5%)	0,148
Neuropatia de Fibras Finas	41 (26,5%)	24 (32,0%)	17 (21,5%)	0,403
Neuropatias de Fibras Grossas	20 (12,9%)	16 (21,3%)	4 (5,0%)	0,010

Legenda: DII.: Doença Inflamatória Intestinal; DC.: Doença de Crohn; RU.: Retocolite Ulcerativa; EPM.: Erro Padrão da Média. *Variáveis analisadas pelo teste de Mann-Whitney. As demais variáveis foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Tabela 20: Caracterização das probabilidades de concomitância entre a presença de Neuropatias totais, de fibras finas ou de fibras grossas quanto à presença de Cefaleias entre os pacientes dos grupos Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa.

Probabilidade de ter	DII	p-valor	DC	p-valor	RU	p
Neuropatia e Cefaleia	27 (60,0%)	0,535	15 (55,6%)	0,529	12 (66,7%)	0,559
Neuropatia de Enxaqueca	19 (43,2%)	0,513	12 (44,4%)	0,573	7 (41,2%)	0,595
Neuropatia e Cefaleia Tensional	6 (13,6%)	0,535	2 (7,4%)	0,595	4 (23,5%)	0,634
Neuropatia de Fibras Finas e Cefaleia	24 (60,0%)	0,541	13 (56,5%)	0,780	11 (64,7%)	0,608
Neuropatia de Fibras Finas e Enxaqueca	16 (41,0%)	0,506	10 (43,5%)	0,601	6 (37,5%)	0,508
Neuropatia de Fibras Finas Cefaleia Tensional	6 (15,4%)	0,528	2 (8,7%)	0,601	4 (25,0%)	0,585
Neuropatias de Fibras Grossas e Cefaleia	12 (63,2%)	0,796	10 (66,7%)	0,351	2 (50,0%)	0,602
Neuropatias de Fibras Grossas e Enxaqueca	9 (47,4%)	0,794	7 (46,7%)	0,514	2 (50,0%)	0,538
Neuropatias de Fibras Grossas e Cefaleia Tensional	2 (10,5%)	0,728	2 (13,3%)	0,227	0 (0,00%)	0,557

Legenda: DII.: Doença Inflamatória Intestinal; DC.: Doença de Crohn; RU.: Retocolite Ulcerativa. *Variáveis analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Tabela 21: Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho cefaleia com as variáveis sexo, idade, história de HAS e diagnóstico (DII e GD).

Preditores	Estimativa	Z	p	Odds Ratio	95% Intervalo de Confiança	
					Mínimo	Máximo
Intercepção	-1,095	-2,48	0,013	0,334	0,141	0,793
Idade	-0,010	-1,20	0,227	0,990	0,974	1,006
Sexo						
Feminino – Masculino	1,602	6,25	<0,001	4,964	3,004	8,203
Diagnóstico						
GD – Acompanhante	0,997	2,98	0,003	2,710	1,409	5,212
DII – Acompanhante	0,775	2,69	0,007	2,172	1,235	3,820
História de HAS						
Sim - Não	0,137	0,43	0,666	1,147	0,615	2,140

A estimativa representa o log odds da variável Cefaléia=Sim vs. Cefaléia=Não.

Legenda: DII.: Doença Inflamatória Intestinal. GD.: Gastrite/Dispepsia. HAS.: Hipertensão Arterial Sistêmica. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Tabela 22: Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho cefaleia com as variáveis sexo, idade e diagnóstico (GD, DC e RU).

Preditores	Estimativa	Z	p	Odds Ratio	95% Intervalo de Confiança	
					Mínimo	Máximo
Intercepção	-1,160	-2,63	0,009	0,313	0,132	0,744
Idade	-0,008	-1,06	0,289	0,992	0,976	1,007
Sexo						
Feminino – Masculino	1,625	6,28	<0,001	5,083	3,060	8,445
Diagnóstico						
GD – Acompanhante	1,008	3,03	0,002	2,742	1,428	5,265
DC – Acompanhante	0,916	2,64	0,008	2,500	1,266	4,937
RU – Acompanhante	0,638	1,92	0,055	1,894	0,986	3,637

A estimativa representa o log odds da variável Cefaléia=Sim vs. Cefaléia=Não.

Legenda: DII.: Doença Inflamatória Intestinal. GD.: Gastrite/Dispepsia. DC.: Doença de Crohn. RU.: Retocolite ulcerativa. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Em relação ao desfecho (cefaleia) ajustado para o sexo, idade, história de HAS e o diagnóstico (DC, RU e Acompanhantes) em relação ao grupo GD, o diagnóstico se mostrou significativamente associado com o desfecho, onde o grupo Acompanhantes se revelou um fator protetor, quando comparado com o grupo GD ($p=0,003$). Para os grupos DC e RU, não houve diferença significativa frente ao grupo GD ($p > 0,05$) (Tabela 23).

Tabela 23: Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho cefaleia com as variáveis sexo, idade, história de HAS e diagnóstico (DC, RU e Acompanhantes) em relação ao grupo GD.

Preditores	Estimativa	Z	p	Odds Ratio	95% Intervalo de Confiança	
					Mínimo	Máximo
Intercepção	-0,138	-0,28	0,774	0,870	0,337	2,248
Idade	-0,009	-1,13	0,257	0,990	0,974	1,007
Sexo						
Feminino – Masculino	1,625	6,27	<0,001	5,080	3,057	8,442
Diagnóstico						
Acompanhante - GD	-0,997	-2,98	0,003	0,369	0,192	0,710
DC – GD	-0,077	-0,21	0,833	0,925	0,450	1,904
RU – GD	-0,349	-0,97	0,328	0,705	0,350	1,420
História de HAS						
Sim - Não	0,128	0,40	0,688	1,137	0,609	2,123

A estimativa representa o log odds da variável Cefaléia=Sim vs. Cefaléia=Não.

Legenda: DC.: Doença de Crohn. GD.: Gastrite/Dispepsia. RU.: Retocolite ulcerativa. HAS.: Hipertensão Arterial Sistêmica. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

O modelo identificou uma interação significativa entre o desfecho (enxaqueca) e o sexo ($p < 0,001$), onde o sexo feminino apresentou uma chance 4,49 vezes maior de manifestar enxaqueca quando comparado ao sexo masculino. O diagnóstico também se mostrou significativamente associado com o desfecho, onde os grupos DII e GD apresentaram, respectivamente, uma chance 2,65 e 2,31 vezes maior de apresentar enxaqueca quando comparados com o grupo Acompanhantes ($p = 0,002$ e $p = 0,018$, respectivamente) (Tabela 24). Para o grupo DC, a chance de apresentar enxaqueca foi 3,98 vezes maior quando comparado ao grupo Acompanhantes ($p < 0,001$), enquanto para o grupo RU não houve associação significativa (Tabela 25).

Tabela 24: Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho enxaqueca com as variáveis sexo, idade e diagnóstico (DII e GD).

Preditores	Estimativa	Z	p	Odds Ratio	95% Intervalo de Confiança	
					Mínimo	Máximo
Intercepção	-1,843	-3,83	<0,001	0,158	0,0615	0,407
Idade	-0,013	-1,59	0,112	0,987	0,9704	1,003
Sexo						
Feminino – Masculino	1,502	5,12	<0,001	4,494	2,5280	7,990
Diagnóstico						
GD – Acompanhante	0,840	2,36	0,018	2,317	1,1543	4,653
DII – Acompanhante	0,976	3,08	0,002	2,655	1,4249	4,946

A estimativa representa o log odds da variável Enxaqueca=Sim vs. Enxaqueca =Não.

Legenda: DII.: Doença Inflamatória Intestinal. GD.: Gastrite/Dispepsia. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Tabela 25: Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho enxaqueca com as variáveis sexo, idade e diagnóstico (DC, RU e GD).

Preditores	Estimativa	Z	p	Odds Ratio	95% Intervalo de Confiança	
					Mínimo	Máximo
Intercepção	-1,965	-4,01	<0,001	0,140	0,0536	0,366
Idade	-0,012	-1,47	0,142	0,988	0,9711	1,004
Sexo						
Feminino – Masculino	1,600	5,26	<0,001	4,956	2,7291	9,000
Diagnóstico						
GD – Acompanhante	0,838	2,35	0,019	2,313	1,1492	4,654
DC – Acompanhante	1,382	3,68	<0,001	3,986	1,9080	8,326
RU – Acompanhante	0,618	1,68	0,092	1,856	0,9032	3,814

A estimativa representa o log odds da variável Enxaqueca=Sim vs. Enxaqueca =Não.

Legenda: DC.: Doença de Crohn. GD.: Gastrite/Dispepsia. RU.: Retocolite ulcerativa. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Nenhuma interação significativa foi observada entre o desfecho cefaleia tensional com os preditores idade e diagnóstico (DC, RU e GD), mas houve para a variável sexo ($p < 0,038$), onde o sexo feminino apresentou uma chance 1,98 vezes maior de apresentar cefaleia tensional quando comparado ao sexo masculino (Tabela 26). Valores em negrito representam $p < 0,05$.

Tabela 26: Modelo de regressão logística multivariada ajustado para o desfecho cefaleia tensional com as variáveis sexo, idade e diagnóstico (DC, RU e GD).

Preditores	Estimativa	Z	p	Odds Ratio	95% Intervalo de Confiança	
					Mínimo	Máximo
Intercepção	-2,158	-3,84	<0,001	0,116	0,0384	0,348
Idade	0,005	0,51	0,605	1,005	0,9860	1,025
Sexo						
Feminino – Masculino	0,683	2,08	0,038	1,981	1,0402	3,772
Diagnóstico						
GD – Acompanhante	0,224	0,60	0,546	1,252	0,6034	2,598
DC – Acompanhante	-0,805	-1,60	0,109	0,447	0,1668	1,198
RU – Acompanhante	0,100	0,25	0,796	1,106	0,5163	2,368

A estimativa representa o log odds da variável Tensional=Sim vs. Tensional =Não.

Legenda: DC.: Doença de Crohn. GD.: Gastrite/Dispepsia. RU.: Retocolite ulcerativa. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

4.7 Análises de regressão com desfecho para neuropatia periférica em pacientes com DII, DC e RU ajustado pelo sexo e idade do paciente.

As tabelas 27 a 29 descrevem as interações entre a presença de neuropatias, e seus subtipos, e cefaleias nos subgrupos clínicos de DII, DC e RU, respectivamente. Referidas interações foram analisadas por meio tanto do modelo de regressão logística univariada, como pela multivariada com ajuste para sexo e idade. Avaliando-se todos os resultados apresentados, verifica-se que não há *odds ratio* significativo entre os grupos avaliados, demonstrando que não há uma interseção entre os pacientes das distintas doenças, correspondendo a subtipos clínicos distintos (Tabelas 27 a 29).

Tabela 27: Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo DII.

Combinações	Bruto ^a		Ajustado ^b	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Neuropatia Periférica x Cefaleia	1,02 (0,44-2,35)	0,97	0,93 (0,37-2,33)	0,882
Neuropatia Periférica x Cefaleia Tensional	0,88 (0,27-2,86)	0,831	0,77 (0,23-2,62)	0,681
Neuropatia Periférica x Enxaqueca	1,08 (0,47-2,49)	0,86	1,05 (0,43-2,55)	0,92
Neuropatia de Fibras Finas x Cefaleia	1 (0,43-2,35)	0,99	1,07 (0,43-2,66)	0,885
Neuropatia de Fibras Finas x Cefaleia Tensional	1,14 (0,35-3,72)	0,824	1,13 (0,36-3,82)	0,841
Neuropatia de Fibras Finas x Enxaqueca	0,92 (0,39-2,13)	0,84	0,97 (0,40-2,37)	0,951
Neuropatia de Fibras Grossas x Cefaleia	1,25 (0,44-3,56)	0,67	1,12 (0,36-3,47)	0,845
Neuropatia de Fibras Grossas x Cefaleia Tensional	0,64 (0,13-3,18)	0,587	0,52 (0,10-2,70)	0,435
Neuropatia de Fibras Grossas x Enxaqueca	1,30 (0,47-3,61)	0,61	1,25 (0,42-3,77)	0,689

^aBaseado na análise por regressão logística univariada. ^bBaseado na análise por regressão logística multivariada ajustado para sexo e idade. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Tabela 28: Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, em DC.

Combinações	Bruto ^a		Ajustado ^b	
	OR (IC95%)	p	OR(IC95%)	p
Neuropatia Periférica x Cefaleia	1,14 (0,36-3,57)	0,827	0,81 (0,21-3,13)	0,767
Neuropatia Periférica x Cefaleia Tensional	1,60 (0,13-18,94)	0,709	2,09 (0,13-33,59)	0,601
Neuropatia Periférica x Enxaqueca	1,07 (0,33-3,37)	0,912	0,68 (0,17-2,65)	0,586
Neuropatia de Fibras Finas x Cefaleia	1,20 (0,38-3,74)	0,754	1,18 (0,34-4,06)	0,792
Neuropatia de Fibras Finas x Cefaleia Tensional	2,28 (0,19-27,05)	0,512	3,37(0,25-55,08)	0,334
Neuropatia de Fibras Finas x Enxaqueca	0,97 (0,31-3,07)	0,971	0,86 (0,25-2,99)	0,824
Neuropatia de Fibras Grossas x Cefaleia	2,12 (0,59-7,58)	0,246	1,78 (0,42-7,43)	0,425
Neuropatia de Fibras Grossas x Cefaleia Tensional	4,92 (0,41-59,11)	0,209	8,81(0,48-160,53)	0,142
Neuropatia de Fibras Grossas x Enxaqueca	1,18 (0,34-4,05)	0,784	0,78 (0,19-3,21)	0,739

^aBaseado na análise por regressão logística univariada. ^bBaseado na análise por regressão logística multivariada ajustado para sexo e idade. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

Tabela 29: Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, em RU.

Combinações	Bruto ^a		Ajustado ^b	
	OR (IC95%)	p	OR(IC95%)	p
Neuropatia Periférica x Cefaleia	1,03 (0,28-3,74)	0,963	1,03 (0,25-4,19)	0,966
Neuropatia Periférica x Cefaleia Tensional	0,97 (0,22-4,15)	0,972	0,96 (0,22-4,15)	0,962
Neuropatia Periférica x Enxaqueca	1,05 (0,30-3,68)	0,939	1,06 (0,27-4,11)	0,932
Neuropatia de Fibras Finas x Cefaleia	0,88 (0,24-3,22)	0,850	0,94 (0,22-3,86)	0,934
Neuropatia de Fibras Finas x Cefaleia Tensional	1,11 (0,26-4,75)	0,887	1,09 (0,25-4,74)	0,907
Neuropatia de Fibras Finas x Enxaqueca	0,81 (0,22-2,93)	0,758	0,87 (0,22-3,47)	0,850
Neuropatia de Fibras Grossas x Cefaleia	0,52 (0,06-4,12)	0,536	0,44 (0,04-4,15)	0,477
Neuropatia de Fibras Grossas x Cefaleia Tensional	2,23 (0,00-inf)	0,996	1,87 (0,00-inf)	0,996
Neuropatia de Fibras Grossas x Enxaqueca	1,53 (0,17-12,09)	0,685	1,80 (0,17-18,80)	0,620

^aBaseado na análise por regressão logística univariada. ^bBaseado na análise por regressão logística multivariada ajustado para sexo e idade. Valor de significância estatística observado em negrito quando $p < 0,05$ ou $p < 0,001$.

5 DISCUSSÃO

5.1 O Estudo NEURODII no contexto mundial

A Doença Inflamatória Intestinal (DII), incluindo seus principais fenótipos clínicos – a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU), é uma enfermidade inflamatória crônica complexa. Sua prevalência e incidência são crescentes em países em desenvolvimento (NG et al, 2018), como o Brasil e, nos países desenvolvidos do Ocidente, afeta em torno de 0,4% da população (CHERAGHI et al., 2016). É consenso tratá-la atualmente como uma afecção sistêmica, dada a diversidade de manifestações extra-intestinais (MEI) a ela associadas. Mais de 50% dos pacientes com DII apresentam pelo menos uma MEI (HEDIN et al., 2019). As complicações neurológicas em pacientes com DII, por sua variedade, frequência e impacto na qualidade de vida e na morbimortalidade, são um problema maior de saúde para esses pacientes (MORÍS, 2014). Ensaio brasileiros e estrangeiros apontam cefaleias e neuropatias periféricas entre as MEI mais frequentes na DII, embora existam muitas polêmicas e discrepâncias em relação a esse assunto (OLIVEIRA et al., 2008; FORD et al., 2009; DIMITROVA et al., 2013; MORÍS, 2014; GONDIM et al., 2015; SPAGNOLI et al., 2018; HEDIN et al., 2019).

Esta pesquisa faz parte do Estudo NEURODII que, desde 2004, estuda prospectivamente as manifestações neurológicas em pacientes com DII que são atendidos nos Ambulatórios de Gastroenterologia e Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Ela buscou avaliar as características demográficas e clínicas das cefaleias e seus principais subtipos em uma coorte de pacientes com DII, bem como possíveis relações entre a presença de cefaleia e de neuropatia periférica (NP) nos portadores dessa enfermidade.

5.2 Importância dos critérios de seleção de Pacientes e Acompanhantes

Esta pesquisa estudou de forma detalhada características demográficas e clínicas da cefaleia e seus principais subtipos na DII, como um todo, e de forma comparada em relação às suas principais apresentações clínicas, DC e RU. Foi o primeiro trabalho a procurar estabelecer possíveis associações da DII com dois diferentes grupos usados como controle: 1) pacientes com gastrite/dispepsia (GD) sem DII e sem doença sistêmica, e 2) pessoas aparentemente saudáveis que são acompanhantes dos pacientes (Acompanhantes ou grupo controle).

A escolha de pacientes com gastrite/dispepsia (GD) como um tipo de grupo controle frente aos pacientes DII tem pertinência pois é sabido que pessoas com distúrbios dispépticos tendem a apresentar elevada taxa de manifestações psicossomáticas e de cefaleias sem, no entanto, tratar-se de uma condição de inflamação sistêmica. Além disso, sabe-se que as cefaleias, em particular as enxaquecas, são uma manifestação frequente em diversas desordens do trato gastrointestinal, e não somente na DII (ver tabela 32). Portanto, possíveis diferenças observadas na comparação entre DII (e seus fenótipos) com GD podem vir a ter significado mais expressivo que na comparação com os Acompanhantes (grupo controle) para a melhor compreensão da patogênese das cefaleias e das neuropatias periféricas (NP).

Dado que os Acompanhantes são, na maioria das vezes, parentes próximos dos pacientes, poder-se-ia arguir se eles poderiam representar um grupo controle de fato, com as características da população geral, uma vez que a doença de um familiar poderia gerar alterações no nível de estresse e/ou outros distúrbios na homeostase dessas pessoas. Ocorre que, se tomarmos como referência a população em geral, estaremos comparando pessoas que vivem em diferentes ambientes, enquanto os parentes próximos dos pacientes provavelmente habitam o mesmo ambiente e possuem hábitos similares. Outro aspecto relevante é que em diversos trabalhos acerca da prevalência de cefaleia/enxaqueca em pacientes com DII a escolha do grupo controle foi semelhante à nossa, como visto a seguir.

Na pesquisa de Kelleci e colaboradores (Turquia, 2016), o grupo controle incluiu voluntários do *staff* do próprio hospital (médicos, enfermeiros, etc.) e pacientes com dispepsia, todos sem doença inflamatória ou desordem sistêmica (KELLECI et al., 2016). No trabalho de Cheraghi e colaboradores (Irã, 2016), o grupo controle foi formado por parentes acompanhantes dos pacientes. Na pesquisa de Dimitrova e colaboradores (EUA, 2013), o grupo controle foi constituído por funcionários do Centro Médico da Universidade de Columbia, bem como amigos, parentes e cônjuges dos pacientes atendidos no hospital, além de frequentadores de um SPA de Queens, Nova Iorque.

É pertinente lembrar que no nosso meio a maioria dos parentes que acompanham pacientes são do sexo feminino, o que dificulta o adequado pareamento.

Em praticamente todos os trabalhos recentes que abordaram a epidemiologia de cefaleia/enxaqueca em pacientes com DII, havia um único grupo experimental: ou pacientes com DII sem distinção das variantes clínicas, ou somente pacientes com DC, ou somente pacientes com RU. No nosso trabalho, analisamos os pacientes com DII tanto de forma conjunta, como estratificados em dois grupos distintos: DC e RU. Sabe-se que a epidemiologia destes dois fenótipos clínicos é diferente no Mundo e os estudos no Brasil

(nosso estudo retrata isso) confirmam essa informação: enquanto a DC acomete pacientes mais jovens, a RU é mais frequente e acomete mais pacientes do sexo feminino (PARENTE et al., 2015; MARTINS et al., 2018). Esses dados comprovam a dificuldade de se obter grupo controle com pareamento ideal, por sexo e idade. Ainda assim, o pareamento por idade foi obtido entre o grupos DII e Acompanhantes (grupo controle), e entre os grupos RU e Acompanhantes. Houve, entretanto, diferença estatística entre DC e Acompanhantes, entre DC e GD, e entre GD e Acompanhantes, porém referidas diferenças não foram grandes pois não chegaram a ultrapassar a ordem de uma década. O modelo de análise logística multivariada foi utilizado com o propósito de eliminar o efeito dessas disparidades existentes entre os grupos amostrais.

De acordo com o *Global Burden of Diseases 2016* (STOVNER et al., 2018), a prevalência de enxaqueca e de cefaleia tensional para todos os sexos no Brasil é de 14-15% e 35-37%, respectivamente. No nosso grupo controle (Acompanhantes), as prevalências foram de 20,8% e 18,8%, respectivamente. Essas diferenças podem ter relação com aspectos demográficos do grupo Acompanhantes que foi constituído principalmente por mulheres (65,3%) e pessoas com idade média de 46 anos, características com perfil de maior propensão a manifestar enxaqueca.

Apesar de se dizerem sadios quando da entrevista clínica, e de aparentemente não apresentarem sintomas de doença inflamatória ou desordem sistêmica, quando se procedeu à aferição da pressão arterial e se constatou sua anormalidade em diversos Acompanhantes (26,3%), vários lembraram de seu histórico de hipertensão arterial (20,8%).

A média de IMC, tanto no grupo DC ($24,1 \pm 0,94$) quanto no grupo RU ($24,5 \pm 0,46$), ficou dentro dos limites de normalidade. Isso reflete o significativo impacto na melhoria da qualidade de vida que as novas abordagens terapêuticas, principalmente o emprego de anticorpos monoclonais anti-TNF- α , provocaram nos pacientes graves com DII. Nos primeiros anos do Estudo NEURODII (início em 2004), antes da introdução das drogas monoclonais, o percentual de pacientes com DII e desnutrição era elevado, com diversos casos extremos de caquexia. Uma pesquisa recente realizada nos EUA com 581 pacientes com DII identificou uma prevalência de 32,7% com obesidade (IMC>30), entre os quais 30,3% deles com DC e 35,2% com RU. Essa mesma pesquisa identificou a obesidade como um marcador de DII menos severa em relação aos pacientes com DII não obesos (55,8% vs 72,1%, $P=0,0001$) (FLORES et al., 2015).

5.3 Análise da alta prevalência de cefaleia e enxaqueca em Pacientes com DII

Neste estudo prospectivo, as prevalências de cefaleia (52,3%) e de enxaqueca (34,2%) foram, respectivamente, maiores que no grupo controle, com os pacientes DII tendo apresentado 1,67 vezes ($p=0,048$; $OR=1,670$; $95\%IC=1,003-2,778$) mais chance de terem cefaleia e 2,09 vezes ($p=0,013$; $OR=2,099$; $95\%IC=1,167-3,774$) mais chance de manifestarem enxaqueca. Os resultados fornecidos pela análise multivariada, com ajuste para sexo, idade e história prévia de HAS, mostraram-se ainda mais robustos, tanto para cefaleia ($p=0,007$; $OR=2,17$; $95\%IC=1,235-3,820$), quanto para enxaqueca ($p=0,002$; $OR=2,65$; $95\%IC=1,424-4,946$). Oliveira et al., em 2008, apresentaram um resultado de 55,3% de cefaleia e 25% de enxaqueca em um estudo brasileiro com 82 pacientes com DII, dados similares aos resultados deste trabalho. Dimitrova et al., em 2013, apresentaram uma prevalência de 14% de enxaqueca, com frequência estatisticamente significativa em relação ao controle (14% vs 6%, $p=0,02$), em 111 pacientes com DII nos EUA. Ford et al., em 2009 nos EUA, em trabalho prospectivo com 100 pacientes com DII, revelaram uma prevalência de 30% de enxaqueca.

A diferença entre esses dois resultados talvez se deva a diferenças no desenho dos estudos e na forma de seleção dos pacientes (p.e., a média de idade em Dimitrova foi 36,5 anos, sendo 52% mulheres, enquanto em Ford a média de idade foi 40,3 anos, sendo 77% mulheres) e na proporção entre pacientes com DC e RU. Um dado que limita os resultados de Dimitrova et al. é o baixo percentual de enxaqueca no grupo controle (6%), para uma média de 18,2% no sexo feminino e 6,5% no sexo masculino na população norte-americana (FORD et al., 2009) e média de 14% nos países desenvolvidos (MOISSET et al., 2017). O trabalho de Dimitrova et al. foi questionado por Moisset et al. devido a dúvidas em relação à acurácia do documento ID-Migraine por ela usado por se tratar de um questionário de *screening* não aplicável, segundo eles, a esse tipo de estudo (MOISSET et al., 2017; LIPTON, 2003). Cheragui et al., em 2016 no Irã, encontraram uma frequência significativamente maior de enxaqueca que o grupo controle (21,3% vs 8,8%, $p = 0,027$), em um grupo de 18 pacientes com DC (22,5%) e 62 com RU (77,5%). Na casuística do presente trabalho, diferentemente, o número de pacientes com DC (75) e com RU (80) foi praticamente igual, portanto, com um número bem maior de pacientes com DC que no estudo iraniano.

5.4 Análise da alta prevalência de cefaleia e enxaqueca em Pacientes com DC

Neste trabalho, a prevalência de qualquer tipo de cefaleia em pacientes com DC foi de 52%, enquanto a de enxaqueca foi 40% (30/75) e apresentou, em relação ao grupo

controle, associação importante ($\chi^2=8,197/p=0,007$). O aumento de chance de os pacientes com DC manifestarem enxaqueca frente aos controles foi significativo ($p=0,005$; $OR=2,635$; $95\%IC=1,343-5,129$), com mais de 2,6 vezes. Esse risco se torna 3,9 vezes maior quando se faz o ajuste desses dois grupos para sexo e idade, por meio da análise multivariada ($p<0,001$; $OR=3,98$; $95\%IC=1,908-8,326$). Kelleci et al., em 2016 na Turquia, em um estudo prospectivo com 51 pacientes com DC, encontrou uma chance maior de 3,1 vezes de manifestar cefaleia (68,6% vs 41,2%, $p=0,01$) frente ao grupo controle; encontrou também resultado significativo para os pacientes com DC em relação à cefaleia tensional (50,9% vs 23,5%, $p = 0,008$), entretanto não demonstrou nenhuma diferença entre os dois grupos para enxaqueca. O resultado de 52% de cefaleia em DC obtido no presente estudo, apesar de não apresentar significado estatístico, mostra uma substancial tendência em relação ao grupo Acompanhantes (40,6%), em consonância com os resultados de Kelleci. Entretanto, quando se fragmenta a cefaleia em seus subtipos principais, enxaqueca e cefaleia tensional, os resultados são contraditórios aos da Turquia.

Vários aspectos do trabalho de Kelleci e colaboradores podem ajudar a entender referida disparidade, entre eles a menor média de idade (35 anos) em relação ao nosso estudo (41 ± 2) e, principalmente, porque todos os 51 pacientes apresentaram exame neurológico normal, mostrando um fenótipo brando de DC. No nosso estudo, DC tem prevalência menor de cefaleia tensional frente aos pacientes com GD (8% vs 22,6%, $p=0,015$), mas sem significado estatístico em relação aos Acompanhantes, enquanto em Kelleci et al. ela está presente em 50,9% dos pacientes com DC. O estudo de Ford et al., em 2009 nos EUA, demonstrou enxaqueca em 36% dos pacientes com DC, resultado similar ao nosso (Tabela 21).

Outro resultado que obtivemos com forte significado estatístico foi a constatação de que pacientes com DC e enxaqueca têm um aumento de chance de 13,3 vezes de serem do sexo masculino ($p=0,018$; $OR=13,333$; $95\%IC=1,573-112,994$) em relação ao grupo controle, e de 4,2 vezes em relação ao grupo GD ($p=0,029$; $OR=4,167$; $95\%IC=1,154-15,040$). Não encontramos nenhum registro similar na literatura disponível. Especula-se por que pacientes com DC e enxaqueca têm uma probabilidade muito maior de serem do sexo masculino, visto que na população geral a enxaqueca é cerca de três vezes mais comum em mulheres.

5.5 Análise da prevalência de cefaleia, enxaqueca e outras MEI em Pacientes com RU

Nesta pesquisa, os pacientes do grupo RU, quando comparados ao grupo controle, apresentaram uma maior tendência a manifestar cefaleia (52,5% vs 40,6%) e enxaqueca

(28,7% vs 20,8%), porém sem associação estatística significativa, o que parece revelar uma condição mais branda de cefaleia para os pacientes RU em relação aos pacientes DC. Oliveira et al., em 2008, encontraram em pacientes com RU uma prevalência de 56,9% de cefaleia e 14,2% de enxaqueca, enquanto Ford et al., em 2009, constataram uma prevalência de 14,8% de enxaqueca em pacientes com RU. Diversos trabalhos mostram que, tanto as MEI de um modo geral (MORÍS, 2014; BERNSTEIN et al., 2001; VELOSO, 2011; BAUMGART et al., 2012), como as manifestações oculares (GHANCHI et al., 2003) e neurológicas (BEN-OR et al., 2015; GONDIM et al., 2015), as crises de enxaqueca são mais susceptíveis de ocorrer em pacientes com DC do que naqueles com RU. Estudo com 1.145 pacientes mostrou que os portadores de DC apresentavam duas vezes mais chance de manifestarem MEI que os de RU e que uma distribuição mais extensiva da inflamação aumenta o risco de MEI na RU (ISENE et al., 2015).

Zeitz et al., em trabalho de 2016, publicaram que a dor em geral como problema com mais de 5 anos de manifestação é mais prevalente em DC (55%) do que em RU (49%) e com crises de maior duração em DC que em RU ($p < 0,01$) (ZEITZ et al., 2016) Esses dados sugerem que os mecanismos fisiopatológicos em DC são mais expressivos em provocar MEI, dor e enxaqueca que os em RU. Por qual motivo? Pode-se especular que, na DC, o processo inflamatório, por afetar todas as camadas da parede intestinal e por poder se manifestar em qualquer componente estrutural do sistema digestório, teria maior potencial deletério, porém nenhum estudo sinalizou essa hipótese. É possível que a explicação se encontre nas diferenças genéticas e/ou nos diferentes mecanismos imunológicos que permeiam cada fenótipo da DII.

5.6 Análise da alta prevalência de cefaleia, enxaqueca e histórico de HAS em Pacientes com GD

Verificamos que os indivíduos do grupo Gastrite/Dispepsia (GD) têm um aumento de chance significativo para cefaleia de qualquer tipo ($p=0,006$; OR=2,287; 95%IC=1,261-4,148), para cefaleias primárias ($p=0,013$; OR=2,118; 95%IC=1,169-3,836) e para enxaqueca ($p=0,032$; OR=2,058; 95%IC=1,063-3,985) em relação ao grupo controle. O emprego do modelo de regressão logística multivariada, com ajuste para sexo, idade e história prévia de HAS, reforça os resultados encontrados tanto para cefaleia (OR=2,71), quanto para enxaqueca (OR=2,31) (ver tabelas 21 e 24). Na comparação com os grupos DII, DC e RU, entretanto, não se constatou nenhuma diferença com significado estatístico frente à cefaleia e seus subtipos (enxaqueca e cefaleia tensional), embora os resultados colhidos mostrem percentuais

mais expressivos para o grupo GD. Faz exceção a manifestação de enxaqueca na DC, onde o percentual é maior que nos pacientes dispépticos (40% vs 34,5%).

A prevalência de cefaleia tensional se mostrou bem maior e com significado estatístico em GD na comparação com DC (22,6% vs 8%, $p=0,015$). Os resultados semelhantes para cefaleia e seus subtipos entre os grupos GD e DII se encontram em linha com os de vários trabalhos recentes que evidenciam a correlação entre cefaleia, enxaqueca e cefaleia tensional com as diversas Desordens do Trato Gastrointestinal (DIMITROVA et al., 2013; VAN HEMERT et al., 2014; DOULBERIS et al., 2017). Outrossim, as diferenças observadas entre GD e DC, com maior prevalência de cefaleia tensional no grupo GD e tendência maior de enxaqueca no grupo DC, permitem supor como explicação a maior carga de somatização (maior riqueza de eventos psicossomáticos) inerente às pessoas que padecem de gastrite/dispepsia, uma vez que, embora a sua patogênese precisa ainda não esteja completamente elucidada, o estresse é largamente aceito como fator contribuinte para a cefaleia tensional (KANIECKI, 2012). Um provável mecanismo fisiopatológico para a cefaleia tensional seria a hiper-excitabilidade de nociceptores extracranianos miofasciais ativados por tensão aumentada nos músculos pericranianos em interação com alterações na via de controle descendente dos neurônios nociceptores trigeminais de segunda ordem do tronco encefálico (GENIZI et al., 2016). Estudo prospectivo realizado por Modiri e colaboradores em 2012 nos EUA, com 84 indivíduos com sintomas de dispepsia, mostrou que 67% padeciam de cefaleia de qualquer tipo, principalmente enxaqueca (34%) e cefaleia tensional (12,5%) (MODIRI et al, 2012). Estes resultados são bastantes similares aos do nosso estudo que encontrou 59,5% de cefaleia de qualquer tipo, 34,5% de enxaqueca e 22,6% de cefaleia tensional para os dispépticos (Tabela 32).

Emoções fortes podem desencadear cefaleia tensional por pelo menos dois mecanismos simultâneos: 1) aumento do tônus muscular pelo sistema límbico, e 2) redução do tônus do sistema não-nociceptivo endógeno (GENIZI et al., 2016), o que explicaria a elevada prevalência de cefaleia tensional em doenças de natureza psicossomática, como parece ocorrer com maior frequência em pacientes com Gastrite/Dispepsia (GD) que nos com Doença de Crohn (DC).

Outro dado do presente trabalho que aponta na mesma direção (maior somatização em pacientes do grupo GD), mostra que os portadores de Gastrite/Dispepsia têm aumento de chance de 2 vezes de terem histórico de hipertensão arterial sistêmica que no grupo controle ($p=0,038$; $OR=2,009$; $95\%IC=1,040-3,879$). Na comparação de GD com os grupos DII, DC e RU, frente tanto à hipertensão arterial quanto ao histórico de hipertensão arterial, mostrou-se

que os pacientes do grupo GD têm risco estatisticamente significativo de terem mais hipertensão arterial sistêmica e histórico de hipertensão arterial que os demais grupos. A literatura disponível contém diversos trabalhos que mostram a associação entre distúrbios psicossomáticos e o surgimento de hipertensão arterial (ESLER; KAYE, 2000). Outrossim, nenhum trabalho mostra correlação entre DII e hipertensão arterial sistêmica, embora demonstrem risco aumentado de aterosclerose nesses pacientes (CARD et al., 2003; DAGLI et al., 2009). Em distúrbios psicossomáticos, o sistema límbico ativa também o sistema nervoso simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, o que contribui para o estresse crônico e o aumento da pressão arterial (MINA et al, 2019; KOH, 2018).

5.7 Análise da prevalência de neuropatias periféricas em Pacientes com DC e RU

Os resultados do estudo NEURODII, do qual este trabalho é continuação, mostraram que as MEI neurológicas mais prevalentes em pacientes com DII foram as cefaleias e as neuropatias periféricas (OLIVEIRA et al., 2008). Dessa forma, pacientes com DII e suspeita de alterações neurológicas foram convidados a fazer exame físico neurológico e testes neurofisiológicos (TEC e/ou ENMG) para verificar a prevalência de NP, incluindo as neuropatias de fibras finas e as de fibras grossas, nos dois grupos de DII (DC e RU). Os achados mostraram uma prevalência de 37,3% de NP em pacientes com DC e de 22,5% em pacientes com RU. Nos resultados iniciais do estudo NEURODII publicados por Oliveira et al. em 2008, 16,1% dos portadores de DC e 19,6% dos de RU, entre 82 pacientes com DII, apresentaram NP. Em nova publicação desse estudo em 2015, Gondim et al. compararam 121 pacientes com DII (51 com DC e 70 com RU) com 50 pacientes com gastrite/dispepsia (grupo controle) e computaram uma prevalência de 37,2% (19/51) de neuropatia no grupo DC e 28,5% (20/70) no grupo RU, achados semelhantes aos do presente trabalho.

Este estudo mostrou uma diferença com significado estatístico entre as porcentagens de pacientes com neuropatias de fibras grossas entre os grupos DC e RU (21,3% vs 5,0%, $p=0,010$). Em relação às neuropatias de fibras finas, a porcentagem de pacientes do grupo DC também foi maior, porém sem significado estatístico. Esses dados reforçam a hipótese de um fenótipo mais agressivo na DC que na RU, como anteriormente citado em relação à cefaleia/enxaqueca. Especula-se se na DC, em geral, o processo inflamatório é mais acentuado ou disseminado, e/ou se a resposta imune aberrante produz uma maior diversidade ou quantidade de elementos pró-inflamatórios, uma vez que não se encontram registros na literatura disponível que expliquem essas diferenças.

5.8 Pacientes com DII e cefaleia pertencem ao mesmo grupo de pacientes com DII e neuropatia periférica?

Vários fatores estão implicados como possíveis agentes responsáveis pela patogênese das MEI neurológicas na DII: 1) disfunção do sistema imune (resposta imune aberrante); 2) má-absorção/desnutrição (deficiência de vitamina B12, B1, B9, E, de íons Cu^{++}); 3) produtos metabólicos tóxicos; 4) infecções resultantes da imunossupressão; 5) efeitos colaterais de medicamentos (metronidazol, sulfassalazina, ciclosporina, corticoides, Anti-TNF- α); 6) tromboembolismo; 7) disfunção do eixo encéfalo-intestinal. Analisando-se esses possíveis fatores patogênicos (Figura 8) em confronto com as duas MEI neurológicas mais prevalentes na DII, poderíamos especular se o grupo de pacientes que manifestam neuropatia periférica corresponderia ao mesmo grupo de pacientes acometidos por cefaleia, o que, se confirmado, indicaria possíveis mecanismos patogênicos coincidentes. Do nosso conhecimento, o presente trabalho foi o primeiro a fazer essa avaliação. Para isso, procurou-se verificar, tanto por meio do modelo de regressão logística univariada, quanto do uso da análise multivariada com ajuste para sexo e idade, a probabilidade de pacientes com DII terem, simultaneamente, NP e cefaleia, ou NP e enxaqueca, ou NP e cefaleia tensional. Análises semelhantes foram realizadas em relação aos pacientes com DC e os com RU. Nenhuma delas resultou em associação com significado estatístico. As mesmas análises foram efetivadas para os três grupos (DII, DC e RU) em relação à presença simultânea de neuropatias de fibras finas com respectivamente, cefaleia, enxaqueca e cefaleia tensional. Idem para os três grupos (DII, DC e RU) em relação à ocorrência concomitante de neuropatias de fibras grossas com, respectivamente, cefaleia, enxaqueca e cefaleia tensional. Em nenhuma dessas 27 análises o resultado, tanto no modelo univariado quanto no multivariado, apresentou associação com significado estatístico.

Deduz-se dessas análises que os pacientes com DII afetados por NP são um grupo diferente dos pacientes com DII que manifestam cefaleia, o que sugere diferentes mecanismos fisiopatológicos para a cefaleia e para a NP. Ou, talvez, um mecanismo básico comum sob a influência de fatores variantes (Genes mutantes diferentes? Diferentes fatores ambientais? Citocinas diferentes? Células T diferentes?).

5.9 Possível patogênese da cefaleia/enxaqueca na DII (Doença Celíaca como parâmetro)

Parece não haver relação entre a atividade da DII e a manifestação de cefaleia, ou seja, a cefaleia estaria mais vinculada à cronicidade do que à intensidade da inflamação (KELLECI et al. 2016), da mesma forma que a severidade da DII parece não guardar relação

com a enxaqueca (DIMITROVA et al., 2013; CHERAGHI et al., 2016); isso sugere uma evolução independente da cefaleia (KELLECI et al., 2016). Em nosso trabalho, reza a favor desse raciocínio o fato de não se encontrar diferença entre os pacientes com DII que se submeteram e os que não se submeteram a alguma cirurgia do trato digestório, frente à cefaleia (ver tabela 12). Por outro lado, até o presente, não há registro na literatura disponível de algum trabalho que tenha mostrado redução na frequência, intensidade e duração da cefaleia/enxaqueca associada com melhora nos sintomas da DII (VAN HEMERT et al., 2014; CHERAGHI et al., 2016).

Vários trabalhos reportaram a elevada prevalência de cefaleia em doenças autoimunes: 78% em pacientes com Esclerose Sistêmica; 65% em portadores de Doença de Behçet; 75,7% em pessoas com Lupus Eritematoso Sistêmico (KELLECI et al., 2016). Outrossim, é fato a concomitância entre a DII e as doenças autoimunes (KELLECI et al., 2016). Dimitrova et al. mostraram uma significativa e elevada prevalência de enxaqueca para DII (14%) e Doença Celíaca (21%). A Doença Celíaca é enfermidade claramente relacionada com a intolerância imunológica ao glúten do trigo e pode ser considerada um ótimo parâmetro para a DII em relação tanto à cefaleia/enxaqueca quanto às neuropatias, por vários motivos: 1) é uma enfermidade que, como a DII, faz parte do rol da desordens do trato gastrointestinal; 2) apresenta uma prevalência de enxaqueca equivalente à da DII (DIMITROVA et al., 2013); 3) está igualmente implicada na quebra da barreira intestinal e perda da tolerância oral; e 4) é uma doença imunomediada que apresenta elevada prevalência de neuropatias, tal como na DII. Porém, diferentemente da DII, ela tem uma etiopatogenia bem estabelecida.

Não está claro por que na Doença Celíaca e na DII a prevalência de enxaqueca e de NP é elevada em relação aos respectivos grupos controles. Nesse cenário, poderíamos aventar duas indagações: 1) Qual seria o mecanismo patogênico capaz de explicar a alta prevalência de enxaqueca encontrada tanto na Doença Celíaca como em pessoas Glúten-Sensitivas (pessoas com sensibilidade ao glúten, porém sem o diagnóstico de Doença Celíaca por biópsia ou prova sorológica)? 2) Esse mecanismo fisiopatológico seria o mesmo para justificar a prevalência da cefaleia/enxaqueca na DII? As mesmas indagações poderiam ser aplicadas às neuropatias periféricas. Não encontramos na literatura nenhum estudo acerca da possibilidade de sobreposição de NP e cefaleia em pacientes com Doença Celíaca.

Foi sugerido como fator desencadeador da enxaqueca a existência de um processo inflamatório geral no qual a liberação no sangue de grande quantidade de citocinas e outras substâncias pró-inflamatórias, tais como moléculas de adesão celular, proteína C reativa, iNOS etc., seriam o gatilho para o surgimento das crises (SARCHIELLI et al., 2006;

VANMOLKOT et al., 2007). Na Doença Celíaca, além da citada anteriormente, outra hipótese para a enxaqueca seria a reação cruzada resultante diretamente da presença de anticorpos anti-gliadina (AGA) e/ou outros anticorpos decorrentes da intolerância imunológica (DIMITROVA et al., 2013). Essa última proposta foi relativizada com a publicação do trabalho de Briani et al., que mostrou a inexistência de anticorpos nos tecidos encefálicos em animais experimentais com ataxia por intolerância ao glúten (uma manifestação extraintestinal bastante comum em portadores de doença celíaca e sensibilidade ao glúten) (BRIANI et al., 2008).

Trabalhos recentes, no entanto, têm focado luz em um outro ator – a importância do eixo encéfalo-intestino na modulação da imunidade intestinal e da tolerância oral por meio do Mecanismo Anti-Inflamatório Colinérgico (CAIP – *Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway*) cujos impulsos moduladores transitam do encéfalo para o intestino pelas fibras do nervo vago. A exploração desse mecanismo tem propiciado o surgimento de novas abordagens terapêuticas para o controle da DII e de outras doenças do trato gastrointestinal (BOROVIKOVA et al, 2000; DI GIOVANGIULIO et al., 2015; WILLEMZE et al., 2015). É razoável supor a importância que possíveis desordens do eixo encéfalo-intestino poderiam ter, seja na gênese, seja na manutenção da cefaleia/enxaqueca na Doença Celíaca, na DII e nas demais afecções inflamatórias gastrointestinais (Tabelas 30, 31 e 32).

Argumento a favor da inflamação crônica e da desregulação do eixo encéfalo-intestino como mecanismos básicos da cefaleia/enxaqueca na Doença Celíaca e na DII, seria a depressão – doença reconhecidamente associada à inflamação do cérebro e que, tal como nas cefaleias, é bastante prevalente em pacientes com Doença Celíaca e com DII, podendo surgir na DII anos antes dos sintomas intestinais (MOULTON et al., 2019; BERNSTEIN et al., 2019). Nessa linha de raciocínio, o surgimento precoce (antes do quadro intestinal) e a progressão independente da cefaleia/enxaqueca, verificada em ambas as doenças, poderiam ser justificados porque a inflamação branda e continuada seria suficiente para desencadeá-la e/ou mantê-la (Tabelas 30 e 31).

Tabela 30: Visão geral de publicações sobre cefaleia/enxaqueca em pacientes com DII e possíveis achados e/ou mecanismos fisiopatológicos implicados nessa correlação

Autores, país, ano	Design do estudo	Total de pacientes	Sexo Fem/Masc	Idade Média	Tipo de DII	MEI Neurológica	Cefaleia – tipo e prevalência	Grupo controle e significado estatístico(*)	Achados e/ou mecanismos fisiopatológicos propostos
Lossos et al. Israel, 1995	Retrospectivo	638	8/11 (MEI-neur)	47 (11-71) (MEI-neur)	DC RU	3% DC=10/RU=9	1	-	- Distúrbios neurológicos: base imune? - Mecanismos inflamatórios?
Elsehety et al. EUA, 1997	Retrospectivo	253	59%/41%	(15-86)	DC	33,2% 84/253	4,3% (11/253) Enxaqueca=7 Tensional=4	-	- Estado imune - Resposta aos remédios - Número elevado de distúrbios neuropsiquiátricos
Oliveira et al. Brasil, 2008	Prospectivo	82	DC=15/16 RU=27/24	DC=39,2 RU=46,5	DC (31) RU (51)		DC=54,8% cef. DC=13,7% enx. RU=56,9% cef. RU=14,2% enx. DII=25% enx.	-	- Desordens neurológicas como cefaleias são comuns em pacientes com DII.
Ford et al. EUA, 2009	Prospectivo Questionário: ID Migraine	100	77/23	40.3 (18-74)	DC (66) RU (27)		Enxaqueca DC=36% F= 46% M=17% RU=14,8%	População geral. *	- Prevalência de enxaqueca em DII = 30% (p<0,01) - Causa de enxaqueca: disfunção endotelial? Terapia imunossupressora?
Dimitrova et al. EUA, 2013	Prospectivo Questionário: ID Migraine	502	DII=58/53 DCE=150/38 SG=21/4 Co=109/69	DII=36,5 DCE=45,3 SG=47,8	DII D.Celíaca Sensibilid. ao Glúten		Enxaqueca DII=14% DCE=21% SG=40%	6%*	- Prevalência de enxaqueca elevada em DII e Doença celíaca - Processo inflamatório (CRP, MMP-9, citocinas, MAC, iNOS) - Vasculite cerebral.

Cheragui et al. Irã, 2016	Prospectivo Questionários: Mayo score, CDAI score, HIT-6 score	160 DII=80 Co=80		35	DII DC=18 RU=62	DII=21,3% enx DII=40% outros tipos de cefaleia	Co=8% enx.* Co=72,3% Outros*	- Processo imunológico. - Enxaqueca: inflamação (CRP, MMP-9, citocinas, NF-kB, iNOS, MAC) - Queixas abdominais: função na origem da enxaqueca, depressão, somatização, desordens de conversão (ansiedade aumentada em DII) - Enxaqueca: sem correlação com severidade da DII.
Kelleci et al. Turquia, 2016	Prospectivo com exame gastroenterol. e neurológico	102 DC=51 Co=51	DC=26/25 Co=27/24	35	DC (51)	Cef=68,6% Ten=26/51 Enx=9/51	Cef=41,2%* Ten=12/51* Enx=9/51	- Enxaqueca: autoimune ou inflamação crônica? - Tensional episódica: fatores ambientais. Tensional crônica: fatores genéticos. - Koçer: cefaleia tensional – IL-6 elevado no sangue = Inflamação como etiologia da cefaleia tensional? - Todos os pacientes tinham exame neurológico normal.
Moisset et al. França, 2017	Prospectivo Questionário validado	203	55,4%/44,6%	40.1	DII DC(129) RU(73)	DII=41% enx. DII=60% cef.	População geral 21,5%*	- Inflamação pode aumentar risco de enxaqueca. - Mecanismos neuronais/vasculares envolvidos na enxaqueca. - Eixo cérebro-intestino causa ou mantém enxaqueca. - Enxaqueca: citocinas no sangue. - Baixa atividade inflamatória suficiente para provocar enxaqueca. - Associação enxaqueca x Desordens do TGI – causa?

Tabela 31: Visão geral de publicações sobre cefaleia/enxaqueca em pacientes com Doença Celíaca (DCE)/Sensibilidade ao Glúten (SG) e possíveis achados e/ou mecanismos fisiopatológicos implicados nessa correlação.

Autores, país e ano	Design do estudo	Total de Pacientes	Sexo Fem/Mas	Idade Média	Tipos de doenças	Método Diagnóstico	Cefaleia - tipo e prevalência	Grupo controle e significado estatístico (*)	Achados e/ou mecanismos fisiopatológicos propostos
Hadjivassiliou et al. Reino Unido, 2001	Prospectivo	10 com enxaqueca	6/4	52 Adultos	- SG e alter. na SB (RMN) - 3 com D. de Crohn	Anticorpos anti-gliadina (AGA)	Enxaqueca 7=regressão total (DLG) 2=regressão parcial (DLG)	-	- Possível associação entre lesões na SB do cérebro e AGA e HLA DQ2 no plasma. 9 fizeram DLG. 7 tiveram regressão total da enxaqueca.
Cicarelli et al. Itália, 2003	Prospectivo Entrevista + ex. neurológ.	176	74%/26%	31 Adultos	Celíaca	- AGA -Ac. anti-endomísio -Biópsia jejuno	Cef=42% Enx=32%	Cef=29%* Enx=25%	- Cefaleia: prevalência elevada em Doença Celíaca. - Dieta DLG reduz cefaleia e outros sintomas.
Zelnik et al. Israel, 2004	Prospectivo Questionário + ex. neurol. +EEG/Imagem	111		Crianças	Celíaca	- AGA -Ac. anti-endomísio -Biópsia jejuno	Cef=27,9% Enx=12,6%	Cef=8,1%* 211 crianças	- Desordens neurológicas (51,9% x 19,9%) – Em quem em crianças com doença celíaca, incluindo hipotonia, atraso do desenvolvimento, desordens do aprendizado, cefaleia, ataxia cerebelar, TDAH.
Lionetti et al. Itália, 2009	Prospectivo 6 meses após DLG. Tomografia	354	67,5%/32,5%	Crianças	Celíaca	- AGA - Biópsia de jejuno	Cef=24,8%	Cef=8%* 200 crianças	- Cefaleia tem frequência elevada em Doença Celíaca.
Bürk et al. Alemanha, 2009	Prospectivo Questionário + ex. clínico	72	62/10	51	Celíaca	- Biópsia Média de 8 anos de duração da	Enx=28% (20 pessoas)		- Hipótese imune do envolvimento neurológico em doença celíaca. - Inflamação (citocinas-cefaleia) - 1/3 têm distúrbios da marcha. - 35% - doenças psiquiátricas.

						doença celíaca		<ul style="list-style-type: none"> - em cheque hipótese de hipovitaminose: 1) tratamento não reduziu manifestações neurológicas na maioria dos casos; 2) raramente hipovitaminose causa anormalidades em doença celíaca; 3) maioria dos pacientes com DCE e doença neurológica não tem evidência de deficiência nutricional; 4) Todos que fizeram DLG, não apresentavam sinais de mal absorção. - Dieta DLG: redução enxaqueca em muitos casos. - Mesmo com dieta DLG – doenças neurológicas podem aumentar.
Dimitrova et al. EUA, 2013	Prospectivo ID Migraine Self-report	502	DII=58/53 DCE=150/38 SG=21/4 Co=109/69	DII=36.5 DCE=45.3 SG=49.5 Co=47.8	DII DCE SG	Enxaqueca DII=14% DCE=21% SG=40%	6%*	<ul style="list-style-type: none"> - Enxaqueca mais prevalente em DCE e DII. - Depressão e ansiedade: fatores de risco para enxaqueca. - Queixas abdominais: depressão, somatização e cefaleias. - Fisiopatologia: inflamaçãoo geral (CRP, MMP-9, citocinas etc. - Fisiopatologia: DCE – reatividade cruzada com AGA e DII – inflamação generalizada? Briani et al. não descobriram anticorpos em encéfalo de murinos com glúten ataxia. - 8 pacientes com DLG: enxaqueca reduziu muito ou zerou.

Tabela 32: Visão geral de publicações sobre cefaleia/enxaqueca em pacientes com Gastrite/Dispepsia e outras desordens do TGI superior e possíveis achados e/ou mecanismos fisiopatológicos implicados nessa correlação.

Autores, país e ano	Design do estudo	Total de Pacientes	Sexo Fem/Mas	Idade Média	Tipos de doenças	Tempo de duração cefaleia	Cefaleia - tipo e prevalência	Grupo controle e significado estatístico (*)	Achados e/ou mecanismos fisiopatológicos propostos
Meucci et al. Itália, 2005	Prospectivo Caso controle Questionário	688 Pacientes=378 com dispepsia Co=310	39,2%/ 60,5%	40 (18-55) Adultos	Dispepsia: -náusea/vômito - dismotilidade - úlcera - refluxo		Enxaqueca em: Dispepsia=15% Náus/Vôm=53%* Dismotilid=23%* Úlcera = 8% Refluxo = 8%	Enxaqueca 7%	- Em pacientes com dispepsia com dismotilidade e dispepsia com náusea e/ou vômito a prevalência de enxaqueca é maior que no grupo controle. - Em pacientes com dispepsia de qualquer tipo, dispepsia com úlcera e dispepsia com refluxo, a prevalência de enxaqueca não é maior que o grupo controle.
Kurth et al. Alemanha, 2006	Prospectivo Questionário: sintomas abdominais altos	587 Enx=99 Co=488	75/24 para os com enxaqueca	41,5 Adultos com enxaqueca			Enxaqueca 81%=sintomas abdominais altos 60%=dispepsia	31%=sintomas abdominais altos 23%=dispepsia	- Sintomas abdominais altos: mais frequentes em enxaquecosos que no controle. (Dispepsia 2x maior) - Enxaqueca + sintomas abdominais altos: mecanismos comuns. CGRP elevado em ataques de enxaqueca e importante neurotransmissor do neurônio inibidor sensitivo. Hipótese de que desordens de reservas funcionais podem resultar em

Aamodt et al. Noruega, 2008	Prospectivo Questionário Self-report cefaleia x queixas do TGI	43.782	65%/35% 12.944/ 6.898	46,2 Adultos Crianças	Queixas do TGI -Refluxo GE -Diarreia -Constipação -Náusea	Cefaleia Refluxo: OR=2,4 Diarreia: OR=2,4 Constip.: OR=2,1 Náusea: OR=3,2	Pessoas sem essas queixas do TGI	dispepsia funcional. - Disfunção do SNA. - Quem sofre de cefaleia geralmente são predispostos a queixas do TGI, inclusive refluxo gastroesofágico. - Cefaleia e queixas GI aumentam com o aumento da frequência de cefaleias. - Associação entre cefaleia e sintomas abdominais sugere mecanismo fisiopatológico comum.
Hosseinzadeh et al. Irã, 2011	Prospectivo H. pylori Enxaqueca x controle	70 = enxaqueca 70= sem enxaqueca	46/24	35	Relação entre enxaqueca e H.pylori ativa (refluxo, úlcera, gastrite)	Enxaqueca IgG=60,08 IgM=21	Sem enxaqueca IgG=32,1 IgM=17	- Indução pelo <i>H. pylori</i> : serotonina. - Quanto mais <i>H. pylori</i> (IgG e IgM): mais enxaqueca. - Importância de se estudar infecção ativa por <i>H.pylori</i> em pacientes com enxaqueca.
Modiri et al. EUA, 2012	Prospectivo Questionário: Gastroparesia x cefaleia	84 pacientes com gastroparesia	82,1%/ 17,9%	42,7 Adultos	Gastroparesia e cefaleia	Cef=67% Enx=34% Ten=12,5%		- Cefaleia e principalmente enxaqueca afetam 2/3 de pacientes com gastroparesias. - Quanto mais severa gastroparesia: mais severa a enxaqueca. - Cefaleia e gastroparesia podem compartilhar um

								mecanismo comum.
Park et al. Coreia do Sul, 2013	Prospectivo Questionário Self-report. Enxaqueca x Desordens funcionais do TGI, ansied., depressão	109 com enxaqueca	95/14	41 (16-74)	Pacientes com enxaqueca x Sintomas do TGI funcionais (dispepsia e SII) e doenças Psicossomáticas.	9,8 anos	Enxaqueca Sintomas TGI (71% dos 109). SII=40% Vom=24,8% Dispep=24% Ansiedade e depressão altos	- Em pessoas com enxaqueca: sintomas funcionais do TGI são altamente prevalentes. - Há correlação entre sintomas funcionais do TGI com ansiedade e depressão.
Bradbeer et al. Austrália, 2013	Intervencional	1	1/0	7 anos	<i>H.pylori</i> Infecção	8 meses	Enxaqueca	- Mucosa gástrica infectada ativa fatores pró-inflamatórios gerando vasoespasm sistêmico – enxaqueca. - Erradicação do <i>H.pylori</i> : enxaqueca desaparece.

Segundo Nosedá, vários fatores pró-inflamatórios seriam capazes de ativar os nociceptores trigeminais localizados na vasculatura da duramater encefálica, gatilho para iniciar a crise de enxaqueca propriamente dita (NOSEDA; BURSTEIN, 2013). A introdução de moléculas pró-inflamatórias, bem como de peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP – *Calcitonin Gene-Related Protein*) e óxido nítrico (NO) nas meninges, pode ser a ponte entre a aura e o ataque de cefaleia na enxaqueca (RUSSO, 2015). Para Kurth et al. e diversos outros autores, o CGRP é fator crucial nesse evento devido a sua concentração aumentada no sangue durante os ataques de enxaqueca (KURTH et al., 2006).

5.10 Possível patogênese das neuropatias periféricas na DII (Doença Celíaca como parâmetro)

Como as NP têm elevada prevalência na Doença Celíaca, esta pode também ser referencial para a elucidação da possível patogênese de neuropatias na DII. Julga-se que na Doença Celíaca, tanto quanto na DII, o mecanismo básico esteja associado aos processos imunológicos porque o tratamento com a dieta sem glúten é suficiente para reduzir ou cessar o quadro de neuropatia naquela doença, ao passo que parte considerável das NP em DII são reduzidas ou resolvidas com terapêuticas imunomoduladoras, sendo que em aproximadamente 30% dos casos as neuropatias em DII são desmielinizantes (MORÍS, 2014; GONDIM et al., 2015). Novos estudos devem ser realizados em ambas as doenças para se determinar a real influência da má-absorção/desnutrição na gênese e na evolução das neuropatias periféricas (Tabelas 30 e 31).

Outro dado a favor da “hipótese imunológica” para a origem da NP é a alta prevalência de úlceras aftosas, tanto na DII (15 a 35%), como na Doença Celíaca (até 39%) (CAMPISI et al., 2008), provocadas pelo surgimento de grande quantidade de auto-anticorpos resultantes da perda de tolerância oral e da exposição à grande diversidade de antígenos (BIJELIC et al., 2019). Thawani et al., em trabalho com 28.232 pacientes suecos com Doença Celíaca, mostraram um risco maior que 2,5 vezes de neuropatia após 5 anos de doença que na população em geral e sugestão de um mecanismo imunológico como causa (THAWANI et al., 2015). Um estudo feito com crianças com diagnóstico firmado de Doença Celíaca mostrou neuropatia em 10,5% dos casos, sugerindo que a NP é subestimada (subclínica?) e tem início precoce (JERICHO et al., 2018). Os trabalhos que brotaram do estudo NEURODII, inclusive este, têm revelado um cenário de NP em DII bastante similar ao que ocorre na Doença Celíaca, incluindo um razoável percentual de 10,3% neuropatias de fibras finas assintomáticas encontrado nesta pesquisa.

Como o trabalho de Briani e colaboradores não demonstrou a presença de anticorpos no cerebelo de animais experimentais com ataxia por intolerância ao glúten, foi sugerido que a inflamação geral seria a causa das manifestações neurológicas na Doença Celíaca. Entretanto, outro estudo encontrou, em pessoas com sensibilidade ao glúten, 34% com NP e com anticorpos anti-gliadina circulantes, dos quais 74% sem enteropatia. Mostrou, ainda, que a dieta sem glúten eliminou a presença dos anticorpos anti-gliadina e provocou regressão total ou parcial da NP (HADJIVASSILIOU et al., 2006).

Diante dos resultados da presente pesquisa e tendo como lastro os recentes trabalhos da literatura disponível e os parâmetros fornecidos pela Doença Celíaca/Sensibilidade ao Glúten, aventamos que a neuropatia periférica em portadores de DII parece ser causada por um mecanismo imunológico (auto-anticorpos? reação cruzada? células T sensibilizadas?) dentro de um quadro de inflamação geral e continuada, ainda que eventualmente branda, provocada por perda da tolerância oral. Estudos que mostram muitos pacientes com sensibilidade ao glúten e neuropatia sem manifestar enteropatia (HADJIVASSILIOU et al., 2006), arrefecem a hipótese de desnutrição ou má-absorção como causa da neuropatia, embora não se possa descartá-la. Além disso, em pacientes com fibromialgia e NP e sem enteropatia, a dieta sem glúten reduziu em 30% os casos de neuropatia. Outro dado que reforça a “hipótese imunológica” e enfraquece a desnutrição como causa para as neuropatias foi a publicação de um caso de Síndrome de Guillain-Barré como primeira manifestação de Doença Celíaca em criança de 23 meses (PACITTO et al., 2017). Temos que lembrar, no entanto, que as neuropatias, analisadas como um todo, abrangem diversos subtipos, com vários estágios e diferentes causas.

5.11 Síntese de possível mecanismo fisiopatológico da cefaleia/enxaqueca na DII

Ante os resultados do presente trabalho e baseados na literatura disponível, um provável mecanismo fisiopatológico para a cefaleia/enxaqueca em pacientes com DII partiria de um cenário de base semelhante ao das neuropatias: um quadro de inflamação geral e continuada, ainda que, às vezes, inicialmente branda, associado à perda da tolerância oral por distúrbios no eixo encéfalo-intestino em pessoas geneticamente pré-dispostas. Nesses pacientes, em paralelo (ou anterior) ao quadro de inflamação sistêmica, a quebra da homeostase do eixo encéfalo-intestino provocaria a liberação de fatores nas meninges capazes de ativar os nociceptores do sistema trigeminovascular da duramater encefálica e liberar a comunicação entre os neurônios trigeminovasculares periféricos e os centrais localizados no

corno dorsal do núcleo espinal do nervo trigêmeo no tronco encefálico, desencadeando a crise de enxaqueca (BURSTEIN et al., 2015).

Em outros pacientes, a liberação desses fatores no plasma poderia ativar os nociceptores miofasciais localizados nos músculos pericraniais, provocando a cefaleia tensional. Estudos novos de profilaxia podem reforçar uma disfunção central, mesmo na cefaleia tensional. Nas enxaquecas, o CGRP parece ser um componente central, pois ele atuaria: 1) no eixo encéfalo-intestinal na sensibilização nervosa aferente visceral de origem gastrointestinal (KURTH et al., 2006), 2) na ativação dos nociceptores periféricos trigeminovasculares e 3) na ativação ou facilitação da transmissão dos impulsos nociceptivos dos neurônios trigeminais periféricos para os neurônios de segunda ordem do núcleo espinal do trigêmeo, neste último caso, sinalizando a passagem da fase de pródromos para o início efetivo da crise de cefaleia da enxaqueca. Anticorpos anti-CGRP foram capazes, segundo o laboratório fabricante, de bloquear a enxaqueca nessa fase (RUSSO, 2015; BURSTEIN et al., 2015).

5.12 Limitações deste Estudo

Embora todos tenham sido convidados, alguns pacientes com DII se recusaram a participar, o que representou uma pequena limitação desta pesquisa. Outros foram excluídos porque, embora tivessem aceitado o convite, não se submeteram ao exame físico neurológico e aos exames neurofisiológicos (TEC e/ou ENMG). Certamente as características debilitantes da DII, o estado psíquico (vários casos de depressão) e o “tempo desperdiçado” pela entrevista e pelos exames são aspectos que nos permitem compreender a recusa. Encontramos também prontuários com informações incompletas.

Na entrevista, pacientes e controles foram arguidos acerca das características e da história da cefaleia, o que pode ter gerado vieses de omissão ou exagero e, embora a entrevista tenha sido realizada pelo mesmo médico clínico, e os exames neurológicos pelo mesmo neurologista, não foi um trabalho cego para os médicos em relação aos pacientes com DII e aos indivíduos do grupo controle, o que traduz outra limitação da pesquisa. Vários entrevistados não souberam precisar o nome e a posologia dos medicamentos usados. Nas entrevistas, não foi estabelecida com a devida precisão a data de início da cefaleia/enxaqueca, o que tornou inviável confrontá-la com a data de início da DII.

Alguns pacientes com DII, à época da entrevista, não tinham diagnóstico preciso, se DC ou RU; isso foi considerado um fator de exclusão porque um dos objetivos da pesquisa era avaliar possíveis diferenças entre a DC e a RU. Outro aspecto a limitar os resultados deste

trabalho foi a impossibilidade, por limitação financeira do SUS, de avaliar as condições nutricionais de todos os envolvidos (dosagem de vitaminas e elementos-traço) para melhor precisar a sua participação na patogênese das neuropatias periféricas.

5.13 Perspectivas e considerações finais

Estabelecido o registro de alta prevalência de cefaleia/enxaqueca e neuropatia periférica em pacientes com DII e, levando-se em consideração a incidência e prevalência crescentes dessa enfermidade em países como o Brasil, espera-se que os médicos possam estar atentos a essas informações na sua prática diária. É nosso desejo prosseguir nessa linha de investigação e ampliar a casuística para próximo da totalidade de pacientes acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

Como a DII é doença multifatorial com importante componente genético e, dada a uniformidade étnica típica de muitos países onde pesquisas sobre a DII foram realizadas, sugerimos esforços para uma avaliação multicêntrica no Brasil (país com grande diversidade étnica) para melhor compreender os vários aspectos inerentes às MEI neurológicas e sua patogênese, o que certamente irá contribuir para aprofundar os conhecimentos sobre a própria DII, detalhe crucial para viabilizar o surgimento de novas estratégias terapêuticas.

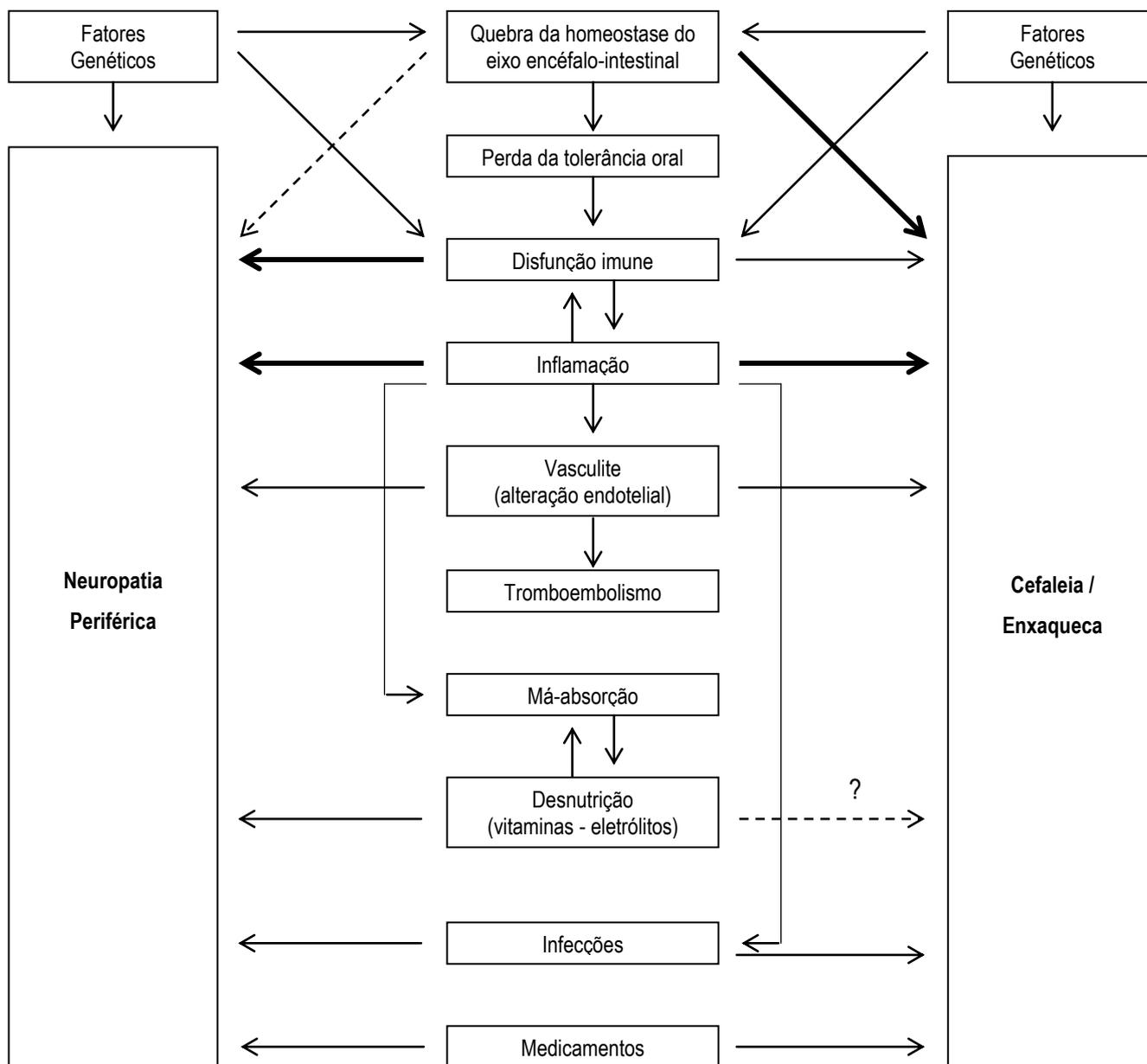
Portanto, com novos dados epidemiológicos, novos estudos do genoma, melhor compreensão das complexas interações do eixo encéfalo-intestino e dos caminhos fisiopatológicos que permeiam a DII, aliados ao surgimento de uma variedade de imunoterapias e neuroterapias na prática clínica, estudos no porvir poderão considerar um tratamento personalizado a partir das características da resposta inflamatória e das MEI de cada paciente, pois, certamente, elas podem variar de uma pessoa para outra, e até na mesma pessoa, em diferentes etapas da enfermidade.

Em suma, pacientes com DII apresentaram elevada prevalência de cefaleias, principalmente enxaqueca, em relação ao grupo controle, porém prevalência similar à das pessoas com Gastrite/Dispepsia (GD). Neste estudo as pessoas com GD, embora tenham apresentado prevalência de enxaqueca semelhante, manifestaram mais cefaleia tensional que os portadores de DC, o que pode ser explicado pelo maior grau de somatização verificada nessa condição. A mesma explicação/especulação pode ser feita em relação à maior prevalência de medida anormal da pressão arterial nos dispépticos em relação ao grupo de pacientes com DII. Como verificado em publicações recentes do estudo NEURODII, confirmou-se a alta prevalência de neuropatias periféricas em pacientes com DII. No entanto,

ficou demonstrado que pacientes com DII que manifestam cefaleia/enxaqueca constituem um subgrupo diferente daqueles que, tendo DII, apresentam neuropatia periférica.

Isso sugere a possibilidade da existência de diferentes mecanismos fisiopatológicos que partiriam de um cenário básico comum de perda da tolerância oral e inflamação geral em que a manifestação da cefaleia/enxaqueca resultaria da conjunção de quebra da homeostase do eixo encéfalo-intestino e excessiva secreção de CGRP e citocinas pró-inflamatórias, enquanto o surgimento de neuropatia periférica estaria atrelado a mecanismos imunológicos diretamente associados com a resposta imune aberrante, com as neuropatias de fibras grossas sendo mais prevalentes na DC do que da RU.

Figura 8: Representação esquemática dos possíveis mecanismos fisiopatológicos para cefaleia/enxaqueca e neuropatia periférica na Doença Inflamatória Intestinal propostos neste estudo.



Legenda:

→ Mecanismos fisiopatológicos com evidências mais fortes.

→ Mecanismos fisiopatológicos com evidência média.

---> Mecanismos fisiopatológicos com menor evidência.

? Não foram encontrados estudos na literatura acerca da referida associação.

6 CONCLUSÕES

A partir do desenvolvimento deste estudo, podemos concluir que:

- Pacientes com DII têm prevalência de cefaleia e enxaqueca maior que pessoas do grupo controle, e prevalência de cefaleia, de enxaqueca e de cefaleia tensional similar aos pacientes com GD;

- Pacientes com DC têm maior prevalência de enxaqueca do que as pessoas do grupo controle e possuem menor prevalência de cefaleia tensional que os pacientes com GD;

- Pacientes com RU não apresentaram, frente à cefaleia e seus subtipos, nenhuma associação com significado estatístico em relação aos portadores de DC, GD e às pessoas saudias; no entanto, em pacientes com RU, os dados mostram maior porcentagem de cefaleia e enxaqueca que as pessoas saudias, revelando uma tendência na direção de uma significância estatística;

- Pacientes com GD têm maior prevalência de cefaleia, enxaqueca e cefaleia tensional que o grupo controle, porém nenhuma diferença em relação aos pacientes dos grupos DII, DC e RU, exceto o fato de terem maior prevalência de cefaleia tensional que DC;

- Pacientes com GD manifestam maior prevalência de medida isolada anormal da pressão arterial que os pacientes com DII, DC e RU;

- Pacientes com DC têm um risco maior de desenvolver neuropatias de fibras grossas que os pacientes com RU e, em ambos os subgrupos de DII, observa-se uma alta porcentagem de neuropatia periférica, ao ser comparados com resultados de outros estudos recentes;

- Cefaleia e neuropatia periférica afetam diferentes grupos de pacientes com DII, tanto na DC como na RU.

É recomendável, para os médicos que atendem pacientes com DII, estar atentos na sua prática diária para o risco maior de cefaleia (em particular, enxaqueca) e de neuropatias periféricas, no sentido de melhorar o diagnóstico, o manejo terapêutico e a qualidade de vida dessas pessoas.

Estudos futuros com séries maiores e o uso de marcadores bioquímicos deverão jogar mais luz nos mecanismos fisiopatológicos relacionados à manifestação de cefaleia e neuropatia periférica em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

REFERÊNCIAS

- AAMODT, A.H.; STOVNER, L.J.; HAGEN, K. et al. Comorbidity of headache and gastrointestinal complaints. The head-HUNT study. *Cephalalgia*, v. 28, n. 2, p. 144-151, 2008.
- ACOSTA-RODRIGUEZ, E.V.; NAPOLITANI, G.; LANZAVECCHIA, A. et al. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nature Immunology*, v. 8, n. 9, p. 942-949, 2007.
- ALKHAWAJAH, M.M.; CAMINERO, A.B.; FREEMAN, H.J. et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: what we know and what we would need to know. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 19, n. 3, p. 259-265, 2013.
- ANANTHAKRISHNAN, A.N.; KHALILI, H.; KONIJETI, G.G. et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, v. 145, n. 5, p. 970-977, 2013.
- AÑES, M.; FUENMAYOR, M.; ROMERO, G. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista da Sociedade Venezuelana de Gastroenterologia*, v. 66, n. 3, p. 197-206, 2012.
- ANIWAN, S.; PARK, S.H.; LOFTUS, E.V. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease. *Gastroenterology Clinics*, v. 46, n. 3, p. 463-480, 2017.
- ATZENI, F.; DEFENDENTI, C.; DITTO, M.C. et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, v. 13, n. 1, p. 20-23, 2014.
- AUFES, JR. A. The history of Crohn's disease. *Surgical Clinics of North America*, v. 81, n.1, p.1-11, 2001.
- BATADUWAARACHCHI, V.R.; FENANDOPULE, N.; LIYANAGE, U. et al. The concurrent association of inflammatory polymyositis and Crohn's ileo-colitis in a Sri Lankan man: a case report of rare association and literature review. *BMC Gastroenterology*, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2014.
- BAUMGART, D.; SANDBORN, W. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, v. 369, n. 9573, p. 1641-1657, 2007.
- BAUMGART, D.C.; SANDBORN, W.J. Crohn's disease. *Lancet*, v. 380, n. 9853, p. 1590-1605, 2012.
- BEN-OR, O.; ZELNIK, N.; SHAOUL, R. et al. The neurologic profile of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Journal of Child Neurology*, v. 30, n. 5, p. 551-557, 2015.
- BENAVENTE, E.M.; MORIS, G. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *European Journal of Neurology*, v. 18, n. 1, p. 138-143, 2011.

BERNELL, O.; LAPIDUS, A.; HELLERS, G. Risk factors for surgery and posoperative recurrence in Crohn's disease. *Annals of Surgery*, v. 231, n. 1, p. 38-45, 2000.

BERNSTEIN, C.; FRIED, M.; KRABSHUIS, J.H. et al. Doença Inflamatória Intestinal: uma perspectiva global. *World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines*, p. 1-26, 2009.

BERNSTEIN, C.N.; BENCHIMOL, E.I.; BITTON, A. et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Extra-intestinal diseases in IBD. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, v. 2, n. 1, p. S73-S80, 2019.

BERNSTEIN, C.N.; BLANCHARD, J.F.; RAWSTHORNE, P. et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *American Journal of Gastroenterology*, v. 96, n. 4, p. 1116-1122, 2001.

BIJELIC, B.; MATIC, I.Z.; BEZU, I. et al. Celiac disease-specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Immunobiology*, v. 224, n. 1, p. 75-79, 2019.

BLONSKI, W.; BUCHNER, A.M.; LICHTENSTEIN, G.R. Inflammatory bowel disease therapy: current state of the art. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 27, n. 4, p. 346-357, 2011.

BOROVIKOVA, L.V.; IVANOVA, S.; ZHANG, M. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, v. 405, n. 6785, p. 458-462, 2000.

BOUMA, G.; STROBER, W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 3, n. 7, p. 521-533, 2003.

BRADBEER, L.; THAKKAR, S.; LIU, A. et al. Childhood headache and H. pylori: A possible association. *Australian Family Physician*, v. 42, n. 3, p. 134-136, 2013.

BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arquivos de Gastroenterologia* [online], v. 47, n. 3, p. 313-325, 2010.

BRIANI, C.; ZARA, G.; ALAEDINI, A. et al. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *Journal of Neuroimmunology*, v. 195, n. 1-2, p. 171-175, 2008.

BÜRK, K.; FARECKI, M.L.; LAMPRECHT, G. et al. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease. *Movement Disorders*, v. 24, n. 16, p. 2358-2362, 2009.

BURSTEIN, R.; NOSEDA, R.; BORSOOK, D. Migraine: multiple process, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, v. 35, n. 17, p. 6619-29, 2015.

CABRAL, M.G.; ABBY, F. Diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 11, n. 4, p. 17-21, 2012.

CADER, M.Z.; KASER, A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut*, v. 62, n. 11, p. 1653-1664, 2013.

- CADWELL, K.; LIU, J.Y.; BROWN, S.L. et al. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature*, v. 456, n. 7219, p. 259–263, 2008.
- CAMPISI, G.; LIBERTO, C.D.; CARROCCIO, A. Coeliac disease: oral ulcer prevalence. *Digestive and Liver disease*, v. 40, n. 2, p. 104-107, 2008.
- CAMPOS, F.G.; KOTZE, P.G. Burril Bernard Crohn (1884-1983): the man behind the disease. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 26, n. 4, p. 253-255, 2013.
- CARD, T.; HUBBARD, R.; LOGAN, R.F.A. Mortality in IBD: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, v. 125, n. 6, p. 1583-1590, 2003.
- CARR, I.; MAYBERRY, J.F. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). *American Journal of Gastroenterology*, v. 94, n. 10, p. 2918-2922, 1999.
- CHEBLI, J.M.F.; GABURRI, P.D.; DE SOUZA, A.F.M. et al. Benign intracranial hypertension during corticosteroid therapy for idiopathic ulcerative colitis: another indication for cyclosporine? *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 38, n. 9, p. 827-8, 2004.
- CHERAGHI, S.C.; DARYANI, N.E.; GHABAEE, M. A survey on migraine prevalence in patients with inflammatory bowel disease – a single centre experience. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, v. 8, n. 4, p. 282-288, 2016.
- CHOLAPRANEE, A.; ANANTHAKRISHNAN, A.N. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 22, n. 9, p. 2191–2199, 2016.
- CICARELLI, G.; ROCCA, G.D.; AMBONI, M. et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurological Sciences*, v. 24, n. 5, p. 311-317, 2003.
- COGNAT, E.; CRASSARD, I.; DENIER, C. et al. Cerebral venous thrombosis in inflammatory bowel disease eight cases and literature review. *International Journal of Stroke*, v. 6, n. 6, p. 487-492, 2011.
- COLOMBEL, J.F.; SANDBORN, W.J.; RUTGEERTS, P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn’s disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, v. 132, n. 1, p. 52-65, 2007.
- COSNES, J.; GOWER-ROUSSEAU, C.; SEKSIK, P. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, v. 140, n. 6, p. 1785-94, 2011.
- CROHN, B.B.; GINZBURG, L.; OPPENHEIMER, G.D. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association*, v. 99, n. 16, p. 1323-9, 1932.
- CRYAN, J.F.; DINAN, T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nature Review Neuroscience*, v. 13, n. 10, p. 701-712, 2012.

DA LUZ MOREIRA, A.; KIRAN, R.P.; LAVERY, I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *British Journal of Surgery*, v. 97, n. 1, p. 65-69, 2010.

DAGLI, N. et al. Is IBD a risk factor for early atherosclerosis?. *Angiology*, v. 61, n. 2, p. 198-204, 2009.

DANESE, S.; PANÉS, J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, v. 147, n. 5, p. 981-989, 2014.

DANZI, J.T. Extraintestinal manifestation of idiopathic inflammatory bowel disease. *Archives of Internal Medicine*, v. 148, n. 2, p. 297-302, 1988.

DE SOUZA, E.A.; HAYS, A.P.; CHIN, R.L. et al. Characteristic of patients with sensory neuropathy diagnosed with abnormal small nerve fibres on skin biopsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 77, n. 8, p. 983-985, 2006.

DE VOS, W.M.; DE VOS, E.A. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutritional Review*, v. 70, n. 1, p.545-556, 2012.

DEVIGILI, G.; TUGNOLI, V.; PENZA, P. et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*, v. 131, n. 7, p. 1912-1925, 2008.

DI GIOVANGIULIO, M.; VERHEIJDEN, S.; BOSMANS, G. et al. The neuromodulation of the intestinal immune system and its relevance in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, v. 6, p. 590, 2015.

DIGNASS, A.; GASCHÉ, C.; BETTENWORTH, D. et al. European consensus of the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 9, n. 3, p. 211-222, 2015.

DIMITROVA, A.K.; UNGARO, R.C.; LEBWOHL, B. et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*, v. 53, n. 2, p. 344-355, 2013.

DOBSON, R.; GIOVANNINI, G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, v. 260, n. 5, p. 1272-1285, 2013.

DOULBERIS, M.; SALEH, C.; BEYENBURG, S. Is there an association between migraine and gastrointestinal disorders? *Journal of Clinical Neurology*. v. 13, n. 3, p. 215-226, 2017.

ELSEHETY, A.; BERTORINI, T.E. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's Disease. *Southern Medical Journal*, v. 90, n. 6, p. 606-610, 1997.

ESLER, M.; KAYE, D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 35, n. 7, p. S1-S7, 2000.

FAGAGNINI, S.; HEINRICH, H.; ROSSEL, J.B. et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS ONE*, v. 12, n. 10, 2017.

FAUCI, A.S.; KASPER, D.L.; HAUSER, L. et al. Harrison's Principles of internal medicine. *McGraw-Hill Professional*, v. 2, 18 ed., 2011, 4012 p.

FIELDING, J.F. "Inflammatory" bowel disease. *British Medical Journal*, v. 290, p. 47-8, 1985.

FLORES, A. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 60, n. 8, p. 2436-2445, 2015.

FORD, S.; FINKEL, A.G.; ISAACS, K.L. Migraine in patients with inflammatory bowel disorders. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 43, n. 5, p. 499, 2009.

FUJIKAWA, T.; TAKAYAMA, K. Spinal cord abscess and inflammatory bowel disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 108, n. 3, p. 253-254, 2015.

FULLER-THOMSON, E.; SULMAN, J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 12, n. 8, p. 697-797, 2006.

GALBRAITH, R.F.; SUMMERSKILL, W.H.J.; MURRAY, J. Systemic lupus erythematosus, cirrhosis and ulcerative colitis after thymectomy for myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*, v. 270, p. 229-232, 1964.

GARLAND, C.F.; LILIENFELD, A.M.; MENDELOFF, A.J. et al. Incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease in fifteen areas of the United States. *Gastroenterology*, v. 81, n. 6, p. 1115-24, 1981.

GENDELMAN, S.; PRESENT, D. Neurological complications of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, v. 82, p. 1065, 1982.

GENIZI, J.; SRUGO, I.; KEREM, N.C. Primary headache in children and adolescents: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Journal of Headache & Pain management*, v. 1, n. 2, 2016.

GHANCHI, F.D.; REMBACKEN, B.J. Inflammatory bowel disease and the eye. *Survey of Ophthalmology*, v. 48, n. 6, p. 663-676, 2003.

GONDIM, F.A.A.; BRANNAGAN, T.H.; SANDER, H.W. et al. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain*, v. 128, n. 4, p. 867-879, 2005.

GONDIM, F.A.A.; OLIVEIRA, G.R.; TELES, B.C.V. et al. A case-control study of the prevalence of neurological diseases in inflammatory bowel disease (IBD). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 73, n. 2, p. 119-124, 2015.

GONDIM, F.A.A.; OLIVEIRA, G.R.; ARAÚJO, D.F. et al. Two patients with co-morbid myasthenia gravis in a Brazilian cohort of inflammatory bowel disease. *Neuromuscular Disorders*, v. 24, n. 11, p. 999-1002, 2014.

GONDIM, F.A.A. *Neuropatias periféricas e manifestações neurológicas em duas populações de pacientes com doença inflamatória intestinal de diferentes nacionalidades*. 2008. Tese de Livre-Docência – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo.

GONDIM, F.A.A.; LEITÃO, A.M.F. *A Neurologia da Doença Inflamatória Intestinal*. 1th ed. EdUnichristus. 2016. ISBN: 978-85-99562-85-7.

GORGUN, E.; REMZI, F.H.; GOLDBERG, J.M. et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery*, v. 136, n. 4, p. 795-803, 2004.

GREESTEIN, A.J.; JANOWITZ, H.D.; SACHAR, D.B. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study 700 patients. *Medicine*, v. 55, n. 5, p. 401-412, 1976.

HADJIVASSILIOU, M. GRÜNEWALD, R.A.; LAWDEN, M. et al. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology*, v. 56, n. 3, p. 385-388, 2001.

HADJIVASSILIOU, M.; GRÜNEWALD, R.A.; KANDLER, R.H. et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 77, n. 11, p. 1262-1266, 2006.

HANAUER, S.B.; SANDBORN, W.J.; RUTGEERTS, P. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, v. 130, n. 2, p. 323-33, 2006.

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, v. 33, n. 9, p. 629-808, 2013.

HEDIN, C.R.H.; VAVRICKA, S.R.; STAGG, A.I. et al. The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications of IBD research, diagnosis, and therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 13, n. 5, p. 541-554, 2019.

HOIVIK, M.L.; REINISCH, W.; CVANCAROVA, M. et al. Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10 year follow-up. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, v. 39, n. 1, p. 69-76, 2014.

HOLDEN, W.; ORCHARD, T. WORDSWORTH. Enteropathic Arthritis. *Reumatic Diseases Clinics of North America*, v. 29, n. 3, p. 513-30, 2003.

HOPKINS, D.J.; HORAN, E.; BURTON, I.L. et al. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *British Journal of Ophthalmology*, v. 58, n. 8, p. 732, 1974.

HOSSEINZADEH, M.; KHOSRAVI, A.; SAKI, K. et al. Evaluation of Helicobacter pylori infection in patients with common migraine headache. *Archives of Medical Science*, v. 7, n. 5, p. 844-849, 2011.

HUETING, W.E.; GOOSZEN, H.G.; VAN LAARHOVEN, C.J.H. Sexual function and continence after ileo pouch anal anastomosis: A comparison between a meta-analysis and a questionnaire survey. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 19, n. 3, p. 215-218, 2004.

HUNTER, D.J. Gene-environment interactions in human diseases. *Nature Reviews Genetics*, v. 6, n. 4, p. 287-298, 2005.

ISENE, R.; BERNKLEV, T.; HOIE, O. et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 50, n. 3, p. 300-305, 2015.

IVANOV, I.I.; FRUTOS, R.L.; MANEL, N. et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host & Microbe*, v. 4, n. 4, p. 337-349, 2008.

JACKSON, L.M.; O'GORMAN, P.J.; OCONNELL, J. et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 90, n. 3, p. 183-188, 1997.

JERICHO, H.; GUANDALINI, S. Extraintestinal manifestation of celiac disease in children. *Nutrients*, v. 10, n. 6, p. 755-766, 2018.

JEWEL, D.P. Ulcerative colitis. In: FELDMAN, M. et al. *Sleisenger; Fordtran's gastrointestinal and liver disease Pathophysiology, diagnosis and management*. 7th ed. Philadelphia: W B Saunders, p. 2039-2067, 2002.

JOSTINS, L.; RIPKE, S.; WEERSMA, R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, v. 491, n. 7422, p. 119-124, 2012.

KANIECKI, R.G. Tension-type headache. *Continuum*, v. 18, n. 4, p. 823-834, 2012.

KAROLYI, Z.; EROS, N.; UJSZASZY, L. et al. Cutaneous and mucosal manifestations of inflammatory bowel disease. *Orvosi Hetilap*, v. 141, p. 1391-1395, 2000.

KELLECI, U.A.; CALHAN, T.; SAHIN, A. et al. The prevalence of headache in Crohn's disease: single-center experience. *Gastroenterology Research and Practice*, v. 2016, Article ID 6474651, 6 pages, 2016.

KELLER, J.J.; WANG, J.; HWANG, Y.L. et al. Increased risk of stroke among patients with Crohn's disease: a population-based matched cohort study. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 30, n. 5, p. 645-53, 2015.

KHALILI, H.; MALIK, S.; ANANTHAKRISHNAN, A.N. et al. Identification and characterization of a novel association between dietary potassium and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Frontiers in Immunology*, v. 7, p. 554, 2016.

KHALILI, H.; HIGUCHI, L.M.; ANANTHAKRISHNAN, A.N. et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*, v. 62, n. 8, p. 1153–1159, 2013.

KHALILI, H.; CHAN, S.S.M.; LOCHHEAD, P. et al. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 15, n. 9, p. 525-535, 2018.

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

KIRSNER, J.B. Crohn's disease: yesterday, today and tomorrow. *Gastroenterology*, v.112, n. 3, p. 1028-30, 1997.

KIRSNER, J.B. Historical origins of current IBD concepts. *World Journal of Gastroenterology*, v. 7, n. 2, p. 175-184, 2001.

KNOX, D.L.; SCHACHAT, A.P.; MUSTONEN, E. Primary, secondary and coincidental ocular complications of Crohn's disease. *Ophthalmology*, v. 91, n. 2, p. 163-173, 1984.

KOH, K.B. *Stress and somatic symptoms*. In: Stress and Illness, Springer Link. Korea. p. 55-63, 2018.

KORNBLUTH, A.; SACHAR, D.B. Practice parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *American Journal of Gastroenterology*, v. 105, n. 3, p. 501-23, 2010.

KRACHMER, J.H.; MANNIS, M.J.; HOLLAND, E.J. *Cornea*. Elsevier, 3rd edition, 2011.

KURTH, T.; HOLTMANN, G.; NEUFANG-HÜBER, J. et al. Prevalence of an unexplained upper abdominal symptoms in patients with migraine. *Cephalalgia*, v. 26, n. 5, p. 506-510, 2006.

LANNA, C.C.D.; FERRARI, M.C.A.; CARVALHO, M.A.P. et al. Manifestações articulares em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 1, n. 46, p. 45-51, 2006.

LEE, S.H.; KWON, J.; CHO, M.L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*, v. 16, n. 1, p. 26-42, 2018.

LEONE, V.A.; CHAM, C.M.; CHANG, E.B. Diet, gut microbes and genetics in immune function: can we leverage our current knowledge to achieve better outcomes in inflammatory bowel diseases? *Current Opinion in Immunology*, v. 31, p. 16-23, 2014.

LIM, M.L; WALLACE, M.R. Infectious diarrhea in history. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 18, n. 2, p. 261-74, 2004.

LIN, M.V.; BLONSKI, W.; LICHTENSTEIN, G.R. What is the optimal therapy for Crohn's disease: step-up or to-down? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, v. 4, n. 2, p. 167-180, 2010.

LIONETTI, E.; FRANCAVILLA, R.; MAIURI, L. et al. Headache in Pediatric Patients With Celiac Disease and Its Prevalence as a Diagnostic Clue. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 49, n. 2, p. 202-207, 2009.

LIPTON, R.B.; DODICK, D.; SADOVSKY, R. et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*, v. 61, n. 3, p. 375-382, 2003.

LIPTON, R.B.; STEWART, W.F.; DIAMOND, S. et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, v. 41, n. 7, p. 646-657, 2001.

LOCKHART-MUMMERY, H.E.; MORSON, B.C. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut*, v. 1, n. 2, p. 87-105, 1960.
LOCKHART-MUMMERY, J.P. A discussion on ulcerative colitis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 16, p. 97-100, 1923.

LOFTUS JR, E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, v. 126, n. 6, p. 1504-17, 2004.
LOSSOS, A.; RIVER, Y.; ELIAKIM, A. et al. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology*, v. 45, n. 3, p. 416-421, 1995.

MAHMOUD REZA, A.; FIROZEH, H.; HOVMAN, A. et al. Pseudotumor cerebri in a case of ulcerative colitis with sagittal sinus thrombosis. *Iranian Journal of Pediatrics*, v. 23, n. 1, p. 109-12, 2013.

MARRIE, R.A.; COHEN, J.; STUVE, O. et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 21, n. 3, p. 282-293, 2015.

MARTINS, A.L.; VOLPATO, R.A.; ZAGO-GOMES, M.P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology*, v. 18, n. 1, p. 87, 2018.

MAWUNTU, A.H.P.; MAHAMA, C.N.; KHOSAMA, H. et al. Early detection of peripheral neuropathy using stimulated skin wrinkling test in human immunodeficiency virus infected patients. *Medicine (Baltimore)*, v. 97, n. 30, p. 1-6, 2018.

MCDOLE, J.R.; WHEELER, L.W.; MCDONALD, K.W. et al. Globet cells deliver luminal antigen to DC103⁺ dendritic cells in the small intestine. *Nature*, v. 483, n. 7389, p. 345-349, 2012.

MCVAY, L.D.; KEILBAUGH, S.A.; WONG, T.M.H. et al. Absence of bacterially induced RELM β reduces injury in the dextran sodium sulfate model of colitis. *Journal of Clinical Investigation*, v. 116, n. 11, p. 2914-2923, 2006.

MEDINA-CONTRERAS, O.; GEEM, D.; LAUR, O. et al. CX3CR1 regulates intestinal macrophage homeostasis, bacterial translocation, and colitogenic Th17 responses in mice. *Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 12, p. 4787-4795, 2011.

MENEGHEL, A.; ZULIAN, F.; MARTINI, G. et al. Ischemic ulceratives colitis in juvenile dermatomyositis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 49, n. 5, p. 549, 2009.

MEUCCI, G.; RADAELLI, F.; PRADA, A. et al. Increased Prevalence of Migraine in Patients with Uninvestigated Dyspepsia Referred for Open-Access Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Endoscopy*. v. 37, n. 7, p. 622-625, 2005.

MINA, C.B.; DOBOVSKI-POSLON, M.; BIBIC, Z. et al. The influence of chronic stress on health and coping mechanisms. *Sanamed*, v. 14, n. 1, p. 97-101, 2019.

MODIRI, A.M.; KOWALCZYK, M.; PARKMAN, H.P. Headaches in gastroparesis: headaches severity correlates with gastroparesis symptoms severity. *Gastroenterology*, v. 142, n. 5, p. S-551, 2012.

MOISSET, X.; BOMMELAER, G.; BOUBE, M. et al. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: a tertiary-care centre cross-sectional study. *European Journal of Pain*, v. 21, n. 9, p. 1550-1560, 2017.

MORÍS, G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 5, p. 1228-1237, 2014.

MORRISON, J.F.; NAROTAM, P.K.; NATHOO, N. Rhinogenic metastatic brain and spinal cord abscesses in Crohn's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 121, p. 35-38, 2014.

MOTA, E.; KISS, D.R.; TEIXEIRA, M.G. et al. Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 27, n. 4, p. 349-363, 2007.

MOTA, E.S. Manifestações Extra-Intestinais em Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. 2007. 113 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2007.

MOULTON, C.D.; PAULIDIS, P.; NORTON, C. et al. Depressive symptoms in inflammatory bowel disease: an extraintestinal manifestation of inflammation? *Clinical & Experimental Immunology*, v. 197, n. 3, p. 308-318, 2019.

MOWAT, C.; COLE, A.; WINDSOR, A.L. et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, v. 60, n. 5, p. 571-607, 2011.

MULDER, D.J.; NOBLE, A.J.; JUSTINICH, C.J. et al. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 8, n. 5, p. 341-48, 2014.

MUT, S.E.; KUTLU, G.; UCLER, S. et al. Reversible encephalopathy due to sulfasalazine. *Clinical Neuropharmacology*, v. 31, n. 6, p. 369-71, 2008.

- NAVANEETHAN, U.; SHEN, B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v.16, n. 9, p. 1598–1619, 2010.
- NEURATH, M.F. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 14, n. 5, p. 329-42, 2014.
- NG, W.P.; LEE, K.O.; SHEN, L. et al. EMLA-induced skin wrinkling for the detection of diabetic neuropathy. *Frontiers in Neurology*, v. 4, p. 126, 2013.
- NG, S.C.; BERNSTEIN, C.N.; VATN, M.H. et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, v. 62, n. 4, p. 630-649, 2013.
- NG, S.C.; SHY, H.Y.; HAMIDI, N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, 2018.
- NOSEDA, R.; BURSTEIN, R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of the pain. *Pain*, v. 154, n. 1, p. 44-53, 2013.
- OLIVEIRA, G.R.; COSTA, A.C. et al. Migraine prevalence is increased in patients with ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Journal of Neurology*, v. 255, p. 215, 2008.
- OLIVEIRA, G.R.; TELES, B.C.V.; BRASIL, E.T. et al. Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 14, n. 3, p. 389-95, 2008a.
- OMENETTI, S.; PIZARRO, T.T. The Treg/Th17 axis: a dynamic balance regulated by the gut microbiome. *Frontiers in Immunology*, v. 6, p. 639, 2015.
- PABST, O.; ZWEIGERDT, R.; ARNOLD, H.H. Targeted disruption of the homeobox transcription factor Nkx2-3 in mice results in postnatal lethality and abnormal development of small intestine and spleen. *Development*, v. 126, n. 10, p. 2215–2225, 1999.
- PACITTO, A.; PAGLINO, A.; DI GENOVA, L. et al. Celiac Disease presenting with peripheral neuropathy in children: a case report. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.14, n. 7, p. 785, 2017.
- PARENTE, J.M.L.; COY, C.S.R.; CAMPELO, V. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 4, p. 1197-1206, 2015.
- PARK, J.W.; CHO, Y.S.; LEE, S.Y. et al. Concomitant functional gastrointestinal symptoms influence psychological status in Korean migraine patients. *Gut Liver*, v. 7, n. 6, p. 668–674, 2013.
- PHILLIPS, R.K.; RITCHIE, J.K.; HAWLEY, P.R. Proctocolectomy and ileostomy for ulcerative colitis: The longer term story. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 82, n. 7, p. 386-7, 1989.

PITHADIA, A.B.; JAIN, S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports*, v. 63, n. 3, p. 629-642, 2011.

PNG, C.W.; LINDÉN, S.K.; GILSHENAN, K.S. et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *American Journal of Gastroenterology*, v. 105, n. 11, p. 2420–2428, 2010.

RAMOS, G.P.; PAPADAKIS, K.A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 94, n. 1, p. 155-165, 2019.

RANKIN, G.B.; WATTS, H.D.; MELNYK, C.S. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology*, v. 77, n. 4, p. 914-920, 1979.

ROCCHIO, M.A.; CHA, C.J.M.; HAAS, K.F. et al. Use of chemically defined diets in the management of patients with acute inflammatory bowel disease. *American Journal of Surgery*, v. 127, n. 4, p. 469-75, 1974.

RODRIGO QUERA, P.; RENATO PALMA, C. Enfermedades Inflamatorias Intestinales: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn – Parte 1: Epidemiología, cuadro clínico y diagnóstico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, v. 19, n. 4, p. 331-341, 2008.

ROSA, N.; GIAMUNDO, A.; JURA, A. et al. Mesalazine-associated benign intracranial hypertension in a patient with ulcerative colitis. *American Journal of Ophthalmology*, v. 136, n. 1, p. 212-3, 2003.

ROTHFUSS, K.S.; STANGE, E.F.; HERRLINGER, K.R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, v. 12, n. 30, p. 4819–4831, 2006.

RUEMMELE, F.M.; EL KHOURY M.G.; TALBOTEC, C. et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 43, n. 5, p. 603–609, 2006.

RUSSO, A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 55, p. 533-552, 2015.

SALMON, J.F.; WRIGHT, J.P.; MURRAY, A.D.N. Ocular inflammation in Crohn's disease. *Ophthalmology*, v. 98, n. 4, p. 480-484, 1991.

SALZMAN, N.H.; UNDERWOOD, M.A.; BEVINS, C.L. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Seminars in Immunology*, v. 19, n. 2, p. 70–83, 2007.

SANCHEZ-MUNOZ, E.; DOMINGUEZ-LOPEZ, A.; YAMAMOTO-FURUCHO, J. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, v. 14, n. 27, p. 4280-4288, 2008.

SANDS, B.E. *Crohn's disease*. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. (EDS). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Pathophysiology, Diagnosis and Management. 7th ed. Philadelphia: WBSanders, p. 2005-2038, 2002.

SARCHIELLI, P.; ALBERTI, A.; BALDI, A. et al. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache*, v. 46, n. 2, p. 200-207, 2006.

SATSANGI, J.; SILVERBERG, M.S.; VERMEIRE, S. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, v. 55, n. 6, p. 749-753, 2006.

SELBY, W.; PAULI, P.; CROTTY, B. et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology*, v. 132, n. 7, p. 2313-2319, 2007.

SEOW, C.H.; BENCHIMOL, E.I.; GRIFFITHS, A.M. et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 16, n. 3, 2008.

SIDDARTH, S.; KUMAR, N.; LOFTUS JR, E.V. et al. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: Increasing relevance in the era of biologics. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 19, n. 4, p. 864-72, 2013.

SMITH, A.M.; RAHMAN, F.Z.; HAYEE, B.H. et al. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. *Journal of Experimental Medicine*, v. 206, n. 9, p. 1883-1897, 2009.

SMITH, C.; KAVAR, B. Extensive spinal epidural abscess as a complication of Crohn's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 17, n. 1, p. 144-6, 2010.

SMITH, M.S.; WAKEFIELD, A.J. Crohn's disease: ancient and modern. *Postgraduate Medical Journal*, v. 70, n. 821, p. 149-53, 1994.

SMITH, P.D.; OCHSENBAUER-JAMBOR, C.; SMYTHIES, L.E. Intestinal macrophages: unique effector cells of the innate immune system. *Immunological Reviews*, v. 206, n. 1, p. 149-159, 2005.

SOHRABPOUR, A. A.; REZVAN, H.; AMINI-KAFIABAD, S. et al. Current therapeutic approaches in inflammatory bowel disease. *Current Pharmaceutical Design*, v. 16, n. 33, p. 3668-83, 2010.

SPAGNOLI, C.; PISANI, F.; DI MARIO, F. et al. Peripheral neuropathy and gastroenterologic disorders: an overview on an underrecognized association. *Acta Biomedica*, v. 89, n. 9, p. 22-32, 2018.

STEPHEN, B.; HANAUER, M.D. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 12, n. 1, p. S3-S9, 2006.

- STEWART, W.F.; LIPTON, R.B.; KOLODNER, K.B. et al. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*, v. 88, n. 1, p. 41-52, 2000.
- STOVNER, L.J.; NICHOLS, E.; STEINER, T.J. et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden Disease Survey 2016. *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 11, p. 954-976, 2018.
- SZABO, N.; LUKACS, S.; KULCSAR, J. et al. Association of idiopathic inflammatory myopathy and Crohn's disease. *Clinical Rheumatology*, v. 28, p. 99-101, 2009.
- TEOH, H.L.; CHOW, A.; WILDER-SMITH, E.P. Skin wrinkling for diagnosis small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin response. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 9, n. 7, p. 835-837, 2008.
- THAWANI, S.; BRANNAGAN, T.H.; LEBWOHL, B. et al. Risk of neuropathy among 28.232 patients with biopsy-verified celiac disease. *JAMA Neurology*, v. 72, n. 7, p. 806-811, 2015.
- TORRE, C.D.; LUCCHETTA, M.; CACCIAVILLANI, M. et al. Reversible isolated sensory axonal neuropathy due to cobalamin deficiency. *Muscle Nerve*, v. 45, n. 3, p. 428-430, 2012.
- TRAVIS, S.P.; STANGE, E.F.; LÉMANN, M. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*, v. 55, n. 1, p. 16-35, 2006.
- TRIANAFILIDIS, J.K.; MERIKAS, E.; GEORGOPOULOS, F. et al. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 5, p. 185-210, 2011.
- TYSK, C.; LINDBERG, E.; JÁMEROT, G. et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. *Gut*, v. 29, n. 7, p. 990-996, 1988.
- UHLIG, H.H.; MCKENZIE, B.S.; HUE, S. et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity*, v. 25, n. 2, p. 309-318, 2006.
- VAN BODEGRAVEN, A.A.; SCHOORL, M.; LINSKENS, R.K. et al. Persistent activation of coagulation and fibrinolysis after treatment of active ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 14, n. 4, p. 413-8, 2002.
- VAN DER SLOOT, K.W.; JOSHI, A.D.; BELLAVANCE, D.R. et al. Visceral adiposity, genetic susceptibility and risk of complications among individuals with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 23, n. 1, p. 82-88, 2017.
- VAN DER SLUIS, M.; DE KONING, B.A.E.; DE BRUIJN, A.C.J. et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that Muc2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*, v. 131, n. 1, p. 117-129, 2006.

- VAN DER WOUDE, C.J.; KOLACEK, S.; DOTAN, I. et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns & Colitis*, v. 4, n. 5, p. 493–510, 2010.
- VAN HEMERT, S.; BREEDVELD, A.C.; ROVERS, J.M.P. et al. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of literature and clinical implications. *Frontiers in Neurology*, v. 5, n. 241, p. 1-7, 2014.
- VANMOLKOT, F.H.; DE HOON, J.N. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine. *Cephalalgia*, v. 27, n. 7, p. 843-846, 2007.
- VAVRICKA, S.R.; SCHOEPFER, A.; SCHARL, M. et al. Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 21, n. 8, p. 1982-1992, 2015.
- VEGH, Z.; GOLOVICS, P.A.; LOVASZ, B.D. et al. Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases: prevalence and predictors from a population-based inception cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 50, n. 3, p. 306-11, 2015.
- VELOSO, F.T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World Journal of Gastroenterology*, v. 17, n. 22, p. 2702-2707, 2011.
- VERMEIRE, S.; O'BYRNE, S. KEIR, M. et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*, v. 384, n. 9940, p. 309–318, 2014.
- VICTORIA, C.R.; SASSAK, L.Y.; NUNES, H.N.C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in Midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 46, n. 1, p. 20-25, 2009.
- VILLAIN, M.D.; PAGEAUX, G.P.; VEYRAC, M. et al. Effect of acetazolamide on ocular hemodynamics in pseudotumor cerebri associated with inflammatory bowel disease. *American Journal of Ophthalmology*, v. 134, n. 5, p. 778-80, 2002.
- WAHED, M.; LOUIS-AUGUSTE, J.R.; BAXTER, L.M. et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine / mercaptopurine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 15, n. 30, p. 614-20, 2009.
- WEINSTOCK, L.B.; BOSWORTH, B.P.; SCHERL, E.J. et al. Crohn's disease is associated with restless legs syndrome. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 16, n. 2, p. 275-9, 2010.
- WEST, R. Psychotherapy of ulcerative colitis. *Lancet*, v. 2, p. 899-903, 1946.
- WILDER-SMITH, E.P.V. Stimulated skin wrinkling as an indicator of limb sympathetic function. *Clinical Neurophysiology*, v. 126, n. 1, p. 10-16, 2015.
- WILDIN, R.S.; RAMSDELL, F.; PEAKE, J. et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nature Genetics*, v. 27, n. 1, p. 18–20, 2001.

WILLEMZE R.A.; LUYER, M.D.; BUURMAN, W.A. et al. Neural reflex pathways in intestinal inflammation: hypothesis to viable therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 12, n. 6, p. 353-362, 2015.

WILLOT, S.; NOBLE, A.; DESLANDRES, C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: an 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 17, n. 12, p. 2521-6, 2011.

WU, S.; RHEE, K.J.; ALBESIANO, E. et al. A human colonic comensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 cell responses. *Nature Medicine*, v. 15, n. 9, p. 1016-1022, 2009.

XAVIER, R.J.; PODOLSKY, D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, v. 448, n. 7152, p. 427-434, 2007.

YARUR, A.J.; CZUL, F.; LEVY, C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v.20, n. 9, p. 1655-1667, 2014.

ZEITZ, J.; AK, M.; MÜLLER-MOTTET, S. et al. Pain in IBD patients: very frequent and frequently insufficiently taken into account. *PLoS ONE*, v. 11, n. 6, 2016.

ZELNIK, N.; PACHT, A.; OBEID, R. et al. Range of Neurologic Disorders in Patients With Celiac Disease. *Pediatrics*, v. 113, n. 6, p. 1672-1676, 2004.

ZENEWICZ, L.A.; ANTON, A.; FLAVELL, R.A. CD4 T cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends in Molecular Medicine*, v. 15, n. 5, p. 199-207, 2009.

ZÉPHIR, H.; GOWER-ROUSSEAU, C.; SALLERON, J. et al. Milder multiple sclerosis course in patients with concomitant inflammatory bowel disease. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 20, n. 8, p. 1135-39, 2014.

ZEZOS, P.; MPOUMPONARIS, A.; KOUTSOPETRAS, P. et al. Acute motor sensory polyneuropathy complicating active ulcerative colitis with a patchy distribution. *Acta Gastroenterologica Belgica*, v. 70, n. 2, p. 226-230, 2007.

ZEZOS, P.; KOUKLAKIS, G.; SAIBIL, F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 38, p. 13863-13878, 2014.

ZHERNAKOVA, A.; KURILSHIKOV, A.; BONDER, M.J. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, v. 352, n. 6285, p. 565-569, 2016.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Paciente

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Estou realizando uma pesquisa com a finalidade de avaliar as complicações neurológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal. O objetivo é estabelecer se há relação causal entre as doenças inflamatórias intestinais e as eventuais manifestações neurológicas apresentadas.

O paciente será avaliado rotineiramente pela equipe envolvida na pesquisa.

É necessário esclarecer que:

1. a participação na pesquisa deverá ser de livre e espontânea vontade;
2. ao participar da pesquisa, o paciente não ficará exposto a nenhum risco;
3. a sua identificação ficará mantida em segredo;
4. a desistência poderá ocorrer a qualquer momento, sem prejuízo para a sua assistência;
5. será permitido o acesso às informações sobre procedimentos relacionados à pesquisa;
6. somente após ter sido devidamente esclarecido e ter entendido o que foi explicado, deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para participar da pesquisa.

Em caso de dúvida poderá comunicar-se com o pesquisador pelo telefone _____ ou diretamente no endereço _____.

O Comitê de Ética em Pesquisa encontra-se disponível para reclamações pertinentes à pesquisa pelo telefone _____.

Fortaleza, ____ de _____ de _____

Assinatura do sujeito da pesquisa

Francisco de Assis Aquino Gondim ou outro Pesquisador

APÊNDICE B – Questionário da avaliação padrão de cefaleia**PROTOCOLO DE CEFALÉIA**

Pressão Arterial: _____

História de Hipertensão arterial: () Sim () Não

Anamnese da dor:**1 – Localização da dor:**

- | | |
|---------------|-----------------|
| () Frontal | () Vertex |
| () Parietal | () Nuca |
| () Occipital | () Ocular |
| () Temporal | () Supraocular |

2 - Duração:

- Horas: () Menos de 1 hora
() 1 a 4 horas
() 4 a 72 horas
() Mais de 72 horas

3 – Lateralidade:

- | | |
|----------------|--------------------|
| () Unilateral | () Bilateral |
| () Alternante | () Não alternante |

4 – Caráter da dor:

- | | |
|---------------|----------------|
| () Em peso | () Em pressão |
| () Em aperto | () Pulsátil |
| () Explosiva | () Em pontada |

5 – A dor agrava com a movimentação / atividade rotineira?

- | | |
|---------|---------|
| () Não | () Sim |
|---------|---------|

Especifique: _____

6 – Intensidade da dor:

- | | |
|---------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Leve | <input type="checkbox"/> Moderada |
| <input type="checkbox"/> Severa | <input type="checkbox"/> Incapacitante |

Escala numérica da dor:

1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

7 – Acompanhamentos:

- | | |
|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Fotofobia | <input type="checkbox"/> Congestão nasal |
| <input type="checkbox"/> Fonofobia | <input type="checkbox"/> Rinorréia |
| <input type="checkbox"/> Náusea | <input type="checkbox"/> Lacrimejamento |
| <input type="checkbox"/> Vômito | <input type="checkbox"/> Ptose |

8 – Presença de auras:

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
|------------------------------|------------------------------|

Se sim, quais?

- Visão dupla
- Paresias de um ou mais nervos cranianos
- Hemiparesias e/ou dormência
- Paresia bilateral
- Afasia
- Dificuldade na fala
- Vertigem
- Tinnitus
- Diminuição da audição
- Ataxia
- Diminuição do nível de consciência
- Escotoma ou cegueira monoocular reversível completamente

- Tipo de cefaléia de acordo com a classificação internacional:
-

- Escala de impedimento funcional:

1. Quantos dias nos últimos 3 meses você faltou ao trabalho ou à escola devido a suas dores de cabeça? _____ dias.
2. Quantos dias nos últimos 3 meses sua produtividade no trabalho ou na escola foi reduzida pela metade ou mais devido a suas crises de dor de cabeça? _____ dias.
3. Quantos dias nos últimos 3 meses você não fez seu trabalho de casa devido a sua dor de cabeça? _____ dias.
4. Quantos dias nos últimos 3 meses sua produtividade no trabalho de casa foi reduzida pela metade ou mais devido às crises de dor de cabeça? (Não inclui os dias perdidos da questão 3)
5. Quantos dias nos últimos 3 meses você perdeu atividades familiares, sociais ou de tempo livre devido à dor de cabeça? _____ dias.
6. Quantos dias nos últimos 3 meses você teve uma dor de cabeça? _____ dias.

- PERGUNTAS ESPECÍFICAS DA DOENÇA INTESTINAL:

- Você acha que sua dor de cabeça piora durante as crises de diarreia, constipação, dor abdominal da DC ou RCU?

() Sim () Não

- Acompanhamentos:

() Fotofobia	() Congestão nasal
() Fonofobia	() Rinorréia
() Náusea	() Lacrimejamento
() Vômito	() Ptose

- A cefaleia piorou com o uso de mesalazina?

() Sim () Não

- A cefaleia piorou com o uso de metranidazol?

() Sim () Não

- A cefaleia piorou com o uso de azatioprina?

() Sim () Não

- Lista de medicações em uso agora:

- Usou corticoide?

() Sim () Não

Se sim, você percebeu que após a introdução do corticoide, a frequência das crises de cefaleia diminuiu?

() Sim () Não

7. Há história prévia de:

Paralisia facial: () Sim () Não

Síncope: () Sim () Não

Vertigem: () Sim () Não

8. Se o paciente tem aura, você percebeu que após a introdução do corticoide, as auras:

Diminuíram em frequência: () Sim () Não

Diminuíram em duração: () Sim () Não

Ficaram menos intensas: () Sim () Não

9. Outras queixas neurológicas:

() Formigamento

() Dormência

() Fraqueza

() Dor nos braços, pernas

() Cãimbras

10. História prévia: ()

11. História familiar: ()

APÊNDICE C – Artigo publicado na revista *The Annals of Thoracic Surgery* (FI 3.919)

ARTICLE IN PRESS

Myasthenia Gravis, Mediastinal Goiter, and
Crohn's Disease

To The Editor:

We read with interest the article recently published by Kumar and colleagues [1]. The authors reported a patient with a 12-year history of Crohn's disease (CD) and myasthenia gravis (MG) with important bulbar and generalized weakness. The patient tested positive for acetylcholine receptor autoantibodies and was found to have a mediastinal mass. Surgical resection of the mass revealed ectopic thyroid tissue. Symptoms remitted postsurgically, leading the authors to claim that MG was induced by the ectopic thyroid tissue.

Patients with CD have a wide range of neurologic and neuromuscular complications, such as peripheral neuropathy [2, 3] and MG [4]. The important effect of thymectomy on the MG course has been recently confirmed in a large randomized trial [5]. As the authors pointed out, there are no reports linking ectopic goiter and MG [1]. Moreover, positive acetylcholine receptor autoantibodies indicate the phenotype of classic MG and not myasthenic syndrome. We can also mention, as it is widely accepted, that MG accompanying thyroid disease is usually associated with thyroid dysfunction, which the patient lacked. Given the anatomic location of the thymus, the high vascularity of the mass and previous reports of the association of thymic tissue in ectopic goiters, we raise the possibility that the surgical goiter removal caused a direct thymectomy or secondary ischemic thymic obliteration. The authors reported that no thymic tissue was found in the biopsy specimen, but was the surgical piece examined entirely or was a fraction examined? As a conclusion, despite the interesting possibility, we would like to argue, following the Occam's razor, that it would be more

reasonable to speculate that MG was related to CD itself rather than being mediated by the ectopic mediastinal goiter, as the authors also have pointed out that 7% to 10% of the adults have an ectopic asymptomatic thyroid tissue [1].

Galeno Vieira Rocha, MD

Antônio Miguel Furtado Leitão, MD

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD, PhD

Hospital Universitário Walter Cantídio Universidade Federal do Ceará
Neurology Division
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, 60430-372
Fortaleza, Ceará, Brazil
email: gondimfranc@gmail.com

References

1. Kumar S, Sultania M, Vatsal S, Sharma MC. Primary ectopic mediastinal goiter in a patient with Crohn's disease presenting as myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2015;100:2333.
2. Gondim FAA, Oliveira GR, Teles BC, et al. A case-control study of the prevalence of neurological diseases in inflammatory bowel disease (IBD). *Arq Neuro Psiquiatr* 2015;73:119–24.
3. Gondim FAA, Oliveira GR, Teles BC, et al. Clinical and electrodiagnostic findings in patients with peripheral neuropathy and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2123–9.
4. Gondim FAA, Oliveira GR, Araújo DF, et al. Two patients with co-morbid myasthenia gravis in a Brazilian cohort of inflammatory bowel disease. *Neuromuscul Disord* 2014;24:999–1002.
5. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511–22.

APÊNDICE D – Abstract apresentado no 2017 Peripheral Nerve Society Meeting (Sitges, Barcelona, Espanha/8 -12 de Julho de 017)

35086

PNS PERIPHERAL NERVE SOCIETY

Unichristus
CENTRO UNIVERSITÁRIO CRISTUSUNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ

NEUROPATHY AND PRIMARY HEADACHES DO NOT AFFECT THE SAME SUBGROUPS OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)

(1)(2) Leitao AMF, (1) Araújo DF, (2) Marques H, (1)(2) Pamplona L, (1) Souza MH, (1) Braga LL, (1)(2) Gondim FAA

(1) University Federal of Ceará, Fortaleza, Brazil; (2) Christus University Center, Fortaleza, Brazil.

INTRODUCTION

Peripheral Neuropathies and Primary Headaches are common in patients with IBD (Oliveira, Inflamm Bowel Dis 2008;14:389; Gondim, Inflamm Bow Dis 2015;21:2123).

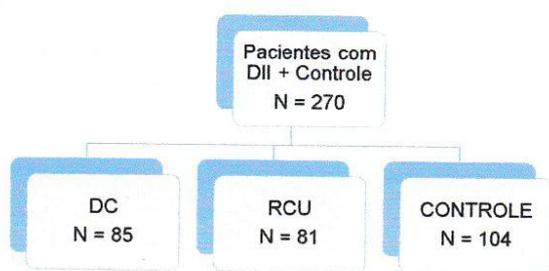
OBJECTIVE

The aim of this study is to evaluate whether peripheral neuropathies and headaches affect the same subgroups of patients with IBD.

METHODS

Since 2004, we have established a cohort study to evaluate the prevalence and incidence of neurological diseases in patients with IBD. Over a period of 2 years, all patients with IBD (either Crohn's disease or ulcerative colitis) were invited to participate in a study designed to evaluate the risk factors for the presence of headaches and peripheral neuropathy in IBD.

A separate group of control patients (age-matched relatives of IBD patients) was also formed. After a clinical interview and neurological examination, patients were invited to undergo skin wrinkling test (SWT) to evaluate small fiber function and/or electromyography.



RESULTS

Headaches were present in 46% of the patients with IBD, and were more common in patients with ulcerative colitis than in control patients ($P=0.002$). Migraine comprised 56% of all cases of headache and was more prevalent in patients with Crohn's disease than control patients ($P=0.04$). Tensional headaches were also common affecting 22.8% of the IBD patients.

Electromyography was abnormal in 21.1% of the IBD patients tested (19/90). SWT was abnormal in 42.2% of the IBD patients tested (38/90). 14.4% of the IBD patients had abnormal SWT but had no neuropathy symptoms. Patients with abnormal SWT or EMG were not more likely to have headaches ($P=0.30$ and 0.87 , respectively). Overall, patients with symptomatic polyneuropathy were not more likely to have headache ($P=0.48$). Patients with abnormal SWT or EMG were also not more likely to have migraine ($P=0.43$ and 0.28 , respectively). Patients with abnormal SWT or EMG were also not more likely to have tension-type headache ($P=0.31$ and 0.62 , respectively).

Table 1 – Resultados dos testes de TEC e EMG em pacientes com DII.

	TEC	EMG
NORMAL	52 (57,8%)	71 (78,9%)
ANORMAL	38 (42,2%)	19 (21,1%)
TOTAL	90 (100%)	90 (100%)

Table 2 – Relação dos testes TEC, EMG e Polineuropatia Sintomática com cefaleia e seus subtipos em pacientes com DII.

	TEC ANORMAL	EMG ANORMAL	POLINEUROPATIA SINTOMÁTICA
CEFALEIA	21 (55,2%) ¹	9 (47,3%) ⁴	5 (27,7%) ⁷
CEFALEIA TENSIONAL	3 (7,89%) ²	2 (10,5%) ⁵	1 (5,5%)
ENXAQUECA	12 (31,5%) ³	4 (21,1%) ⁶	5 (27,7%)

¹ $p=0,30$; ² $p=0,31$; ³ $p=0,43$; ⁴ $P=0,87$; ⁵ $p=0,62$; ⁶ $p=0,28$; ⁷ $p=0,48$

CONCLUSION

In summary, although highly prevalent in this population of Brazilian IBD patients, primary headaches and neuropathy do not affect the same subgroups of IBD patients. Further studies are necessary to understand the mechanisms of both conditions in IBD patients.

REFERENCE

Gondim, Arq de Neuropsiq 2015, 73: 119
Gondim, Inflamm Bow Dis 2015; 21: 2123
Lossos, Neurol 1995, 45: 416
Oliveira, Inflamm Bowel Dis 2008, 14: 389

APÊNDICE E – Resumo apresentado no XXVII Congresso Brasileiro de Neurologia,
Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2016

**PREVALÊNCIA DE CEFALÉIAS E CEFALÉIAS PRIMÁRIAS EM
PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (DII)**

Autores: Leitão, AMF; Araújo, DF; Lima, FP; Brito, BS;
Cabral, PL; Araújo, MP; Gondim, FAA

Departamento de Medicina Clínica
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

P144




Introdução

Estudos anteriores relataram aumento da prevalência de enxaqueca em pacientes com doença inflamatória intestinal e doença celíaca (Dimitrova, Headache 2013;53:344-55).

Objetivos

Estudar a prevalência e características das cefaleias em pacientes com DII.

Métodos

Avaliámos a prevalência de cefaleia, as características clínicas e os subtipos de cefaleia em uma coorte de pacientes com doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), bem como em pacientes com dispepsia e voluntários saudáveis (acompanhantes dos pacientes). A avaliação foi padronizada e utilizou a versão beta da Terceira Edição da International Classification of Headache Disorders. O estudo foi aprovado pelo CEP da UFC.

Resultados

Estudamos 372 pacientes: 89 com DC, (38 mulheres, idade 41±1,9 anos), 87 com RCU (56 mulheres, idade média 44,4±1,6), 92 com dispepsia (61 mulheres, idade 50,7±1,4) e 103 voluntários saudáveis (67 mulheres, idade média 45±1,5). Idade e sexo foram similares nos 4 grupos, exceto por uma maior % de homens no grupo com DC. A prevalência de cefaleia foi de 43; 54,4; 62,1 e 39% respectivamente nos 4 grupos. Pacientes com RCU ou dispepsia apresentaram maior probabilidade de apresentar cefaleia que os acompanhantes: OR=1,9 (1,02-3,39, P=0,03) e OR=2,3 (1,41-4,62, P=0,002), respectivamente. A prevalência de enxaqueca e de cefaleia tensional foi de 73,5 e 8,8%; 57,9 e 31,6%; 60,8 e 23,1% e 50 e 31,6% respectivamente nos 4 grupos. Pacientes com DC apresentaram maior probabilidade de apresentar enxaqueca e menor probabilidade de cefaleia tensional que os acompanhantes: OR=2,8 (1,02-7,49, P=0,04) e OR=0,2 (0,05-0,8, P=0,02). A prevalência de cefaleia crônica diária foi semelhante nos 4 grupos: 8,8; 7,9; 15,4 e 13,2%, respectivamente.

Conclusões

Pacientes com DII e dispepsia apresentam maior risco de apresentar cefaleia que a população normal. A prevalência das cefaleias primárias é diferente em pacientes com DC em comparação com pacientes com RCU e dispepsia.

Referências

- Dimitrova AK et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. Headache, 2013 Feb;53(2):344-55.

	DC	RCU	Dispepsia	Acomp
N	89	87	92	103
Razão M/F	51/38	31/56	31/61	36/67
Idade	41±1.89	44±1.61	51±1.43	45±1.48
Cefaleia	43%	54.4%	62.1%	39%
Enxaqueca	73.5%	57.9%	60.8%	50%
Tensional	8.8%	31.6%	23.1%	31.6%

Crosstabulation (McN, 2x2)

Cefaleia (S/N)

		S	N	Total
ACOMP X DISPEPSIA	S	61	39	100
	N	33	54	87
		94	93	187
		65.00%	41.94%	100.00%
		39.39%	50.53%	100.00%
		50.27%	49.73%	100.00%

Crosstabulation (McN, 2x2)

Cefaleia (S/N)

		S	N	Total
ACOMP X RCU	S	61	39	100
	N	36	43	79
		97	82	179
		61.00%	47.56%	100.00%
		62.89%	51.87%	100.00%
		60.27%	51.81%	100.00%

Crosstabulation (McN, 2x2)

Enxaqueca (S/N)

		S	N	Total
ACOMP X DC	S	19	19	38
	N	9	25	34
		25	44	69
		50.00%	43.18%	100.00%
		67.86%	56.82%	100.00%
		36.47%	56.82%	100.00%



XXVII Congresso Brasileiro de
NEUROLOGIA

27 a 31 de agosto de 2016

Expominas | Belo Horizonte | MG

Autor correspondente:

Antônio Miguel Furtado Leitão

E-mail: miguelleitao@unichristus.edu.br

APÊNDICE F – Palestra apresentada no Encontro Brasileiro de Neuropatias Periféricas, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2017



Certificamos que

Antônio Miguel Furtado Leitão

participou como **palestrante**, com o tema

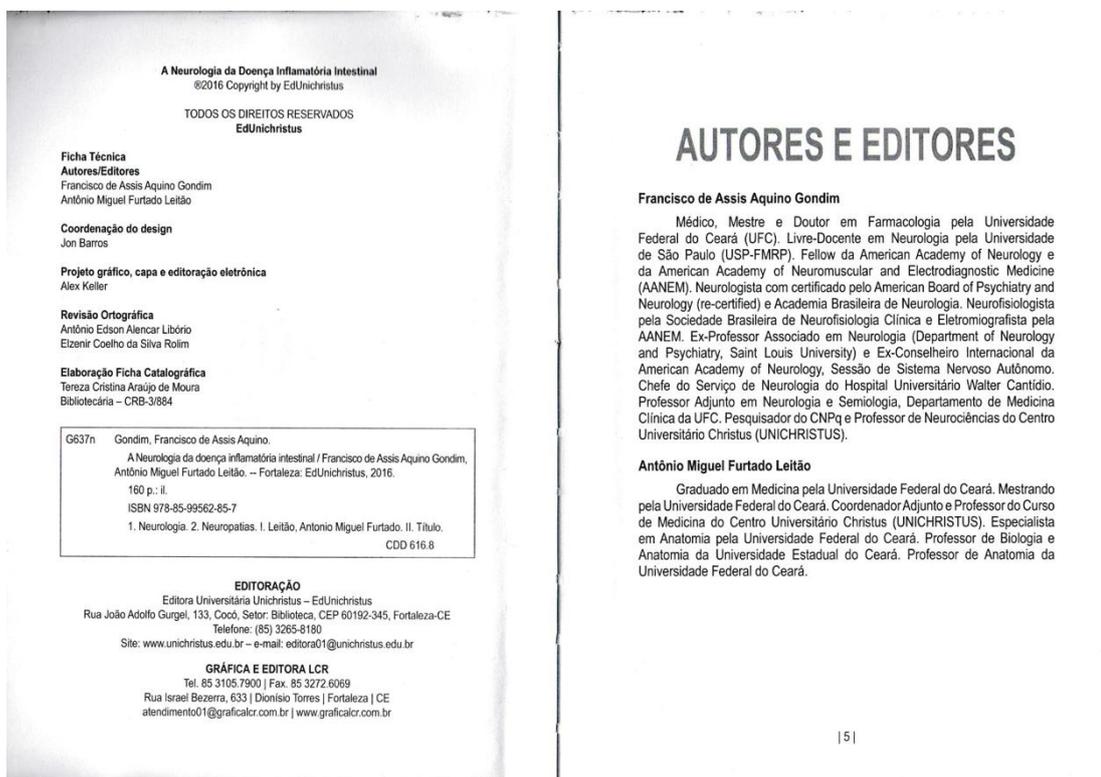
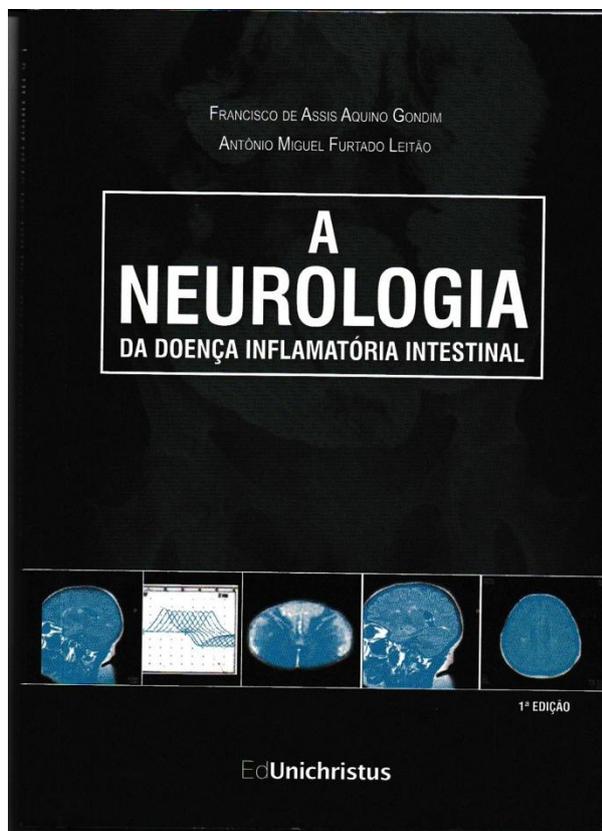
“Neuropatias em doenças do trato digestivo e doença inflamatória intestinal”,
dentro do módulo: Neuropatias em doenças sistêmicas, no Encontro Brasileiro de
Neuropatias Periféricas, palestra realizada no dia 3 de junho de 2017,
no Campus do Cocó do Centro Universitário da Unichristus,
na cidade de Fortaleza-CE

Dr. Francisco de Assis A. Gondim
COORDENADOR
DC DE NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

Dr. Francisco Tellechea Rotta
VICE-COORDENADOR
DC DE NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

Dra. Raquel Campos Pereira
SECRETÁRIA
DC DE NEUROPATIAS PERIFÉRICAS

APÊNDICE G – LIVRO PUBLICADO: A Neurologia da Doença Inflamatória Intestinal. ISBN 978-85-99562-85-7



ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 04/19

Fortaleza, 03 de setembro de 2019.

Protocolo COMEPE n° 322/05

Pesquisador responsável: Francisco de Assis Gondim.

Título do Projeto: "Avaliação comparativa do perfil nutricional e da incidência de doenças neurológicas carenciais em pacientes com doença inflamatória intestinal, doença celíaca e doença de Parkinson".

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n° 466 de 12 de dezembro de 2012 e complementares, aprovou o protocolo e o TCLE do projeto supracitado com o número de ofício 650/05 na reunião do dia 01 de dezembro de 2005.

Atenciosamente,

Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC

ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo das Complicações Neurológicas em uma Coorte de Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Pesquisador: Francisco de Assis Aquino Gondim

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62248416.7.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.851.570

Apresentação do Projeto:

Estudo de demanda espontânea do prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim e equipe que envolve mais três pesquisadores. Trata-se de um estudo epidemiológico, longitudinal que visa estabelecer a incidência e a prevalência de complicações neurológicas em um grupo de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal - DII ao longo de 10 anos. Os participantes serão recrutados no ambulatório de neurologia do HUWC no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2027. Serão avaliados todos os pacientes portadores da Doença Inflamatória Intestinal que já fazem acompanhamento ou que venham a ser incluídos nestes ambulatórios no período da pesquisa. Por ser um estudo exploratório no que tange ao estabelecimento de incidência e prevalência de qualquer complicação neurológica nos pacientes portadores de DII, os procedimentos realizados serão os mesmos de uma consulta cotidiana, sendo acrescentado em função da pesquisa, apenas o Teste de Enrugamento Cutâneo (TEC), que consiste em colocar a mão numa bacia contendo água morna (a uma temperatura média de 40°C, oscilando entre 39 e 41°C; temperatura correspondente a da água morna de chuveiros elétricos usados para banho) por meia hora. O pesquisador espera a inclusão de aproximadamente 500 participantes.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



Continuação do Parecer: 1.851.570

Objetivo da Pesquisa:

Dada a baixa quantidade de pesquisas prospectivas (exceto por um pequeno estudo publicado na forma de resumo - Crespi et al., 1994; e de nossos estudos na Universidade Federal do Ceará - OLIVEIRA, 2008; GONDIM, 2015) sobre as complicações neurológicas da Doença Inflamatória Intestinal e a experiência anterior do coordenador do presente Projeto com o tema, temos como objetivos:

1. Dar continuidade aos nossos estudos anteriores sobre a Doença Inflamatória Intestinal (OLIVEIRA, 2008; GONDIM, 2015), a fim de estabelecer a incidência e a prevalência de complicações neurológicas em um grupo de pacientes com DII ao longo de 10 anos (Janeiro/2017 – Janeiro/2027), identificando novas possíveis patologias neurológicas associadas.
2. Colher dados epidemiológicos da Doença Inflamatória Intestinal e suas possíveis complicações a partir do seguimento clínico dos pacientes participantes da pesquisa. Tal seguimento ocorrerá com, no mínimo, uma avaliação por ano, sendo possível um aumento na frequência de avaliações conforme o subtipo das complicações, através de um estudo longitudinal (coorte) de 10 anos.
3. Estabelecer as correlações entre o aparecimento de manifestações extra intestinais e o desenvolvimento de manifestações neurológicas.
4. Estudar as possíveis etiologias de tais manifestações clínicas.
5. Estudar o efeito da imunoterapia para o tratamento da DII, relacionando tal efeito imunoterapêutico com o desenvolvimento de manifestações neurológicas associadas.
6. Estabelecer a prevalência das cefaleias-primárias e das cefaleias-crônicas-diárias-transformadas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII), comparando-os com pacientes portadores de dispepsias/gastrite e com indivíduos sem doença gastrointestinal.
7. Avaliar a prevalência de alterações oftalmológicas e neuro-oftalmológicas, correlacionando-as com as demais manifestações neurológicas e extra intestinais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador assim descreve:

Riscos: O paciente que aceitar participar do referido Estudo, através de autorização por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), não correrá riscos físicos e/ou psicológicos, além dos que existem em qualquer atendimento médico; pois, tanto a avaliação clínica, quanto a realização de exames fazem parte dos procedimentos-padrão adotados nos ambulatórios de neurologia do País. Os exames apenas serão realizados quando se fizer necessário, a fim de se

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8613 **Fax:** (85)3281-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



Continuação do Parecer: 1.851.570

compreender melhor a condição neurológica do paciente.

Benefícios: Os benefícios, para o paciente atendido nos ambulatórios que participar deste projeto de pesquisa, terão suas complicações neurológicas possivelmente detectadas mais precocemente, com investigação completa sobre as possíveis causas, realização de exames especializados, caso concordem com estes, além do seguimento clínico e neurológico sistematizado, facilitando, assim, um melhor prognóstico para a sua condição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Trata-se de um estudo longitudinal que visa estabelecer a incidência e a prevalência de complicações neurológicas em um grupo de pacientes com DII ao longo de 10 anos.
- Estudo factível e importante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram adequadamente apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo se encontra adequado do ponto de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar a este CEP/HUWC, relatórios parciais (anuais) e final (após o término do estudo), bem como comunicar qualquer alteração no protocolo e/ou ocorrências que venha a ser apresentada no decorrer do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_629453.pdf	12/11/2016 19:19:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_DII_FINAL.docx	12/11/2016 19:17:46	VINICIUS CALVARIO ALVARES PINHEIRO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rostro.pdf	12/11/2016 19:13:28	VINICIUS CALVARIO ALVARES	Aceito
Outros	Termo_compromisso_prontuarios.	12/11/2016	VINICIUS CALVARIO	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC



Continuação do Parecer: 1.851.570

Outros	JPG	19:08:18	ALVARES	Aceito
Outros	Fiel_depositario.JPG	12/11/2016 19:06:20	VINICIUS CALVARIO ALVARES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_locais.JPG	12/11/2016 19:05:23	VINICIUS CALVARIO ALVARES PINHEIRO	Aceito
Declaração do Patrocinador	Origem_dos_recursos.JPG	12/11/2016 19:03:53	VINICIUS CALVARIO ALVARES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_concordancia.JPG	12/11/2016 19:03:17	VINICIUS CALVARIO ALVARES	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	12/11/2016 19:02:41	VINICIUS CALVARIO ALVARES	Aceito
Outros	Folha_de_rostro.JPG	12/11/2016 19:00:31	VINICIUS CALVARIO ALVARES	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_dos_Pesquisadores_Envolvidos.docx	31/10/2016 23:49:38	VINICIUS CALVARIO ALVARES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido.docx	31/10/2016 23:16:23	VINICIUS CALVARIO ALVARES PINHEIRO	Aceito
Cronograma	Cronograma_em_Forma_de_Tabela.docx	31/10/2016 23:06:07	VINICIUS CALVARIO ALVARES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 05 de Dezembro de 2016

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO C – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC (Adendo)

Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 04/16

Fortaleza, 18 de março de 2016.

Prezado Doutor,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – CEP/UFC/PROPESQ, de acordo com a Resolução 466/12 e complementares, tomou conhecimento e ficou ciente na reunião do dia 17 de março de 2016, da Emenda referente à extensão do prazo para até 30.06.2016, da pesquisa com os pacientes do grupo controle, bem como o acompanhamento clínico daqueles que apresentam alguma manifestação neurológica relevante, para finalizar a conclusão do Adendo, “Estudo da Prevalência da Cefaleia em Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal” que foi incluído no Projeto de Pesquisa intitulado **“Manifestações Neurológicas em Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal”**, tendo como pesquisador principal o Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim.

Atenciosamente,


Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC

Ao Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim
Responsável pela Pesquisa