



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**CHARLENE MARQUES VIANA**

***PESQUISA DE FATORES AMBIENTAIS E DA  
PRESENÇA DE ANTECEDENTES FAMILIARES  
COMO FATORES DE RISCO PARA O  
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE CROHN***  
**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GASTRENTEROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR CARLOS SOFIA  
DR. FRANCISCO PORTELA**

**FEVEREIRO/2012**

TRABALHO FINAL DO 6º ANO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE  
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**PESQUISA DE FATORES AMBIENTAIS E DA PRESENÇA DE  
ANTECEDENTES FAMILIARES COMO FATORES DE RISCO PARA O  
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE CROHN**

*Trabalho realizado pela aluna Charlène Marques Viana sob a orientação do  
Professor Doutor Carlos Sofia, Diretor do Serviço de Gastreenterologia dos HUC e sob a co-  
orientação do Doutor Francisco Portela, Consultor de Gastreenterologia do Serviço de  
Gastreenterologia dos HUC*

Serviço de Gastreenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

E-mail: [vianacharlene@gmail.com](mailto:vianacharlene@gmail.com)

## **RESUMO**

Introdução: A Doença de Crohn (DC) é uma doença crónica, progressiva e destrutiva. Apesar de a sua etiologia permanecer obscura, é atualmente considerada o resultado de uma interação multifatorial. É caracterizada como uma doença dos países industrializados que, embora relativamente rara, tem vindo a ter incidência crescente. Este aspeto faz com que se suspeite que fatores ambientais (FA) tenham um papel relevante na sua etiopatogenia.

Objetivos: Pesquisa de FA e da presença de antecedentes familiares (AF) como fatores de risco (FR) para o desenvolvimento da DC.

Métodos: Incluímos no estudo 123 doentes da consulta de DC do Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre Julho e Novembro de 2011. Destes, 121 foram validados. Foram aplicados questionários preenchidos presencialmente pelos mesmos, pretendendo avaliar: situação sociodemográfica da amostra, hábitos de saúde e existência de AF com doença inflamatória intestinal (DII). Foi posteriormente feita uma análise de frequências. Em relação ao tabaco foi ainda aplicado o Teste t de Student para determinar o significado estatístico da percentagem de fumadores obtida no estudo; e o Teste de Comparação de Médias para correlacionar o tempo de cessação tabágica com o tempo de duração da doença.

Resultados: Dos inquiridos, 62% são mulheres, pertencendo atualmente a uma faixa etária adulta (32% dos 31 aos 40 anos), apesar de os primeiros sintomas surgirem mais frequentemente na terceira década de vida. A maioria dos inquiridos reside em Coimbra, sendo que a maior parte refere ambientes urbanos como principal local de habitação, quer no passado, quer no presente. Grande parte concluiu o ensino secundário (40%) e encontra-se ativo a nível profissional (73,9%). As profissões são qualificadas na maior parte das vezes.

Quanto a hábitos tabágicos, 23,6% é fumador, sendo este valor significativo quando comparado com o da população Portuguesa em geral ( $p < 0,05$ ). Os ex-fumadores deixaram de fumar, muito provavelmente, aquando do diagnóstico ( $p < 0,05$ ). Mais de metade das inquiridas toma contraceptivos orais (CO). Dos inquiridos, 35,2% diz ter familiares consanguíneos com DII que, na maior parte das vezes, corresponde a DC.

Conclusões: O aumento da incidência da DC parece ter como papel preponderante a existência de FA que podem ser vistos como FR para a DC. Dentro da nossa amostra pareceu haver uma forte predominância de indivíduos com nível de escolaridade elevado, exercendo profissões qualificadas e habitando preferencialmente em zonas urbanas. A taxa de fumadores é significativamente superior ao da população em geral e grande parte dos inquiridos tem familiares com DII.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn, Doença Inflamatória Intestinal, Fatores Ambientais, Antecedentes Familiares, Fatores de Risco, Incidência.

## **ABSTRACT**

Introduction: Crohn's Disease (DC) is a chronic, progressive and destructive condition. Although its etiology may remain hidden, it is considered nowadays to be the result of a multi-factor interaction. It is also known as a disease of the industrialized countries and, despite the fact of still being considered a rare condition, its incidence has been growing in the last years. This key aspect makes us suspect that environmental factors (FA) may play a fundamental part in its etiopathogenesis.

Objectives: Search for environmental factors and family history that can be considered as risk factors for the development of Crohn's Disease.

Methods: 123 patients followed at the Gastroenterology Department of the Hospitais da Universidade de Coimbra, between the months of July and November of 2011, were included in this study. From these, 121 were validated. All patients filled an inquiry under supervision, in order to gather information concerning sociodemographic status of the sample, health habits and previous family history of inflammatory bowel disease. Later on, a frequency analysis statistical was conducted. Regarding smoking habits, Student's t-test was also applied to determine the statistical meaning of smoking rates obtained in this study; and test to comparison mean to correlating the time since the smoking habit stopped with the duration of the disease.

Results: From the inquired patients, 62% are women, belonging to an age group of adults at the time of this study (32% were of ages 31 to 40), although the first symptoms usually start in the third decade. The majority of the inquired patients live in Coimbra, most of them mentioning urban environments as their primary area of living, either today or somewhere in the past. Almost half graduated from high school (40%) and about 73,9% have

some sort of professional activity (most of them qualified professionals). Addressing smoking habits, 23,6% are smokers, which is of relevance when compared to the general Portuguese population ( $p\text{-value}<0,05$ ). Ex-smokers most probably ended the habit at the time of diagnosis ( $p\text{-value}<0,05$ ). More than half of the inquired patients confirm the use of oral contraceptives. 35,2% of the inquired patients regards the existence of consanguineous family members who had inflammatory bowel disease, which, in most cases, is Crohn's Disease.

Conclusions: The existence of environmental factors that can be considered as risk factors for Crohn's Disease seems to have a vital role in the increasing incidence of this condition. Our patient sample showed predominance of high educational levels, qualified professionals and preference for urban area inhabitation. The smoking rates were significantly greater than that of the general Portuguese population and most of the inquired patients had a family history of inflammatory bowel disease.

**Keywords:** Crohn's Disease, Inflammatory Bowel Disease, Environmental Factors, Family History, Risk Factors, Incidence.

## ÍNDICE

Lista de Abreviaturas .....	6
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas.....	8
I. INTRODUÇÃO.....	9
II. MATERIAIS E MÉTODOS .....	11
III. RESULTADOS .....	12
1. Situação sociodemográfica.....	12
1.1 - <i>Género, raça, idade atual, idade da primeira manifestação da doença</i> .....	12
1.2 - <i>Local de habitação ao nascimento/adolescência/atual</i> .....	13
1.3 - <i>Habilitações literárias e atividade profissional</i> .....	14
2. Hábitos de Saúde.....	16
2.1 - <i>Tabaco</i> .....	17
2.2 - <i>Contraceptivos orais</i> .....	18
3. Antecedentes familiares .....	18
IV. DISCUSSÃO.....	20
1. Situação sociodemográfica.....	20
1.1 - <i>Género, raça, idade atual, idade da primeira manifestação da doença</i> .....	20
1.2 - <i>Local de habitação ao nascimento/adolescência/atual</i> .....	21
1.3 - <i>Habilitações literárias e atividade profissional</i> .....	23
2. Hábitos de Saúde.....	24
2.1 - <i>Tabaco</i> .....	24
2.2 - <i>Contraceptivos orais</i> .....	25
3. Antecedentes familiares .....	25
V. CONCLUSÕES.....	27
VI. AGRADECIMENTOS .....	28
VII. REFERÊNCIAS .....	29
VIII. ANEXOS.....	32
1. Anexo 1 .....	32
2. Anexo 2.....	33

## **Lista de Abreviaturas**

DC – Doença de Crohn

AF - Antecedentes Familiares

FA - Fatores Ambientais

FR – Fator(es) de Risco

HUC - Hospitais da Universidade de Coimbra

DII – Doença Inflamatória Intestinal

CU – Colite Ulcerosa

GEDII – Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal

CO - Contracetivos Orais

IC – Intervalo de Confiança

## Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura etária na atualidade (%) .....	12
Figura 2 - Estrutura etária aquando da primeira manifestação da doença (%) .....	13
Figura 3 - Local de habitação ao longo da vida (%) .....	14
Figura 4- Condição do inquirido perante o trabalho (%) .....	15
Figura 5 - Hábitos Tabágicos (%) .....	17
Figura 6 - Toma de CO na atualidade (%) .....	18
Figura 7 - Antecedentes Familiares com DII (%) .....	18
Figura 8 - Tipo de DII na família (%) .....	19

## **Índice de Tabelas**

Tabela I - Nível de escolaridade dos Inquiridos (%).....	15
Tabela II - Categoria profissional (%).....	16
Tabela III - Grau de parentesco do familiar com DII (%).....	19

## I. INTRODUÇÃO

O termo DII engloba duas entidades patológicas diferentes: a DC e a Colite Ulcerosa (CU) (Azevedo et al., 2010).

A DC é uma doença crônica que pode atingir qualquer segmento do tubo digestivo. Caracteriza-se por um envolvimento focal e transmural e o diagnóstico pressupõe uma avaliação sistemática dos doentes, conjugando critérios clínicos, laboratoriais, endoscópicos, imagiológicos e histológicos (Magro and Portela, 2008).

A etiologia da DC permanece obscura contudo, atualmente, é considerada o resultado de uma interação multifatorial envolvendo fatores genéticos, imunológicos, ambientais e infecciosos (Economou and Pappas, 2008).

Há ainda muitas dúvidas relativamente aos FR ambientais envolvidos no desenvolvimento da doença. Evidencia-se, contudo, uma maior prevalência em determinados grupos de pessoas, como sendo: os trabalhadores de profissões sedentárias e com mais qualificações, os fumadores, os habitantes das regiões mais a Norte do país/Europa, as consumidoras de CO (Carbonnel et al., 2009); estes, para além da população em idade jovem e do género feminino, da raça branca e da existência de AF, pareceram pertencer a grupos em que a doença é mais prevalente (Prantera and Korelitz, 1996).

A DC tem sido também caracterizada como uma doença dos países industrializados, com uma prevalência crescente no mundo desenvolvido (Loftus, 2004). Tradicionalmente, as regiões subdesenvolvidas a nível mundial tinham uma baixa prevalência da doença. Contudo, esta surgiu com uma incidência crescente nessas mesmas zonas aquando da sua industrialização (Molodecky et al., 2011). Estudos de migração demonstraram também que, imigrantes de zonas de baixa prevalência para países de alta prevalência, possuíam um risco crescente de desenvolver a doença (Montgomery et al., 1999).

Em Portugal, as estatísticas em relação à epidemiologia da DII são escassas. Um dos últimos estudos relativos à prevalência da doença em Portugal foi realizado pelo Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII), entre 2005 e 2006, tendo-se verificado para a DC em particular, um aumento de 43 doentes por 100000 habitantes em 2003 para 73/100000 em 2007, sendo que neste último ano a idade mais afetada era a compreendida entre os 17 e os 39 anos. Este estudo mostrou também que Portugal se encontra numa posição mediana a nível de prevalência da DII na Europa, contudo tendo vindo a caminhar em direção ao grupo de países com maior nível de casos (Azevedo et al., 2010).

A DC é uma doença progressiva e destrutiva (Peyrin-Biroulet et al., 2011). Associa-se a uma elevada morbidade devido à elevada frequência de ressecções intestinais e hospitalizações (Magro et al., 2009b). Segundo um estudo realizado pelo GEDII relativo ao impacto da DII na qualidade de vida, a DII tem um reflexo importante na vertente afetiva, social e profissional dos doentes já que, entre outros aspetos, havia referência a situações de ansiedade/depressão, perdas de emprego e limitações nas atividades de vida diária (Magro et al., 2009a).

Tratando-se portanto de uma doença com grande impacto na qualidade de vida, que parece afetar essencialmente jovens, e que, apesar de relativamente rara, se apresenta com incidência crescente nos últimos anos, este estudo teve como objetivo investigar epidemiologicamente os FA referidos anteriormente e a existência de AF, uma vez que, neste último aspeto, parece haver um papel preponderante destes sobre os fatores genéticos. Uma vez conhecidos alguns dos FR para a DC na nossa população, poderemos atuar na prevenção de determinados comportamentos que possam despoletar o aparecimento da doença, para além de atuar num controlo mais apertado da mesma com prováveis benefícios na sua evolução e sequelas por ela causadas.

## II. MATERIAIS E MÉTODOS

Atendendo aos objetivos deste trabalho de investigação, o método que se nos afigurou como o mais adequado foi o método de pesquisa quantitativa, cujo objetivo é desenvolver e aplicar modelos matemáticos, teorias e hipóteses. Para a realização deste estudo foi utilizado o método estatístico recorrendo a uma base informática de análise de dados, o *SPSS® Statistics 19*.

Foram usados questionários preenchidos presencialmente pelos próprios inquiridos, com questões objetivas, estruturadas e padronizadas. Este foi direcionado aos doentes seguidos na consulta de DC do Serviço de Gastrenterologia dos HUC, tendo como principal objetivo caracterizar a situação sociodemográfica da amostra (género, raça, idade atual, idade das primeiras manifestações da doença; local de habitação ao nascimento/adolescência/atual; habilitações literárias, profissão), os hábitos de saúde (hábitos tabágicos atuais e antigos; consumo atual e antigo de CO por parte das mulheres) e a pesquisa de AF (presença/ausência, grau de parentesco e DII em questão) (Anexo1). Os questionários foram preenchidos nas consultas realizadas de Julho a Novembro de 2011. Dos 123 inquéritos preenchidos foram validados 121.

Para além desta análise de frequências, recorreu-se também ao Teste t de Student para determinar o significado estatístico da percentagem de fumadores obtida no estudo (One Sample T-test); e ao Teste de Comparação de Médias para correlacionar o tempo de cessação dos hábitos tabágicos com o tempo de duração da doença (Paired Sample T-test).

### III. RESULTADOS

#### 1. Situação sociodemográfica

##### 1.1 - Género, raça, idade atual, idade da primeira manifestação da doença

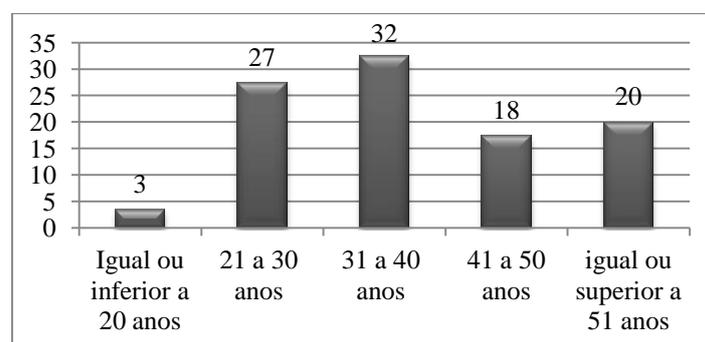
Do total dos 121 indivíduos inquiridos, 75 são mulheres (62%) e 46 são homens (38%).

A proporção ♂:♀ é, portanto, 1:1,6.

Apenas 118 dos inquiridos referiram a raça a que pertenciam, sendo que, a totalidade é de raça branca.

O perfil da composição etária da população na atualidade indica tratar-se, na generalidade, de uma população maioritariamente adulta, em que o escalão etário dos 31 aos 40 anos assume o valor de 32%, seguido em segundo lugar do escalão etário dos 21 aos 30 anos com 27% (Figura 1). As idades variaram entre os 18 e os 88 anos, e a idade mais vezes referida foram os 32 anos (7%). A idade média dos inquiridos é de 38,3 anos.

Figura 1 - Estrutura etária na atualidade (%)

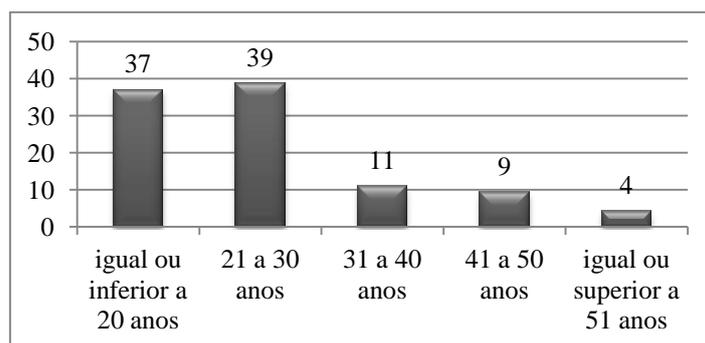


*n = 121*

Em relação à idade da primeira manifestação da doença, esta variou entre os 3 e os 57 anos, e o valor mais frequentemente referido foram os 20 anos (7,4%). O escalão etário que apresenta um maior número de casos é referente ao intervalo entre os 21 e os 30 anos com um valor de 39%. Este valor é seguido de 37% para o escalão imediatamente anterior, referente a idades iguais ou abaixo dos 20 anos (Figura 2).

Não se verificaram diferenças significativas entre o género e a idade média de surgimento dos primeiros sintomas. Enquanto nas mulheres, em média, a doença surge aos 27 anos, nos homens esta manifesta-se um pouco mais cedo, aos 25,1 anos. A idade média de aparecimento da doença para ambos os géneros é de 26,3 anos.

Figura 2 - Estrutura etária aquando da primeira manifestação da doença (%)



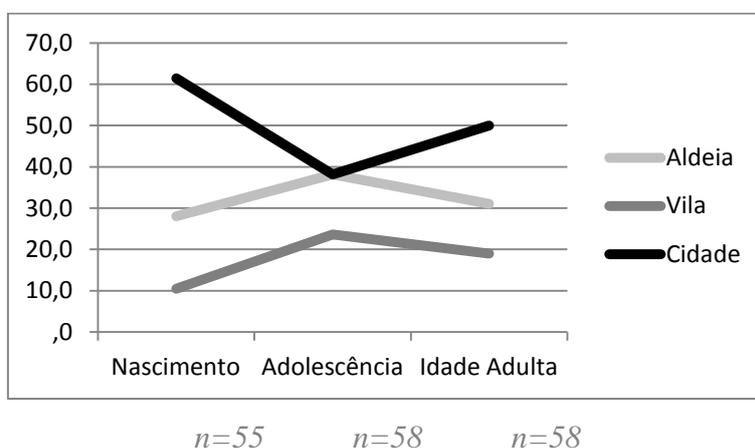
*n=119*

### *1.2 - Local de habitação ao nascimento/adolescência/atual*

A maioria dos inquiridos é residente no distrito de Coimbra (52,7%). Os restantes são residentes em distritos adjacentes, como sendo: Aveiro (15,5%) e Leiria (8,2%). Lisboa também representou o local de residência atual de 8,2% dos voluntários. Relativamente ao local de nascimento e de passagem de adolescência regista-se novamente a tendência do distrito de Coimbra para ser aquele onde viveram mais inquiridos nessas duas fases da vida, com valores de 43,2% e 38,7%, respetivamente (Anexo2: Tabela I).

Ainda em relação ao percurso de vida desde o nascimento até à idade adulta, verificamos que a maioria dos inquiridos habitou e ainda habita atualmente, em ambientes urbanos. À época do nascimento, 61,4% referiu viver em cidades, valor este reduzido para os 28,1% para aqueles que nasceram em aldeias e para os 10,5% para os referentes a vilas. O local de adolescência tem valores percentuais iguais para os que a passaram na cidade e aldeia (38,2%) e valores menores para os que a passaram em vilas (23,6%) Na atualidade, 50% dos inquiridos refere a cidade como seu local de habitação (Figura 3).

Figura 3 - Local de habitação ao longo da vida (%)



### 1.3 - Habilitações literárias e atividade profissional

Independentemente da localidade de residência atual e do percurso de vida em termos geográficos acima analisado, podemos observar na Tabela I que, quanto ao nível de escolaridade, predominam as pessoas que concluíram o ensino secundário (40%). Os grupos de maior prevalência que se seguem abrangem os que concluíram a licenciatura (20,8%) e os que ficaram pelo 3º ciclo do ensino básico (19,2%).

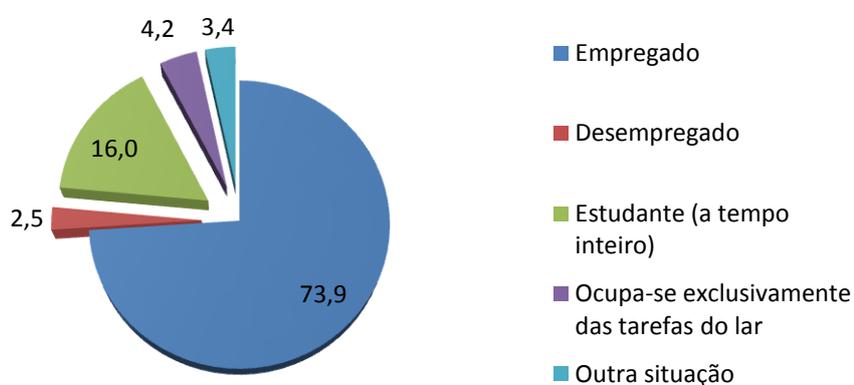
Tabela I - Nível de escolaridade dos Inquiridos (%)

Nível de escolaridade	%
Ensino básico (1ºciclo)	10
Ensino básico (2ºciclo)	3,3
Ensino básico (3ºciclo)	<b>19,2</b>
Ensino Secundário	<b>40,0</b>
Ensino Médio	1,7
Bacharelato	1,7
Licenciatura	<b>20,8</b>
Mestrado	1,7
Doutoramento	0,8
Pós-Graduação	0,8
Total	100

*n = 120*

Quanto à situação ocupacional, 73,9% dos inquiridos estão empregados, 16% são estudantes e 2,5% estão desempregados (Figura 4). A ocupação exclusiva de tarefas do lar, apresenta valores mínimos de representação (4,2%).

Figura 4- Condição do inquirido perante o trabalho (%)



*(n=119)*

Relativamente à sua posição no mercado de trabalho, os inquiridos concentram-se primordialmente na área dos serviços. Assim, com maiores valores percentuais encontra-se o pessoal dos serviços e vendedores (22,6%) e o pessoal administrativo e similares (16,1%)<sup>1</sup>. Categorias profissionais menos qualificadas correspondem a valores percentuais mais baixos. Apenas 11,8% dos inquiridos são trabalhadores não qualificados (Tabela II).

Tabela II - Categoria profissional (%)

<b>Categoria Profissional</b>	<b>%</b>
Quadros Superiores da administração pública, dirigentes e quadros superiores de empresas	8,6
Especialistas das profissões intelectuais e científicas	14,0
Técnicos profissionais de nível intermédio	12,9
Pessoal administrativo e similares	<b>16,1</b>
Pessoal dos serviços e vendedores	<b>22,6</b>
Operários, artífices e trabalhadores similares	9,7
Operadores de instalações e máquinas e trabalhadores de montagem	4,3
Trabalhadores não qualificados	<b>11,8</b>
Total	100

(n=93)

## 2. Hábitos de Saúde

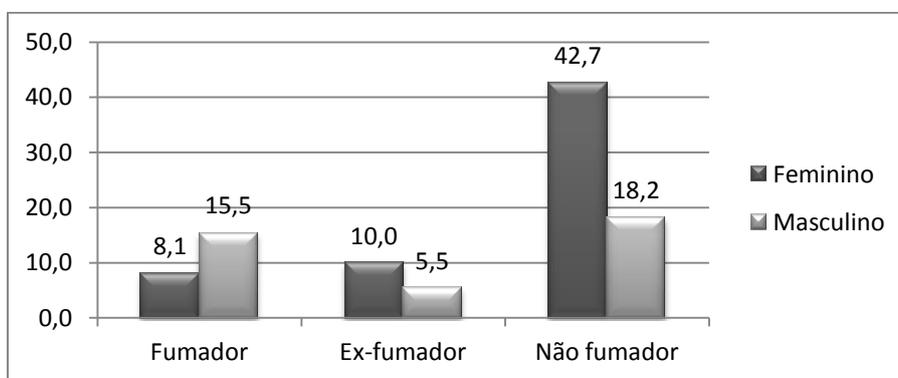
Quanto aos hábitos de saúde que podem estar diretamente relacionados com a incidência da DC, neste trabalho foram estudados o tabaco e o uso de CO.

<sup>1</sup> Para consulta mais aprofundada ver Índice de Classificação Nacional de Profissões <http://www.iefp.pt/formacao/CNP/Documents/INDICE.pdf>

## 2.1 -Tabaco

Em termos de hábitos tabágicos, 23,6% dos inquiridos é fumador, sendo que a maioria destes são homens, havendo uma proporção ♂:♀fumadores = 1,9:1. Os não fumadores correspondem a 60,9% dos inquiridos. Relativamente aos ex-fumadores (15,5%), a maioria dos inquiridos que deixaram de fumar fizeram-no, em média, há 11,06 anos (Anexo2: tabelas II/III), sendo que neste caso, a proporção ♂:♀ex-fumadores = 1:1,8 (Figura 5).

Figura 5 - Hábitos Tabágicos (%)



*n=110*

Comparando, através da aplicação do Teste t de Student, a percentagem de fumadores da nossa amostra (23,6%) com a da população Portuguesa (18,7%<sup>2</sup>), podemos afirmar que a taxa de fumadores nos inquiridos é estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para o intervalo de confiança (IC) de 95% (Anexo2: Tabela IV).

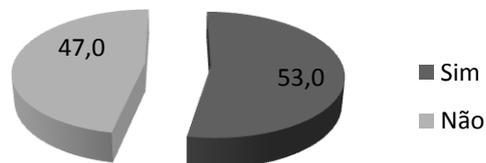
Ainda em relação ao tabaco, fez-se o Teste de Comparação de Médias que demonstrou que a hipótese dos inquiridos ex-fumadores terem deixado de fumar aquando do diagnóstico da DC, é significativamente comprovável ( $p < 0,05$ ) para um IC=95% (Anexo2: Tabela V).

<sup>2</sup> [www.ine.pt](http://www.ine.pt)

## 2.2 - Contraceptivos orais

Relativamente à toma de CO, 53% das mulheres afirmaram o seu uso na atualidade em contraposição aos outros 47%, que o negaram (Figura 6). O tempo médio de toma dos mesmos é de 12,7 anos (Anexo: Tabela VI/VII). Das 31 inquiridas que negaram a toma atual de CO, 24 indicaram já o ter feito no passado (19,8%).

Figura 6 - Toma de CO na atualidade (%)



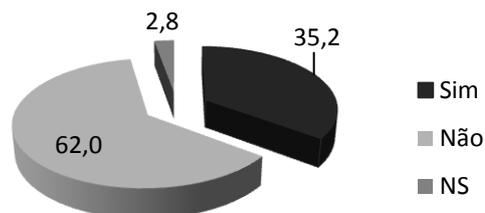
$n = 66$

## 3. Antecedentes familiares

Em relação à existência de antecedentes familiares, 35,2% dos inquiridos disseram ter familiares consanguíneos com DII (Figura 7).

Figura 7 - Antecedentes Familiares com DII (%)

(NS – Não Sabe)



$n = 108$

Quanto ao grau de parentesco dos familiares consanguíneos com DII, a distribuição percentual refere os primos com o valor mais elevado (26,6%), seguido dos irmãos, dos tios e da mãe (Tabela III).

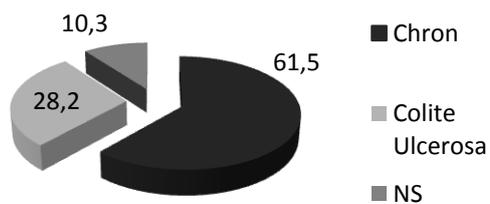
Tabela III - Grau de parentesco do familiar com DII (%)

Grau de Parentesco	%
Mãe	13,3
Pai	8,9
Irmãos	24,5
Avós	8,8
Tios	15,5
Primos	26,6
Outro Familiar	2,4
Total	100

*n=45*

Quanto à DII em questão, a 61,5% dos familiares foi-lhes diagnosticada DC e a apenas 28,2% CU. Os restantes 10,3% dos inquiridos dizem não saber qual a DII em questão (Figura 8).

Figura 8 - Tipo de DII na família (%)



*n=39*

## IV. DISCUSSÃO

### 1. Situação sociodemográfica

#### *1.1 - Género, raça, idade atual, idade da primeira manifestação da doença*

Dos 121 inquiridos neste estudo, 62% são mulheres havendo uma proporção ♂:♀ de 1:1,6. Também no último estudo relativo à prevalência da DII a nível nacional realizado pelo GEDII, se verificou um predomínio do género feminino (Azevedo et al., 2010). Verifica-se assim, de um modo geral, uma maior probabilidade de ter DC se o indivíduo for do género feminino, o que sugere que fatores hormonais possam eventualmente ter um papel no desenvolvimento da doença (Loftus, 2004).

Em relação à raça, a totalidade dos respondentes referiu ser de raça branca (n=118). Este valor corresponde ao que tem sido observado em alguns estudos anteriores, que mostram uma maior incidência da DC na raça branca (Basu et al., 2005). Contudo, outros têm dito que não há uma diferença significativa entre brancos e negros, referindo mesmo que as diferenças étnicas e raciais terão mais a ver com o estilo de vida e fatores ambientais do que propriamente com verdadeiras diferenças genéticas (Loftus, 2004). Neste estudo em particular, embora estejamos num país que acolhe intensa imigração nomeadamente de países de diferentes grupos raciais, temos de ter em conta o reduzido tamanho da amostra e a pouca extensão a diferentes regiões do país. Contudo, apesar de não podermos considerar que 100% dos doentes com DC são de raça branca, fica claramente evidente um predomínio da mesma, pelo que podemos considerá-la como possível FR para a doença.

Comparando a idade atual com a idade das primeiras manifestações da doença, verificámos que a DC é uma doença crónica, com início em idades relativamente jovens,

fornecendo-nos atualmente uma amostra de população com idade maioritariamente compreendidas entre os 31 e os 40 anos.

Tal como em estudos anteriores, também aqui se verifica o início da doença em idades precoces (Azevedo et al., 2010). Não costuma haver diferenças entre géneros na idade das primeiras manifestações (Magro and Portela, 2008). Embora não se tenha apresentado um pico muito demarcado, neste estudo o maior número de casos apresentou-se entre os 21 e os 30 anos (39%), tendo demonstrado valores muito semelhantes para as idades iguais ou inferiores a 20 anos (37%). De facto, a DC é mais vezes diagnosticada na fase final da adolescência e na fase inicial da vida adulta, contudo, o diagnóstico pode ocorrer em qualquer idade. Classicamente, a DC parecia apresentar uma distribuição bimodal para a idade das primeiras manifestações da doença com um primeiro pico entre a segunda e a terceira décadas de vida, seguida de um segundo pico numa fase mais avançada da vida. Todavia, em estudos epidemiológicos mais recentes, esse segundo pico não se tem demonstrado (Loftus, 2004). Também no nosso estudo, esse pico não foi confirmado. Além disso, não se verificaram diferenças significativas entre o género e a idade média de surgimento dos primeiros sintomas, como seria de esperar.

Uma vez que a idade média dos inquiridos na atualidade é de 38,3 anos e a idade média para as primeiras manifestações é de 26,3 anos, podemos constatar que, em média, os inquiridos já terão a doença há 12 anos.

### *1.2 - Local de habitação ao nascimento/adolescência/atual*

Há, na literatura, uma discussão interessante acerca da existência de um gradiente Norte-Sul para a DC. Relativamente ao nosso estudo, não podemos tirar conclusões em relação a esse aspeto, uma vez que a nossa amostra foi constituída essencialmente por doentes

da zona Centro. Para os inquiridos, o distrito de Coimbra aparece como sendo o mais referido quer como local de nascimento e passagem da adolescência, quer como local de habitação atual. Seria essencial, para podermos avaliar este aspeto com validade, fazer uma distribuição destes mesmos inquéritos por todo o país, tentando chegar ao maior número de centros que recebessem doentes com DC.

Neste estudo, quando questionados acerca do ambiente (urbano, semi-urbano ou rural) em que vivem/viveram, a maioria dos respondentes refere ter habitado/habitar atualmente, em ambientes urbanos. A exceção vai para o local de passagem da adolescência, havendo aqui valores muito semelhantes para “cidade” e “aldeia”. Verificamos assim, em alguns casos deste grupo, a migração de uma zona rural para uma zona urbana depois de passada a adolescência. Segundo Joossens M. et al., depois de uma década a viver numa zona considerada de risco para a doença, neste caso, zonas mais industrializadas, o risco de aquisição da mesma aumenta consideravelmente (Joossens et al., 2007). Relembrando que, para os nossos inquiridos, a idade média de aparecimento dos primeiros sintomas é de 26,3 anos, ou seja, quase dez anos depois de terminada a adolescência, parece-nos que o nosso estudo vai de encontro a esta possibilidade. Não podemos contudo deixar de nos questionar da validade destes resultados, uma vez que o número de inquiridos que responderam a este aspeto foi muito reduzido (n=55/58/58).

O baixo risco do desenvolvimento de DC nos países em desenvolvimento e nas zonas menos industrializadas, tem sido associado em muitos estudos à “hipótese da higiene” e ao nível socioeconómico dos doentes e do próprio país (Desai and Gupte, 2005). De facto, a “hipótese da higiene” há muito tempo falada e inicialmente considerada para as doenças alérgicas, considera que, a falta de exposição a microorganismos entéricos aumenta a suscetibilidade para o desenvolvimento da DC. Desta forma, as infeções durante a infância e o baixo nível de higiene associados maioritariamente aos ambientes rurais, poderiam proteger o

indivíduo de vir a ter DC através da aquisição de imunidade contra agentes que poderiam vir a desenvolver a doença numa fase mais avançada da vida (Carbonnel et al., 2009).

### *1.3 - Habilitações literárias e atividade profissional*

Tal como já foi referido anteriormente, a DC tem uma incidência mais elevada nos países desenvolvidos (Loftus, 2004) e com níveis socioeconómicos mais elevados (Leong, 2010). Em relação a este último aspeto, as condições sanitárias parecem ter um papel primordial, referindo o declínio da taxa de infeções na infância como responsável pelo aumento da incidência da DC (Leong, 2010). Voltamos portanto à dita “hipótese da higiene” referida no ponto anterior, mas agora com o intuito de a relacionar com a categoria profissional dos doentes. Assim sendo, se de facto pudermos deduzir que indivíduos com melhores habilitações literárias terão provavelmente profissões com melhores remunerações e portanto, um nível socioeconómico mais elevado, este nosso estudo é concordante com essa hipótese, uma vez que 40% dos inquiridos concluiu o ensino secundário e 20,8% é licenciado. Segundo o INE, o total de indivíduos que concluíram o ensino secundário e superior em Portugal é de, respetivamente, 13 e 12%<sup>3</sup>. Parece-nos portanto relevante, valorizar os resultados obtidos no nosso estudo. Além disso, verificamos que na nossa amostra, a taxa de desempregados é muito reduzida (2,5%) e que a maioria das profissões é qualificada.

Tem havido também uma relação entre um risco aumentado da doença e profissões sedentárias (Boggild et al., 1996). Também no nosso estudo temos uma associação semelhante, já que apenas 11,8% dos doentes são trabalhadores não qualificados (operários da construção civil, empregadas de limpeza, etc). Profissões mais qualificadas exigirão, à partida, um esforço físico menor.

---

<sup>3</sup> [www.ine.pt](http://www.ine.pt)

## 2. Hábitos de Saúde

### 2.1 - Tabaco

No nosso estudo, 23,6% dos inquiridos é fumador com uma proporção ♂:♀ = 1,9:1. De acordo com dados estatísticos do INE, a percentagem de fumadores em Portugal é de 18,7%. Assim, através da aplicação do Teste t de Student à nossa amostra em comparação com o universo da população Portuguesa, verificamos que a taxa de fumadores dos inquiridos é estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). De facto, está claramente estabelecido que o tabaco é um FR para a DC (Carbonnel et al., 2009), sendo que alguns estudos sugerem mesmo que os fumadores têm mais do dobro da probabilidade de desenvolver a doença (Calkins, 1989). A duração do consumo do mesmo pareceu também ser um fator importante no aumento dessa probabilidade (Han et al., 2010).

Relativamente aos ex-fumadores (15,5%), testada a hipótese dos inquiridos ex-fumadores terem deixado de fumar aquando do diagnóstico da DC, esta foi significativamente comprovável ( $p < 0,05$ ). Estudos anteriores dizem que, apesar de o risco ser menor que o dos fumadores correntes, os ex-fumadores apresentam também algum risco (Loftus, 2004). Assim sendo, uma das estratégias usadas na terapêutica da DC em doentes fumadores, passa pela cessação tabágica (Carbonnel et al., 2009). Aqueles que deixarem de fumar após o diagnóstico terão menos exacerbações e necessitarão de terapias menos agressivas para o controlo dos sintomas, quando comparados com os que continuam a fumar após o diagnóstico (Loftus, 2004). Parece-nos portanto, estar a haver uma sensibilização importante nesse sentido, neste grupo de doentes.

## 2.2 - *Contraceptivos orais*

No nosso estudo, mais de metade das inquiridas afirma tomar CO (53%) e daquelas que não o fazem, 19,8% referiu tê-lo feito no passado. Segundo o INE, em Portugal, aproximadamente 60% das mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 34 anos toma CO<sup>4</sup>, pelo que os nossos valores parecem não fugir muito da média nacional.

Embora muitas vezes referida esta associação, houve estudos que não a consideraram significativa (Vessey et al., 1986) em contraposição com outros, mais recentes, que contrapunham essa negação (Garcia Rodriguez et al., 2005). O mecanismo desta associação não está ainda definitivamente conhecido, contudo, pensa-se que as propriedades trombogénicas destes fármacos possam desempenhar um papel importante no seu desenvolvimento (Vessey et al., 1986; Wakefield et al., 1991). Outros referiram um risco aumentado para o desenvolvimento de DII em consumidoras de CO ao longo de vários anos, ou naquelas que consumiam pílulas com altas doses de estrogénios (Boyko et al., 1994). Nas nossas inquiridas consumidoras atuais, o tempo médio de toma dos mesmos é de 12,70 anos.

## 3. Antecedentes familiares

No nosso estudo, 35,2% dos inquiridos afirmou a existência de familiares consanguíneos com DII. De facto, um dos supostos riscos para o desenvolvimento da DII é a existência de história familiar da mesma (Loftus, 2004). Vários estudos têm analisado essa associação, sendo que, no estudo de Han D.Y. et al., esta foi efetivamente demonstrada quer para pais, irmãos, irmãs e filhos, quer para familiares mais distantes. Neste mesmo estudo, verificou-se que ser filho único ou o irmão mais velho, era FR para desenvolver a doença (Han et al., 2010).

---

<sup>4</sup> [www.ine.pt](http://www.ine.pt)

Também no nosso trabalho, verificamos uma maior tendência para acometimento de familiares diretos (maioritariamente primos e irmãos). Destes, 61,5% da doença nos familiares consanguíneos era relativa à DC, 28,2% à CU e os restantes 10,3% dos inquiridos não sabiam qual a DII que acometia os seus familiares. Estes dados demonstram que, de facto, há uma importante agregação familiar da DII, sendo que o risco de ter DC é maior quando o familiar tem esta mesma DII, todavia, esta relação também pode existir havendo um familiar com CU, parecendo-nos haver uma interpenetrância entre as duas doenças.

### **Limitações**

Concluída a nossa investigação epidemiológica, verificamos que muitas alterações poderiam ser feitas na metodologia deste trabalho para podermos tirar conclusões mais significativas. Um dos aspetos que seria importante mudar é o tamanho da amostra, neste caso ainda bastante reduzida, o que acaba por limitar a realização de testes e correlações com resultados significativos. Para além disto, seria essencial estender o estudo a outras regiões do país de forma a poder estudar melhor questões como o gradiente Norte-Sul, a raça e a caracterização do local de habitação. Outra forma de aumentar a qualidade deste estudo seria a distribuição dos questionários a um grupo controlo. Assim poderíamos fazer uma comparação direta entre indivíduos com e sem doença.

Relativamente aos inquéritos, seria muito vantajoso estruturá-lo com respostas de escolha ao invés de os próprios inquiridos terem de escrever a resposta, para que mais inquiridos respondessem a todas as questões. Para terminar, beneficiaríamos se pudéssemos estar junto do doente aquando do preenchimento do inquérito. Assim, poderíamos verificar se todas as respostas eram respondidas e esclarecer dúvidas que pudessem surgir, de forma a aumentar ainda mais o rigor das respostas e portanto, dos resultados.

## **Vantagens**

Embora os aspetos discutidos neste trabalho sejam alvo recorrente de estudos, este trabalho em concreto veio acrescentar algo ao conhecimento existente na área em relação aos dados, relativamente escassos, da população Portuguesa. Com ele pudemos verificar quais são os FR dentro dos FA, mais frequentemente envolvidos no desenvolvimento da doença na nossa população. Todavia, mais estudos seriam necessários para conhecer melhor cada um destes fatores e outros, também importantes, não abordados neste trabalho.

## **V. CONCLUSÕES**

A DC, embora seja uma doença relativamente rara, tem visto a sua incidência aumentar nos últimos anos. Isto parece estar intimamente relacionado com uma variedade de FA que podem funcionar como FR para o desenvolvimento da doença. Embora esses fatores ainda não estejam totalmente esclarecidos, neste estudo pareceu haver uma preferência da DC por indivíduos do género feminino, jovens, de raça branca, com um nível de escolaridade elevado, exercendo profissões qualificadas e habitando preferencialmente em zonas urbanas. A taxa de fumadores é significativamente superior ao da população em geral e a existência de familiares com DII também se revelou um importante FR para o desenvolvimento da doença.

## **VI. AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Carlos Sofia por ter aceitado ser meu orientador neste projeto.

Ao Doutor Francisco Portela pela disponibilidade, profissionalismo e dedicação.

À Doutora Ângela Matos pela simpatia e ajuda indispensável na realização da análise estatística.

A todo o pessoal do Serviço de Gastrenterologia que, de certa forma, contribuiu para que este trabalho fosse possível.

A todos os meus amigos de curso por todas as partilhas e vivências ao longo deste percurso.

Aos meus pais por me terem proporcionado a oportunidade de ter o percurso académico que até aqui me trouxe.

Ao Filipe por toda a dedicação e apoio incondicional.

## VII. REFERÊNCIAS

- Azevedo, L. F., Magro, F., Portela, F., Lago, P., Deus, J., Cotter, J., Cremers, I., Vieira, A., Peixe, P., Caldeira, P., *et al.* (2010). Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19, 499-510.
- Basu, D., Lopez, I., Kulkarni, A., and Sellin, J. H. (2005). Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 100, 2254-2261.
- Boggild, H., Tuchsén, F., and Orhede, E. (1996). Occupation, employment status and chronic inflammatory bowel disease in Denmark. *Int J Epidemiol* 25, 630-637.
- Boyko, E. J., Theis, M. K., Vaughan, T. L., and Nicol-Blades, B. (1994). Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 140, 268-278.
- Calkins, B. M. (1989). A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 34, 1841-1854.
- Carbonnel, F., Jantchou, P., Monnet, E., and Cosnes, J. (2009). Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol* 33 *Suppl* 3, S145-157.
- Desai, H. G., and Gupte, P. A. (2005). Increasing incidence of Crohn's disease in India: is it related to improved sanitation? *Indian J Gastroenterol* 24, 23-24.
- Economou, M., and Pappas, G. (2008). New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis* 14, 709-720.

- Garcia Rodriguez, L. A., Gonzalez-Perez, A., Johansson, S., and Wallander, M. A. (2005). Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 22, 309-315.
- Han, D. Y., Fraser, A. G., Dryland, P., and Ferguson, L. R. (2010). Environmental factors in the development of chronic inflammation: a case-control study on risk factors for Crohn's disease within New Zealand. *Mutat Res* 690, 116-122.
- Joossens, M., Simoens, M., Vermeire, S., Bossuyt, X., Geboes, K., and Rutgeerts, P. (2007). Contribution of genetic and environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease in a large family with multiple cases. *Inflamm Bowel Dis* 13, 580-584.
- Leong, R. W. (2010). Environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 25, 227-228.
- Loftus, E. V., Jr. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126, 1504-1517.
- Magro, F., and Portela, F. (2008). Doença Inflamatória Intestinal. Tópicos de relevância clínica.).
- Magro, F., Portela, F., Lago, P., Deus, J., Cotter, J., Cremers, I., Vieira, A., Peixe, P., Caldeira, P., Lopes, H., *et al.* (2009a). Inflammatory bowel disease: a patient's and caregiver's perspective. *Dig Dis Sci* 54, 2671-2679.
- Magro, F., Portela, F., Lago, P., Ramos de Deus, J., Vieira, A., Peixe, P., Cremers, I., Cotter, J., Cravo, M., Tavares, L., *et al.* (2009b). Crohn's disease in a southern European country: Montreal classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 15, 1343-1350.

- Molodecky, N. A., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H. W., and Kaplan, G. G. (2011). Challenges associated with identifying the environmental determinants of the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 17, 1792-1799.
- Montgomery, S. M., Morris, D. L., Pounder, R. E., and Wakefield, A. J. (1999). Asian ethnic origin and the risk of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11, 543-546.
- Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E. V., Jr., Colombel, J. F., and Sandborn, W. J. (2011). Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 17, 471-478.
- Prantera, C., and Korelitz, B. I. (1996). *Crohn's Disease*, (New York).
- Vessey, M., Jewell, D., Smith, A., Yeates, D., and McPherson, K. (1986). Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 292, 1101-1103.
- Wakefield, A. J., Sawyerr, A. M., Hudson, M., Dhillon, A. P., and Pounder, R. E. (1991). Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 36, 1147-1150.

## VIII. ANEXOS

### 1. Anexo 1

#### Inquérito a Doentes com Doença de Crohn

(Este inquérito está inserido num trabalho de tese de mestrado sobre a etiologia da doença de Crohn)

*Sou aluna do 5º ano de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e estou a fazer um trabalho de investigação direcionado às pessoas com doença de Crohn. O objetivo é estudar algumas causas que podem estar na origem da doença. Agradecia que respondesse às perguntas que se seguem. O inquérito é rápido e todas as informações nele cedidas são confidenciais. Muito obrigada pela sua colaboração.*

- 1- Identificação (iniciais do seu nome): \_\_\_\_\_
- 2- Data de nascimento (dia/mês/ano): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
- 3- Que idade tinha quando soube que tinha a doença? \_\_\_\_\_
- 4- Sexo: F  M
- 5- Raça (branca, negra, amarela, ...): \_\_\_\_\_
- 6- Ano de escolaridade que concluiu: \_\_\_\_\_
- 7- Profissão (coloque, por favor, todas as que teve, referindo por último o que faz actualmente): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 8- Sítios onde vive/viveu (coloque, por favor, se os referidos locais são aldeias, vilas ou cidades):  
Onde nasceu? \_\_\_\_\_  
Onde passou a sua adolescência? \_\_\_\_\_  
Onde vive actualmente? \_\_\_\_\_
- 9- Tabaco  
Fuma? Que quantidade por dia? \_\_\_\_\_  
Já fumou? Há quanto tempo parou? \_\_\_\_\_
- 10- Antecedentes Familiares  
Tem alguém na sua família com doença inflamatória intestinal? \_\_\_\_\_  
Que grau de parentesco tem consigo? \_\_\_\_\_  
Trata-se de doença de Crohn ou de Colite Ulcerosa? \_\_\_\_\_
- 11- Se é mulher:  
Toma a pílula contraceptiva? Há quanto tempo? \_\_\_\_\_  
Se já não toma mas já tomou, durante quanto tempo foi essa toma? Há quanto tempo parou? \_\_\_\_\_

Muito obrigada pela sua colaboração.

*Charlène Marques Viana, aluna 5º ano Mestrado Integrado em Medicina  
Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra, Maio 2011*

## 2. Anexo 2

Tabela I: Local de residência (%)

	Local de Nascimento	Local de Adolescência	Local actual de residência
Braga	1,8	1,9	2,7
Vila Real	0,9	0,9	0
Porto	0,9	0	0
Viseu	2,7	4,7	2,7
Guarda	3,6	3,8	2,7
<b>Aveiro</b>	13,5	18,9	15,5
<b>Coimbra</b>	43,2	38,7	52,7
Castelo Branco	0,9	0	0,9
<b>Leiria</b>	11,7	13,2	8,2
Santarém	4,5	5,7	6,4
Lisboa	4,5	6,6	8,2
Évora	0,9	0	0
Açores	0	0,9	0
França	1,8	1,9	0
Alemanha	0,9	0	0
Angola	1,8	0,9	0
Moçambique	3,6	0,9	0
Suíça	1,8	0,9	0
Venezuela	0,9	0	0
Total	100	100	100

*n=111*

*n=106*

*n=110*

Tabelas II: Número de anos desde cessação tabágica (%) – cálculo de frequências

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2	1,7	12,5	12,5
	4	2	1,7	12,5	25,0
	6	1	,8	6,3	31,3
	7	1	,8	6,3	37,5
	10	1	,8	6,3	43,8
	13	2	1,7	12,5	56,3
	15	4	3,3	25,0	81,3
	18	1	,8	6,3	87,5
	20	2	1,7	12,5	100,0
	Total	16	13,2	100,0	
Missing	System	105	86,8		
Total		121	100,0		

Tabelas III: Número de anos desde cessação tabágica (%) – cálculo da média

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Número de anos de cessação tabágica	16	1	20	11,06	6,444
Valid N (listwise)	16				

Tabela IV: Teste t de Student (One Sample T-test) para avaliação do significado estatístico do consumo de tabaco na nossa amostra

	Test Value = 1.87					
	t	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Fumador	-,894	109	,374	-,036	-,12	,04

Tabelas V: Teste de Comparação de Médias com amostras emparelhadas (Paired Sample T-test) para comparação entre o tempo de cessação tabágica e o tempo de duração da doença

Comparação Média Tempo de cessação tabágica – duração da doença								
	Média	Desvio Padrão	Std. Error Mean	95% Intervalo de confiança		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Pair 1 Tempo de cessação tabágica - Tempo de duração da doença	-2,438	10,373	2,593	-7,965	3,090	-,940	15	,362

Tabelas VI: Número de anos de toma de CO (%) – cálculo de frequências

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	1	,8	2,9	2,9
	2	2	1,7	5,7	8,6
	3	2	1,7	5,7	14,3
	5	4	3,3	11,4	25,7
	6	2	1,7	5,7	31,4
	7	1	,8	2,9	34,3
	10	5	4,1	14,3	48,6
	11	2	1,7	5,7	54,3
	12	1	,8	2,9	57,1
	13	2	1,7	5,7	62,9
	15	1	,8	2,9	65,7
	16	2	1,7	5,7	71,4
	20	4	3,3	11,4	82,9
	23	2	1,7	5,7	88,6
	25	1	,8	2,9	91,4
	26	2	1,7	5,7	97,1
	31	1	,8	2,9	100,0
	Total	35	28,9	100,0	
Missing	System	86	71,1		
Total		121	100,0		

Tabelas VII: Número de anos de toma de CO (%) – cálculo da média

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Tempo de toma de CO	35	1	31	12,60	8,132
Valid N (listwise)	35				