



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

FABIANA FILIPA SILVA DE SOUSA

AVALIAÇÃO DA LACTOFERRINA COMO MARCADOR NÃO INVASIVO NA DETECÇÃO DA INFLAMAÇÃO NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E SUA CORRELAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTIFICA DE GASTROENTEROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

MESTRE RUI GRADIZ

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

MARÇO 2011

Artigo Científico

AVALIAÇÃO DA LACTOFERRINA COMO MARCADOR NÃO INVASIVO NA DETECÇÃO DA INFLAMAÇÃO NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E SUA CORRELAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES

Sousa, Fabiana Filipa Silva de¹

¹Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: fabiana_s_sousa@hotmail.com

Coimbra, Portugal

Orientador: Mestre Rui Gradiz

Co-orientadora: Professora Doutora Anabela Mota Pinto

Instituto de Patologia Geral, Faculdade de Medicina de Coimbra

Março de 2011

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho, nomeadamente:

Ao mestre Rui Gradiz e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto pela disponibilidade, compreensão e apoio prestados ao longo da realização deste trabalho.

À Dra. Bárbara Oliveiros pela ajuda imprescindível na análise estatística dos dados.

À equipa do Laboratório de Patologia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Ao Director e elementos do Serviço de Gastroenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

À Quilaban pela oferta de um kit IBD-SCAN[®] e um kit IBD-EZ-VUE[®].

À minha família e amigos, pelo apoio prestado durante a realização deste trabalho.

A todos os doentes e controlos que participaram tão prontamente neste estudo, sem os quais este não teria sido possível.

Resumo

Introdução: A lactoferrina fecal tem sido proposta como um bom indicador, não invasivo, na avaliação da actividade inflamatória intestinal.

Objectivos: Avaliar a sensibilidade e especificidade da lactoferrina fecal na avaliação da doença inflamatória intestinal (Doença de Crohn e Colite Ulcerosa) e correlacioná-la com a qualidade de vida, índices de actividade e parâmetros inflamatórios.

Metodologia: O estudo foi realizado em 23 controlos, 17 doentes com Doença de Crohn e 17 doentes com Colite Ulcerosa. Foram colhidas duas amostras de fezes, uma em fase de agudização (17 Doença de Crohn/17 Colite Ulcerosa), e outra na primeira consulta após a agudização (13 Doença de Crohn/15 Colite Ulcerosa). A lactoferrina fecal foi determinada utilizando o kit IBD-SCAN[®] e, em 23 amostras, utilizou-se também o kit IBD-EZ-VUE[®]. A qualidade de vida foi avaliada pelo *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, a actividade da Doença de Crohn pelo *Harvey Bradshaw Activity Index* e *Crohn's Disease Activity Index*, e a da Colite Ulcerosa pelos índices *Truelove and Witts Activity Index-PCR* e *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* total e parcial. Aos controlos aplicaram-se o *Harvey Bradshaw Activity Index* e o *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* parcial. A PCR e os leucócitos séricos obtiveram-se do processo clínico dos doentes.

Resultados: A concentração da lactoferrina fecal foi significativamente superior nos doentes com Doença de Crohn em agudização ($343,20 \pm 70,78 \mu\text{g/g}$) e em remissão ($79,98 \pm 23,17 \mu\text{g/g}$), e nos doentes com Colite Ulcerosa em agudização ($298,55 \pm 74,38 \mu\text{g/g}$) e em remissão ($68,52 \pm 27,95 \mu\text{g/g}$), do que nos controlos ($2,55 \pm 0,71 \mu\text{g/g}$) ($p < 0,001$). A sensibilidade e especificidade da lactoferrina fecal foram, na agudização, de 97,06% e 100%,

respectivamente, para valores superiores a 12,28 µg/g, e, na remissão, de 89,29% e 90,48%, respectivamente, para valores superiores a 5,62 µg/g. A lactoferrina fecal não se correlacionou com as restantes variáveis estudadas, excepto com a PCR na Doença de Crohn em remissão. O resultado do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* foi, nos controlos, significativamente superior aos doentes ($p < 0,001$), e nestes, significativamente superior na remissão ($0 < p < 0,009$). Os índices de actividade foram, nos controlos, significativamente inferiores aos dos doentes ($p < 0,001$), e nestes, foram significativamente superiores na agudização ($0 < p < 0,032$).

Conclusões: A lactoferrina fecal é sensível e específica na avaliação da actividade inflamatória intestinal, mas não se correlaciona com a gravidade dos sintomas nem com a qualidade de vida dos doentes. A doença inflamatória intestinal associa-se a um forte compromisso da qualidade de vida, sobretudo durante as agudizações. Os índices de actividade são úteis na definição de agudização e remissão, mas não reflectem a actividade inflamatória intestinal.

Palavras-chave

Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Crohn, Colite Ulcerosa, Lactoferrina Fecal, Qualidade de Vida

Abstract

Introduction: Fecal lactoferrin has been proposed as a good, non-invasive, indicator in the evaluation of inflammatory bowel activity.

Objectives: Evaluate the sensitivity and specificity of fecal lactoferrin in the assessment of inflammatory bowel disease (Crohn's disease and Ulcerative Colitis) and correlate it with the quality of life, activity indices and inflammatory parameters.

Methodology: The study was conducted in 23 controls, 17 patients with Crohn's Disease and 17 patients with Ulcerative Colitis. Two samples of feces were collected, one in acute phase (17 Crohn's Disease/17 Ulcerative Colitis), and other in the first appointment after exacerbation (13 Crohn's Disease/15 Ulcerative Colitis). Fecal lactoferrin was measured using IBD-SCAN[®] kit, and in 23 samples were also used the IBD EZ-VUE[®] kit. The quality of life was assessed by the *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, the activity of Crohn's Disease by the *Harvey Bradshaw Activity Index* and *Crohn's Disease Activity Index*, and the activity of Ulcerative Colitis by *Truelove and Witts Activity Index-PCR* and *total and partial Ulcerative Colitis Disease Activity Index*. In controls were applied the *Harvey Bradshaw Activity Index* and the *partial Ulcerative Colitis Disease Activity Index*. The serum CRP and leukocytes were obtained from clinical records of patients.

Results: Fecal lactoferrin concentration was significantly higher in patients with Crohn's Disease in exacerbation ($343.20 \pm 70.78 \mu\text{g/g}$) and in remission ($79.98 \pm 23.17 \mu\text{g/g}$), and in patients with Ulcerative Colitis in exacerbation ($298.55 \pm 74.38 \mu\text{g/g}$) and in remission ($68.52 \pm 27.95 \mu\text{g/g}$), than in controls ($2.55 \pm 0.71 \mu\text{g/g}$) ($p < 0.001$). The sensitivity and specificity of fecal lactoferrin were, in exacerbation, 97.06% and 100%, respectively, for

values higher than $12.28\mu\text{g/g}$, and, in remission were, 89.29% and 90.48%, respectively, for values higher than $5.62\mu\text{g/g}$. Fecal lactoferrin doesn't correlate with other variables, except with the PCR in Crohn's Disease remission. The result of *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* was in controls, significantly higher than in patients ($p<0.001$), and in these, significantly higher in remission ($0<p<0,009$). The activity indices were in controls, significantly lower than in patients ($p<0.001$), and in these, significantly higher in the exacerbation ($0<p<0,032$).

Conclusions: Fecal lactoferrin is sensitive and specific in the assessment of intestinal inflammatory activity, but doesn't correlate with the severity of symptoms or with the quality of life for patients. Inflammatory bowel disease is associated with a strong impairment of quality of life, especially during exacerbations. The activity indices are useful in defining exacerbation and remission, but don't reflect the inflammatory bowel activity.

Key Words

Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Fecal Lactoferrin, Quality of Life

Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) inclui a Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerosa (CU) e a Colite Indeterminada⁴⁸. A sua incidência aumentou em todo o mundo nas últimas décadas. Em Portugal afecta cerca de 146 pessoas por cada 100.000 habitantes². Apresenta uma distribuição bimodal relativamente à idade de início, com um primeiro pico entre os 15 e os 30 anos, e um segundo pico entre os 60 e os 80 anos^{12,13}. Enquanto a DC apresenta uma ligeira preferência pelas mulheres, a CU é mais comum nos homens⁴⁴.

A DII caracteriza-se por uma inflamação crónica e idiopática do tracto gastrointestinal. Vários estudos apontam para uma combinação de factores ambientais e imunológicos que actuam num indivíduo geneticamente predisposto para a doença^{46,48}. A DC pode envolver qualquer parte do tubo digestivo, desde a boca até ao ânus, caracterizando-se por um envolvimento inflamatório descontínuo e transmural. A CU envolve exclusivamente o cólon e o recto, de modo contínuo, e a inflamação é restrita à mucosa e submucosa^{12,13,46}.

A DII apresenta um curso recidivante, evoluindo por períodos de agudização e remissão². As recaídas caracterizam-se por manifestações clínicas intestinais e extra-intestinais¹, e por um forte compromisso da qualidade de vida, a nível físico, emocional e sócio-económico^{4,26,54}.

A determinação do grau de inflamação intestinal é fundamental na avaliação clínica e na monitorização terapêutica. Alguns doentes em remissão apresentam inflamação sub-clínica, tendo um elevado risco de recaída quando o processo inflamatório atinge um nível crítico^{1,16}.

Os índices de actividade, constituídos por critérios subjectivos (sintomas), objectivos (resultados endoscópicos, histológicos e laboratoriais) ou por ambos, embora úteis na definição de agudização e remissão, não reflectem o grau de inflamação da mucosa, nem sempre se correlacionando com os resultados endoscópicos e histológicos^{1,22,51}. Mesmo a proteína C reactiva (PCR), e os leucócitos séricos, não são específicos da inflamação intestinal, encontrando-se elevados em patologias inflamatórias extra-intestinais⁴⁵.

Assim, a colonoscopia/ileocolonoscopia com biopsia continua a ser o exame *gold standard* na avaliação da actividade inflamatória^{16,51}. Contudo, constitui um método invasivo, mal tolerado pelos doentes, sobretudo em pediatria¹⁶.

A pesquisa de um método não invasivo que traduza fielmente o grau da actividade inflamatória desta doença tem sido o objectivo de investigações recentes.

A lactoferrina constitui o principal componente dos grânulos secundários dos neutrófilos polimorfonucleares (PMNs), os quais, na inflamação intestinal, migram para a mucosa intestinal, conduzindo a um aumento da concentração de lactoferrina fecal (LF). Esta apresenta elevada sensibilidade e especificidade na avaliação da inflamação intestinal, correlacionando-se com os resultados endoscópicos e histológicos^{1,16,22}. É útil na diferenciação entre DII e síndrome do cólon irritable³⁸, na monitorização da actividade da doença, predizendo o risco de recaída¹⁵, e na avaliação da eficácia terapêutica e do risco pós-cirúrgico de recidiva. É resistente à proteólise, apresentando excelente estabilidade nas fezes. É ainda resistente à degradação durante longos períodos de tempo quando as fezes são mantidas à temperatura ambiente, e resiste a múltiplos descongelamentos^{1,19,48}. A sua concentração nas fezes pode ser determinada usando um teste ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), que constitui um método simples, rápido, barato e não invasivo^{1,16}.

O principal objectivo desta investigação é o de avaliar a lactoferrina fecal como marcador não invasivo na avaliação da inflamação na DII e correlacionar os seus resultados com o inquérito de qualidade de vida dos doentes (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire/ IBDQ*). Outro objectivo será o de correlacionar o valor da LF e os resultados do IBDQ com marcadores inflamatórios (PCR, leucócitos séricos) e com os índices de actividade da DC e da CU. Pretendemos saber se estes parâmetros/índices têm maior utilidade que a lactoferrina na avaliação do processo inflamatório e da qualidade de vida.

Metodologia

1. Amostra

O estudo foi realizado em 34 amostras de doentes colhidas de forma aleatória em doentes com DII internados no serviço de Gastreenterologia dos HUC, entre Março de 2009 e Julho de 2010, e em 23 controlos (voluntários saudáveis, da mesma idade e sexo).

Os doentes incluídos foram previamente diagnosticados com base em parâmetros clínicos, endoscópicos e histológicos. Foram excluídos doentes portadores de co-morbilidades graves, ileostomia ou colostomia, bem como doentes com cirurgia intestinal prévia, grávidas e doentes com toma de anti-inflamatórios não esteróides nos 3 meses anteriores.

O estudo compreendia a recolha de duas amostras de fezes, uma na fase de agudização e a outra cerca de 6 semanas após o tratamento, segundo a prática clínica do serviço de Gastreenterologia dos HUC, não tendo a presente investigação interferido na terapêutica. A fase de agudização define-se pelo agravamento dos sintomas, com alteração da terapêutica, associada a um *Harvey Bradshaw Activity Index/HBAI* ≥ 4 e *Crohn's Disease Activity Index/CDAI* ≥ 150 , na DC, ou a um *Truelove and Witts Activity Index* modificado por nós/TWAI-PCR > 6 e *Ulcerative Colitis Disease Activity Index/UCDAI* > 2 , na CU. Todavia, por uma questão de logística do Serviço, e de comodidade para o doente, as segundas amostras foram recolhidas apenas na primeira consulta após o internamento, cujo prazo variou entre 2 a 4 meses.

Aos doentes foi pedido a assinatura de um consentimento informado, que incluía a autorização para a recolha das amostras, a aplicação dos índices de actividade da DC ou da CU, e do IBDQ. Os valores da PCR e dos leucócitos séricos foram obtidos pela consulta do processo clínico. Aos controlos foi pedido a aplicação do HBAI, do UCDAI parcial e do IBDQ, e o fornecimento de uma amostra de fezes, não sendo avaliadas as restantes variáveis porque envolviam a recolha de parâmetros bioquímicos ou endoscópicos.

2. Avaliação laboratorial das fezes

Os valores da concentração da LF foram determinados por um teste ELISA (IBD-SCAN[®]) - Quilaban. Foi ensaiado um teste rápido (IBD EZ VUE[®]) - Quilaban, para determinação qualitativa da LF em apenas (por limitações económicas do projecto) 14 doentes em agudização e 9 doentes em remissão.

3. Índices de actividade da doença

Na DC utilizámos o CDAI e o HBAI, e na CU o UCDAI, UCDAI parcial (sem informação endoscópica) e o TWAI-PCR, (Anexos I a V, respectivamente).

Por falta dos valores de velocidade de sedimentação (VS) nos processos clínicos, o TWAI foi por nós modificado (TWAI-PCR), sendo os valores de VS substituídos pela PCR, de acordo com artigo científico que os correlaciona²⁴.

Para além do UCDAI usámos o UCDAI parcial, considerado tão eficaz como o UCDAI na avaliação da actividade da doença²⁷, porque nem todos os nossos doentes foram submetidos a colonoscopia na altura da recolha da amostra.

4. Questionário de qualidade de vida

O IBDQ compreende 32 perguntas, agrupadas em 4 domínios: intestinal, sistémico, emocional e social (Anexo VI).

5. Análise estatística

Todas as variáveis seguiram distribuição normal, em cada grupo, ao nível de significância de 0,05 (avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com correlação de Lillefors). Utilizou-se o teste t-Student para amostras emparelhadas, para comparar a diferença entre duas medições; a Anova e o teste t-Student para amostras independentes, para comparar dois ou três grupos; e o

coeficiente de correlação de Pearson (r) entre as variáveis estudadas. A análise foi feita no SPSS, versão 18, tendo sido usado $\alpha=0,05$.

O melhor ponto de corte para a lactoferrina fecal foi determinado usando a área sob a curva (AUC).

Resultados

1. Análise descritiva

1.1. Caracterização da amostra

Foram incluídos no estudo 57 indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 68 anos, média $33,37 \pm 14,29$, sendo 30 (52,6%) do género feminino, distribuídos da seguinte forma:

Grupo de controlo - 23 indivíduos (40,4%). Idade média $28,96 \pm 11,89$ anos, variando entre os 19 e os 64 anos; 14 (60,9%) do género feminino;

Doença de Crohn - 17 indivíduos (29,8%). Idade média $30,24 \pm 11,98$ anos, variando entre os 18 e os 54 anos; 9 (52,9%) do género feminino; 3 (17,6%) a tomar infliximab;

Colite Ulcerosa - 17 indivíduos (29,8%). Idade média $42,47 \pm 15,82$ anos, variando entre os 18 e os 68 anos; 7 (41,2%) do género feminino; 3 (17,6%) a tomar infliximab);

Quatro (23,5%) dos doentes com DC e 2 (11,8%) dos doentes com CU foram excluídos da fase de remissão por não comparência à consulta.

1.2. Resultados das variáveis estudadas, por grupos, na avaliação da actividade inflamatória da doença

O grupo controlo obteve valores médios significativamente inferiores ao grupo de doentes (em agudização e remissão) relativamente à concentração da LF, ao HBAI e ao UCDAI parcial. Na DC e na CU, os valores médios da LF, dos índices de actividade respectivos e da

PCR foram significativamente superiores na agudização. Os leucócitos séricos não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre as duas fases (Tabela I).

Tabela I – Estatística descritiva das variáveis de determinação da actividade inflamatória da doença nos 3 grupos em estudo

	Grupo	Medição 1					Medição 2					p
		N	Min	max	média	EP	n	min	Max	média	EP	
Lactoferrina fecal	C	21	0,07	12,28	2,55	0,71	21	0,07	12,28	2,55	0,71	-
	DC	17	12,93	920,60	343,20	70,78	13	1,92	311,10	79,98	23,17	0,013
	CU	17	0,87	966,30	298,55	74,38	15	2,47	362,13	68,52	27,95	0,006
	p	<0,001 (Ctr/DC: p<0,001; Ctr/CU: p=0,00; DC≈CU)					<0,001 (Ctr/DC: p<0,001 Ctr/CU: p=0,001; DC≈CU)					
CDAI	DC	17	25,14	290,10	149,83	18,90	13	13,49	154,75	88,69	11,14	0,032
	p	-					-					
Harvey Bradshaw	C	23	0,00	1,00	0,22	0,09	23	0,00	1,00	0,22	0,09	-
	DC	17	2,00	20,00	7,94	1,21	13	0,00	9,00	3,15	0,71	0,023
	p	<0,001					<0,001					
UCDAI parcial	C	23	0,00	1,00	0,22	0,09	23	0,00	1,00	0,22	0,09	-
	CU	17	1,00	9,00	6,41	0,50	15	0,00	6,00	1,87	0,47	0,000
	p	<0,001					<0,001					
UCDAI	CU	8	4,00	12,00	9,25	0,86						
	p	-					-					
Truelove modificado	CU	17	7,00	16,00	12,00	0,61	15	6,00	11,00	7,67	0,37	0,000
	p	-					-					
PCR	DC	17	0,34	21,53	6,75	1,42	13	0,17	9,87	2,42	0,76	0,016
	CU	17	0,09	21,53	6,37	1,52	15	0,12	14,00	1,98	0,92	0,015
	p	0,856					0,721					
Leucócitos	DC	17	5,20	20,60	10,82	0,92	13	4,41	16,20	10,31	0,87	0,938
	CU	17	3,30	17,60	9,12	0,91	15	4,12	12,30	8,56	0,63	0,334
	p	0,199					0,110					

Medição 1 – fase de agudização; Medição 2 – fase de remissão clínica; PCR - Proteína C reactiva; C – grupo de controlo; DC- Doença de Crohn; CU – Colite Ulcerosa; EP – erro padrão; p – índice de probabilidade.

1.3. Resultados do teste rápido

Nas 23 amostras em que realizámos o teste rápido, verificou-se uma correlação positiva com os valores absolutos da LF, sendo o teste positivo para concentrações de LF superiores a 25,88 µg/g. Por tratar-se de uma amostra pequena, não foi efectuado estudo estatístico.

1.4. Pontos de corte e curva ROC da lactoferrina fecal na discriminação entre controlos e doentes, em agudização e em remissão

Na figura 1 estão representadas as AUC da LF na discriminação entre os controlos e os doentes, em agudização e remissão. O melhor ponto de corte na agudização foi 12,28µg/g

(sensibilidade: 97,06%, especificidade: 100%, valor preditivo positivo (VPP): 100%, valor preditivo negativo (VPN): 95,5%). Na remissão o melhor ponto de corte foi 5,62 μ g/g (sensibilidade: 89,29%, especificidade: 90,48%, VPP: 92,6%, VPN: 86,4%). A diferença nas AUC da LF em fase de agudização e de remissão foi de 0,027 \pm 0,028, p=0,323.

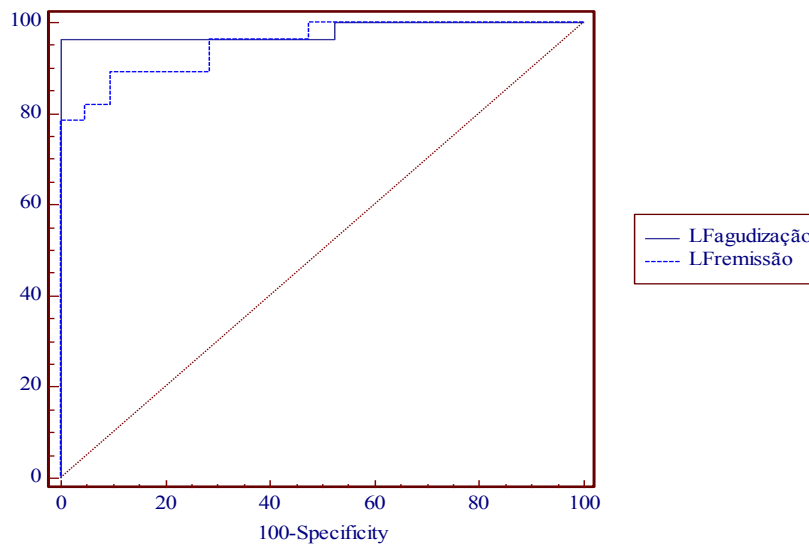


Figura 1 – Curva ROC da LF na distinção entre os controlos e os doentes, em agudização e remissão. A AUC na agudização foi de 0,985 \pm 0,016, p=0,0001 e na remissão de 0,954 \pm 0,030, p=0,0001.

1.5. Resultados totais e parciais do IBDQ

A fiabilidade do IBDQ e dos seus 4 domínios foi considerada excelente ($\alpha \geq 0,80$), excepto no domínio intestinal nos controlos e no domínio sistémico na DC em remissão ($\alpha \geq 0,6$), e no domínio sistémico nos controlos ($\alpha < 0,6$).

Os resultados totais e dos domínios intestinal, sistémico, emocional e social, foram, no grupo controlo, superiores ao grupo de doentes, em agudização e em remissão. Nos doentes, os valores parciais e totais foram superiores na fase de remissão, tendo os doentes com DC valores ligeiramente superiores aos da CU (Tabela II).

Tabela II – Estatística descritiva para o IBDQ e seus 4 domínios

Escala	Grupo	Medição 1					Medição 2					p	
		n	min	max	Média	EP	n	min	max	média	EP		
IBDQ	C	23	186	220	205,09	2,149	C	23	186	220	205,09	2,149	
	DC	17	73	179	120,88	8,71	13	83	200	155,62	8,87	0,009	
	CU	17	71	198	109,82	7,80	15	83	202	151,73	9,78	0,000	
	p	<0,001 (Ctr>DC p<0,001; Ctr>CU p<0,001; DC=CU p=0,463)					<0,001 (Ctr>DC p<0,001; Ctr>CU p<0,001; DC=CU p=0,774)						
IBDQ DI	C	23	56	69	64,48	0,792	23	56	69	64,48	0,792	-	
	DC	17	27	61	42,76	2,52	13	29	67	51,00	2,91	0,074	
	CU	17	27	64	35,18	2,45	15	30	68	49,53	2,86	0,000	
	p	< 0,001 (Ctr>DC p<0,001; Ctr>CU p<0,001; DC>CU p=0,026)					< 0,001 (Ctr>DC p<0,001; Ctr>CU p<0,001; DC=CU p=0,723)						
IBDQ DS	C	23	27	35	31,17	0,456	23	27	35	31,17	0,456	-	
	DC	17	6	26	15,53	1,48	13	14	28	22,23	1,26	0,005	
	CU	17	7	30	14,00	1,53	15	9	33	22,33	1,87	0,002	
	p	< 0,001 (Ctr>DC p<0,001; Ctr>CU p<0,001; DC=CU p=0,644)					<0,001 (Ctr>DC p<0,001; Ctr>CU p<0,001; DC=CU p=0,965)						
IBDQ DE	C	23	63	82	74,52	1,276	23	63	82	74,52	1,276	-	
	DC	17	18	68	45,35	3,87	13	32	79	56,62	4,04	0,010	
	CU	17	25	70	45,06	3,00	15	28	71	53,93	3,72	0,009	
	p	< 0,001 (Ctr>DC p<0,001; Ctr>CU p<0,001; DC=CU p=0,997)					<0,001 (Ctr>DC p=0,001; Ctr>CU p<0,001; DC=CU p=0,629)						
IBDQ DS	C	23	34	35	34,91	0,060	23	34	35	34,91	0,060	-	
	DC	17	5	32	17,24	2,11	13	8	33	25,77	1,99	0,011	
	CU	17	5	34	15,59	1,79	15	7	35	25,93	2,16	0,000	
	p	< 0,001 (Ctr>DC p<0,001; Ctr>CU p<0,001; DC=CU p=0,722)					<0,001 (Ctr>DC p<0,001; Ctr>CU p<0,001; DC=CU p=0,956)						

DI – domínio intestinal; DS – domínio sistémico; DE – domínio emocional; DS – domínio social; C – grupo de controlo; DC- Doença de Crohn; CU – Colite Ulcerosa; EP – erro padrão

2. Inferências estatísticas

2.1. Relação da lactoferrina fecal com os índices de actividade, PCR e leucócitos séricos

A LF correlacionou-se positivamente com a PCR na DC em remissão, não apresentando relação com esta na agudização. Não se correlacionou, no grupo controlo e de doentes, em agudização ou remissão, com os respectivos índices de actividade, nem com a PCR na CU ou com os leucócitos séricos, em ambas as fases (tabela III).

Tabela III – Relação da lactoferrina fecal com os índices de actividade, PCR e leucócitos séricos

Relação da lactoferrina com:	Controlos (n=21)	Doença de Crohn		Colite Ulcerosa	
		Agudização (n=17)	Remissão (n=13)	Agudização (n=17)	Remissão (n=15)
CDAI		r=-0,140 p=0,592	r=0,436 p=0,137		
HBAI	r=0,218 p=0,342	r=-0,082 p=0,755	r=0,113 p=0,713		
UCDAI parcial	r=0,218 p=0,342			r=-0,236 p=0,362	r=-0,049 p=0,862
UCDAI				r=-0,511 p=0,196 n=8	
TWAI-PCR				r=0,348 p=0,172	r=0,168 p=0,550
PCR		r=0,418 p=0,095	r=0,750 p=0,003	r=-0,207 p=0,425	r=-0,120 p=0,669
Leucócitos séricos		r=0,274 p=0,286	r=-0,263 p=0,385	r=-0,322 p=0,208	r=0,009 p=0,974

2.2. Relação entre a PCR, os leucócitos séricos e os índices de actividade

A PCR correlacionou-se positivamente com o CDAI e HBAI na DC em remissão, com o TWAI-PCR na CU em agudização e remissão, e com o UCDAI parcial na CU em remissão (tabela IV).

Os leucócitos séricos não apresentaram correlação com nenhuma das variáveis estudadas.

Na DC, o CDAI correlacionou-se positivamente com o HBAI na fase de agudização ($r=0,875$ e $p=0$) e remissão ($r=0,775$ e $p=0,002$).

Na CU, o UCDAI parcial correlacionou-se positivamente com o TWAI-PCR na agudização ($r=0,730$ e $p=0,001$) e remissão ($r=0,855$ e $p=0$). Na agudização, o UCDAI correlacionou-se positivamente com o UCDAI parcial ($r=0,960$ e $p=0$) e com o TWAI-PCR ($r=0,716$ e $p=0,046$).

Tabela IV – Relação da PCR com os índices de actividade

Relação da PCR com:	Doença de Crohn		Colite Ulcerosa	
	Agudização (n=17)	Remissão (n=13)	Agudização (n=17)	Remissão (n=13)
CDAI	r=0,412 p=0,100	r=0,734 p=0,004		
HBAI	r=0,267 p=0,300	r=0,592 p=0,033		
UCDAI parcial			r=0,354 p=0,163	r=0,530 p=0,042
UCDAI			r=0,159 p=0,707 n=8	
TWAI-PCR			r=0,755 p=0,001	r=0,623 p=0,013

2.3. Relação do IBDQ com os seus 4 domínios: intestinal, sistémico, emocional e social

No grupo controlo, o IBDQ correlacionou-se positivamente com os domínios intestinal ($r=0,719$), sistémico ($r=0,812$) e emocional ($r=0,932$) ($p=0$ para todos), não apresentando correlação com o domínio social ($r=0,324$; $p=0,131$).

Na DC agudizada, o IBDQ correlacionou-se positivamente com os domínios intestinal ($r=0,886$; $p=0$), sistémico ($r=0,724$; $p=0,001$), emocional ($r=0,922$; $p=0$) e social ($r=0,874$; $p=0$). Na fase de remissão, o IBDQ correlacionou-se positivamente com os domínios intestinal ($r=0,851$), sistémico ($r=0,955$), emocional ($r=0,875$) e social ($r=0,835$) ($p=0$ para todos). A figura 2 representa a correlação do IBDQ com os seus 4 domínios na DC agudizada, corrigida com o número de questões atribuída a cada domínio no IBDQ.

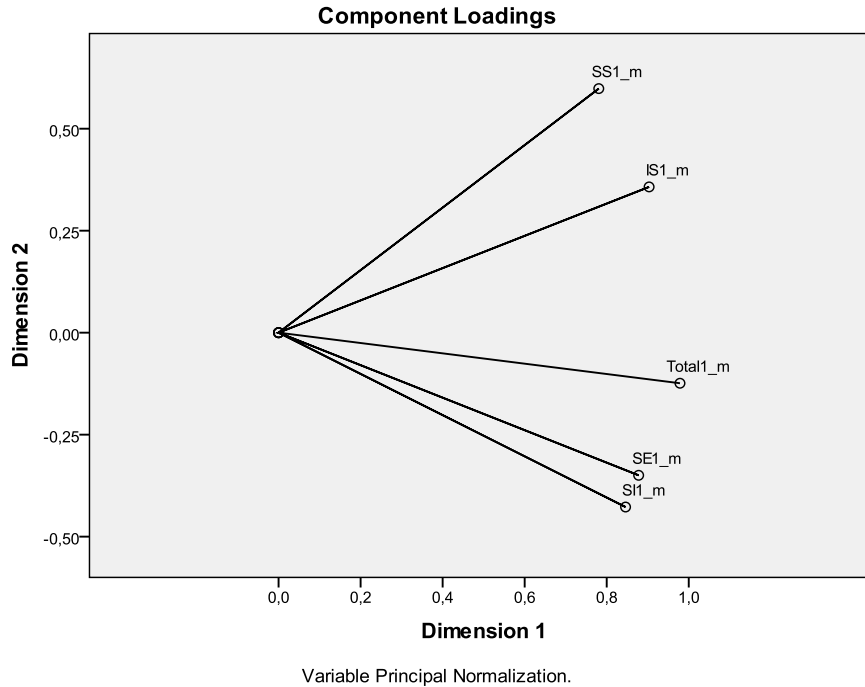


Figura 2 – Relação do IBDQ com os seus 4 domínios na DC agudizada.
 SS – sintomas sistémicos, IS – interação social, SE – sintomas emocionais, SI – sintomas intestinais.

Na CU agudizada, o IBDQ correlacionou-se positivamente com os domínios intestinal ($r=0,926$), sistémico ($r=0,907$), emocional ($r=0,866$) e social ($r=0,869$) ($p=0$ para todos). Na fase de remissão, o IBDQ correlacionou-se positivamente com os domínios intestinal ($r=0,940$), sistémico ($r=0,944$), emocional ($r=0,943$) e social ($r=0,839$) ($p=0$ para todos).

A figura 3 representa a correlação do IBDQ com os seus 4 domínios na CU agudizada, corrigida com o número de questões atribuída a cada domínio no IBDQ.

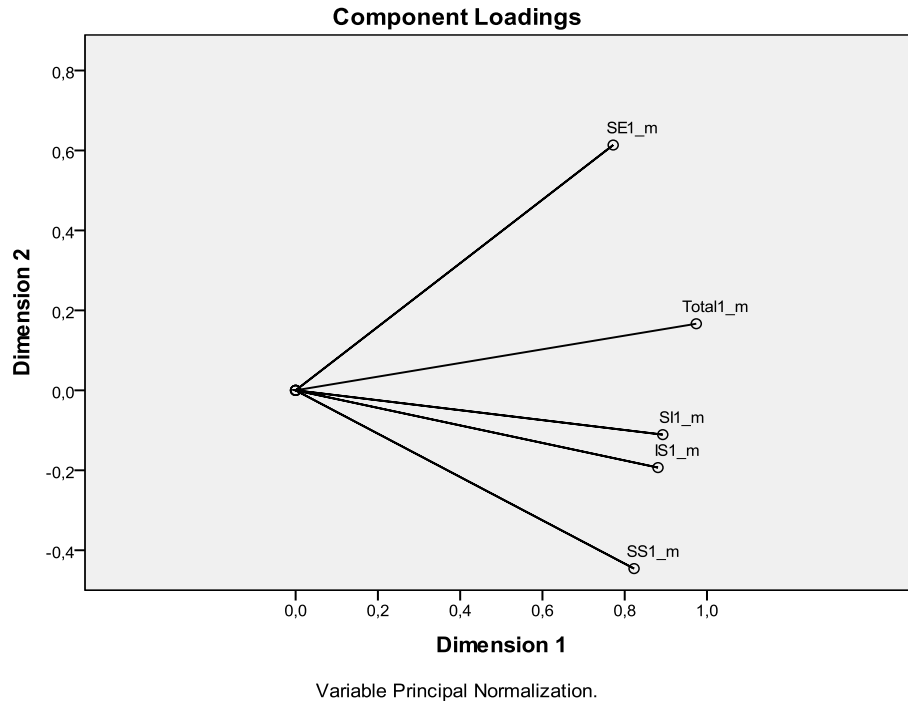


Figura 3 – Relação do IBDQ com os seus 4 domínios na CU agudizada.

SE – sintomas emocionais, SI – sintomas intestinais, IS – interação social, SS – sintomas sistémicos.

2.4. Relação do IBDQ com a lactoferrina fecal, índices de actividade, PCR e leucócitos séricos

O IBDQ não apresentou correlação com a LF em nenhum dos grupos estudados. Correlacionou-se negativamente com o HBAI no grupo controlo e de doentes com DC em agudização e remissão, e com o CDAI na DC agudizada, bem como com o UCDAI parcial, no grupo controlo e de doentes com CU em agudização e remissão, e com o TWAI-PCR na CU, em agudização e remissão (tabela VI).

Tabela VI – Relação do IBDQ com as restantes variáveis

Relação do IBDQ com:	Controlos (n=21)	Doença de Crohn		Colite Ulcerosa	
		Agudização (n=17)	Remissão (n=13)	Agudização (n=17)	Remissão (n=15)
Concentração de lactoferrina	r=-0,290 p=0,202	r=0,248 p=0,338	r=-0,065 p=0,833	r=-0,337 p=0,187	r=-0,339 p=0,216
CDAI		r=-0,792 p=0,000	r=-0,259 p=0,392		
HBAI	r=-0,423 p=0,044	r=-0,662 p=0,004	r=-0,611 p=0,026		
UCDAI parcial	r=-0,423 p=0,044			r=-0,753 p=0,000	r=-0,865 p=0,000
UCDAI				r=-0,528 p=0,178 n=8	
TWAI-PCR				r=-0,590 p=0,016	r=-0,735 p=0,002
PCR		r=-0,269 p=0,296	r=-0,167 p=0,585	r=-0,379 p=0,133	r=-0,425 p=0,114
Leucócitos séricos		r=0,253 p=0,328	r=0,033 p=0,915	r=-0,039 p=0,883	r=-0,464 p=0,081

Discussão

A identificação da actividade inflamatória intestinal é fundamental na avaliação clínica e na monitorização terapêutica. A cicatrização da mucosa é tão ou mais importante que a remissão clínica na determinação da evolução da doença, associando-se a um melhor prognóstico a curto e longo prazo, com menor número e gravidade das agudizações^{7,29}. Todavia, a sua avaliação obriga à utilização de métodos endoscópicos, pouco aceites pelos doentes, sobretudo durante os períodos de remissão¹⁰. Daí a importância da identificação de marcadores não invasivos na avaliação da inflamação intestinal, que permitam a sua monitorização frequente, de modo a identificar doentes com inflamação intestinal sub-clínica, que beneficiam de uma alteração terapêutica.

1. Lactoferrina fecal

A LF é útil na distinção entre indivíduos saudáveis e doentes, e nestes, permite a distinção entre doença em fase activa de inactiva, pois a sua concentração foi, nos controlos, estatisticamente inferior aos doentes, e nestes, estatisticamente superior na fase de agudização. Apresentou elevada sensibilidade e especificidade na discriminação entre indivíduos saudáveis e doentes com DII, em agudização e em remissão, pois a AUC foi próxima de 1, em ambas as fases. Contudo, na fase de remissão, verificou-se uma redução no valor do ponto de corte que permite classificar um indivíduo como doente (passou de 12,28µg/g para 5,62µg/g). Assim, indivíduos com valores de LF inferiores a 5,62µg/g são saudáveis, entre 12,28 e 5,62µg/g são doentes em remissão, e superiores a 12,28µg/g são doentes em agudização. O ponto de corte encontrado no nosso estudo é inferior ao encontrado em alguns estudos¹⁰, o que pode ser explicado por uma menor gravidade da doença na nossa amostra.

Os nossos resultados mostram que o teste rápido de determinação qualitativa da LF poderá ser útil na avaliação da inflamação intestinal, embora o número de amostras a que foi aplicado não tenha significado estatístico. Este tem maior utilidade na prática clínica que o teste ELISA, pela sua simplicidade e rapidez, importantes em situação de urgência, embora se perca a dimensão quantitativa da gravidade do processo inflamatório.

Contrariamente ao publicado¹⁶, na DC, a concentração média da LF foi superior à da CU, embora sem significado estatístico, pelo que podemos inferir uma maior gravidade da DC comparativamente com a CU nesta amostra de doentes, como confirmam, aliás, os valores médios mais elevados da PCR e leucócitos séricos na DC, embora também sem significado estatístico.

Corroborando estudos anteriores^{16,41}, a LF não se correlacionou com os índices de actividade, da DC ou da CU, demonstrando que a actividade inflamatória intestinal não está

necessariamente relacionada com a gravidade dos sintomas. Os índices de actividade, com valores, nos doentes, significativamente superiores na agudização, são úteis na definição de agudização e remissão, mas não reflectem a actividade inflamatória intestinal, já que, para além de apresentarem variabilidade inter-observador, são constituídos por parâmetros clínicos, alguns deles subjectivos, relativos à percepção do doente sobre a sua doença (dor abdominal, bem-estar geral).

2. Índices de actividade da doença

O CDAI e HBAI na DC, e o UCDAI parcial e TWAI-PCR na CU, apresentaram valores significativamente superiores na agudização, pelo que são úteis na definição de agudização e remissão. Os resultados do HBAI e UCDAI parcial, foram, nos doentes, significativamente superiores aos controlos, pelo que permitem diferenciar doentes com DC e CU, respectivamente, de indivíduos saudáveis.

Na DC, o CDAI e o HBAI apresentaram forte correlação entre si, tal como seria esperado, pois o HBAI constitui uma versão simplificada do CDAI⁶. Assim, o HBAI pode ser utilizado na prática clínica em detrimento do CDAI, por ser mais simples (baseado no dia anterior ao preenchimento, contrariamente ao CDAI baseado nos 7 dias anteriores) e não exigir parâmetros laboratoriais.

Na CU, o UCDAI parcial é útil na diferenciação entre agudização e remissão, tendo apresentado valores médios significativamente inferiores na remissão. Na agudização apresentou forte correlação com o UCDAI, tal como era esperado²⁷, pelo que, na impossibilidade de realização de colonoscopia, poderá ser utilizado o UCDAI parcial. Todavia, o número de doentes aos quais o UCDAI foi aplicado não é estatisticamente significativo, sendo necessários mais estudos para comprovar esta correlação.

Verificou-se que o TWAI-PCR por nós adoptado, é útil na definição de agudização e remissão, na CU. Pensamos que, a substituição da VS pela PCR no TWAI, poderá ter maior aplicabilidade na prática clínica pois, a PCR, para além de ser pedida mais frequentemente no serviço de urgência que a VS, também tem-se mostrado melhor na avaliação da actividade inflamatória que a VS^{31,50}, devido à sua elevação mais precoce, semi-vida menor e desaparecimento mais rápido com a resolução da inflamação. Além disso, a VS diminuiu na presença de anemia⁵⁰, comum na CU.

3. PCR e leucócitos séricos

A PCR apresentou valores significativamente superiores na agudização, todavia apenas se correlacionou com os índices de actividade na fase de remissão (excepto com o TWAI-PCR, com o qual se correlacionou nas 2 fases), e não se correlacionou com a LF (excepto na DC em remissão). Assim, embora útil na definição de agudização e remissão, não traduz a gravidade da actividade da doença, sobretudo durante as agudizações. Aliás, os valores médios na fase de agudização foram relativamente baixos.

Embora a diferença da PCR entre a DC e CU não tenha sido significativa, a PCR apenas se correlacionou com a LF na DC em remissão, logo, apresenta maior correlação com a actividade inflamatória na DC que na CU, tal como era esperado⁵⁰.

Corroborando estudos anteriores^{50,51}, os leucócitos séricos não apresentaram diferenças significativas entre a agudização e a remissão, não se correlacionando também com as restantes variáveis estudadas. São marcadores inflamatórios inespecíficos, tal como a PCR, podendo ser afectados pelos glicocorticóides e pela azatioprina, fármacos utilizados na DII, que aumentam e diminuem os seus níveis respectivamente⁵⁰. Pensamos, todavia, que se utilizássemos leucócitos fecais encontraríamos correlação com a actividade da doença^{1,45}, pois

a lactoferrina, proteína secretada por leucócitos no lúmen intestinal, mostrou-se nos controlos inferior aos doentes e, nestes, foi superior na fase de agudização.

4. Qualidade de vida

Os resultados do IBDQ foram, nos controlos, superiores aos doentes, e nestes, superiores na fase de remissão, demonstrando que os doentes apresentam pior qualidade de vida que indivíduos saudáveis, sobretudo nas agudizações.

No grupo controlo, os domínios emocional, sistémico e intestinal apresentam forte correlação com o IBDQ, o que é explicado pela não contextualização das questões dos domínios emocional e sistémico com a doença intestinal, e pela inespecificidade dos sintomas intestinais. O domínio social não interfere na sua qualidade de vida porque as questões desse domínio são contextualizadas com a DII. Esta constatação constitui um aspecto inovador deste estudo.

Estudos anteriores divergem relativamente aos domínios do IBDQ mais afectados pela doença^{14,54}. Na nossa amostra, na DC agudizada, o domínio emocional é o mais afectado, seguindo-se o domínio intestinal, o que está de acordo com a sintomatologia dolorosa característica. Doentes com mais sintomas álgicos intestinais têm mais sintomas emocionais.

Na CU agudizada, os domínios intestinal e social são os principais determinantes da qualidade de vida. A CU manifesta-se sobretudo por dejectões diarreicas e perdas hemáticas, que levam os doentes a uma menor interacção social. Doentes com mais sinais/sintomas intestinais têm pior interacção social.

Contrariamente ao publicado^{26,36}, a qualidade de vida, neste estudo, é melhor nos doentes com DC do que com CU. Poderíamos supor que na DC a patologia assume menor gravidade, todavia os valores de LF, leucócitos e PCR nestes doentes assumem valores superiores aos da CU, embora sem significado estatístico. Parece, assim existir uma contradição.

Possivelmente, apesar da gravidade da doença, a mesma, no nosso grupo de doentes, não tem reflexos importantes na qualidade de vida, como o demonstra aliás a menor importância atribuída ao domínio social relativamente ao domínio emocional, pelos doentes com DC.

Quanto maior a gravidade da doença determinada pelos índices de actividade (excepto pelo CDAI na DC em remissão e pelo UCDAI na CU agudizada, embora neste tivesse havido correlação caso todos os doentes com CU fossem incluídos) pior é a qualidade de vida determinada pelo IBDQ, o que é explicado pela existência de perguntas em comum entre eles e pela grande correlação do domínio intestinal com o domínio emocional, na DC e social, na CU.

A PCR e os leucócitos séricos não se correlacionam com a qualidade de vida dos doentes.

O HBAI permite avaliar a qualidade de vida na DC, pois apresentou forte correlação negativa, na agudização e na remissão, com o IBDQ. Além disso, os doentes com DC atribuíram grande importância ao domínio intestinal do IBDQ, o qual se correlacionou fortemente com o domínio emocional, considerado, pelos doentes, o maior determinante da sua qualidade de vida. Além disso, tem um preenchimento mais simples e rápido que o IBDQ, podendo ter maior aplicabilidade na prática clínica. Segundo sabemos, esta constatação não foi reconhecida anteriormente.

5. Pontos fortes e limitações

Este estudo é inovador porque cada doente em remissão funciona como seu próprio controlo relativamente à agudização, e, ainda, incorpora um grupo controlo, formado por indivíduos saudáveis; correlaciona vários métodos na detecção da inflamação intestinal, relacionando-os também com a qualidade de vida dos doentes, tão importante no contexto de uma doença crónica e recidivante como é a DII; apresenta uma modificação, mais prática, do TWAI; e demonstra a utilidade do HBAI na avaliação da qualidade de vida na DC.

Contudo, também apresenta limitações, nomeadamente a não comparação dos controlos com todas as variáveis estudadas nos doentes, o que não foi possível por questões éticas relacionadas com a recolha de amostras de sangue em indivíduos saudáveis, e os parâmetros laboratoriais dos doentes nem sempre foram obtidos na data da recolha da amostra, podendo ser consideradas variáveis de discussão.

6. Conclusões

A lactoferrina apresenta elevada sensibilidade e especificidade na detecção da actividade inflamatória intestinal, permitindo distinguir indivíduos saudáveis de doentes com DII, em agudização e remissão.

Os índices de actividade e a PCR, são úteis na definição de agudização e remissão, mas não avaliam a actividade inflamatória intestinal.

A LF não se correlaciona com a qualidade de vida, sugerindo que o grau de gravidade da actividade inflamatória intestinal não se correlaciona necessariamente com a qualidade de vida.

Os domínios emocional e intestinal, e os domínios intestinal e social, são os principais determinantes da qualidade de vida na DC e na CU, respectivamente.

A importância do índice TWAI-PCR na definição de agudização e remissão na CU, e a constatação da importância do HBAI, em substituição do IBDQ, na avaliação da qualidade de vida nos doentes com DC constituem aspectos inovadores deste trabalho.

7. Perspectivas futuras

É importante alargar a dimensão da amostra para confirmar as conclusões por nós retiradas e a realização de estudos que avaliem a sensibilidade e especificidade do teste rápido para identificação qualitativa da lactoferrina na DII.

Bibliografia

1. Angriman I et al. (2007) Enzymes in feces: Useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clinica Chimica Acta* 381:63-68.
2. Azevedo L.F. (2010) Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 19:499-510.
3. Baveye S et al. (1999) Lactoferrin: A Multifunctional Glycoprotein Involved in the Modulation of the Inflammatory Process. *Clin Chem Lab Med* 37(3):281-286.
4. Bernklev T et al. (2006) Relationship Between Sick Leave, Unemployment, Disability, and Health-Related Quality of Life in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 12:402–412.
5. Bernstein CN (2010) New Insights into IBD Epidemiology: Are There Any Lessons for Treatment? *Dig Dis* 28:406-410.
6. Best WR (2006) Predicting the Crohn's Disease Activity Index From the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* 12:304–310.
7. Chambrun GP et al. (2010) Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7:15–29.
8. D'Haens G et al. (2007) A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 132:763-786.

9. D'Inca R et al. (2007) Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 22:429–437.
10. Dai J et al. (2007) Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 42:1440-4.
11. Freeman HJ (2008) Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol* 14(26):4127-4130.
12. Freitas D (2002) Doença Inflamatória Intestinal. In: *Doenças do Aparelho Digestivo*, pp 347-386. Barcarena: Astra-Zeneca.
13. Friedman S, Blumberg R (2008) Doença inflamatória intestinal. In: *Harrison Medicina Interna* (Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL), pp1886-1899. 17ª Ed. 2º Volume. Rio de Janeiro: McGraw Hill Interamericana.
14. Gibson PR et al. (2007) Relationship between disease severity, quality of life and health-care resource use in a cross-section of Australian patients with Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22:1306–1312.
15. Gisbert JP et al. (2009) Fecal Calprotectin and Lactoferrin for the Prediction of Inflammatory Bowel Disease Relapse. *Inflamm Bowel Dis* 15:1190–1198.
16. Gisbert JP et al. (2009) Questions and Answers on the Role of Fecal Lactoferrin as a Biological Marker in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 15(11):1746-54.
17. Henriksen M et al. (2008) C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 57:1518–1523.

18. Hlavaty T et al. (2006) Evaluation of Short-term Responsiveness and Cutoff Values of Inflammatory Bowel Disease Questionnaire in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 12:199-204.
19. Joishy M et al. (2009) Fecal Calprotectin and Lactoferrin as Noninvasive Markers of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *JPGN* 48:48-54.
20. Jorgensen LGM et al. (2005) How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in inflammatory bowel disease (IBD)? *Clin Chem Lab Med* 43(4):403-411.
21. Kane SV et al. (2003) Fecal Lactoferrin is a Sensitive and Specific Marker in Identifying Intestinal Inflammation. *Am J Gastroenterol* 98:1309-1314.
22. Kayazawa M et al. (2002) Lactoferrin in Whole Gut Lavage Fluid as a Marker for Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease: Comparison with Other Neutrophil-Derived Proteins. *Am J Gastroenterol* 97:360-369.
23. Koelewijn CL (2008) C-reactive protein levels during a relapse of Crohn's disease are associated with the clinical course of the disease. *World J Gastroenterol* 14(1):85-89.
24. Lakatos PL, Kiss SL (2010) Is the disease course predictable in inflammatory bowel diseases? *World J Gastroenterol* 16(21): 2591-2599.
25. Langhorst J et al (2008) Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-Elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 103:162-169.

26. Larsson K et al. (2008) Quality of life for patients with exacerbation in inflammatory bowel disease and how they cope with disease activity. *Journal of Psychosomatic Research* 64:139–148.
27. Lewis JD et al. (2008) Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 14(12): 1660-1666.
28. Li FX et al. (2002) Assessing Disease Activity and Disease Activity Indices for Inflammatory Bowel Disease. *Current Gastroenterology Reports* 4:490-496
29. Lichtenstein G, Rutgeerts (2010) Importance of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16:338-346.
30. Lix LM et al. (2008) Longitudinal Study of Quality of Life and Psychological Functioning for Active, Fluctuating, and Inactive Disease Patterns in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 14:1575–1584.
31. Minderhoud IM et al. (2007) What Predicts Mucosal Inflammation in Crohn's Disease Patients? *Inflamm Bowel Dis* 13:1567–1572.
32. Naber AHJ, Jong DJ (2003) Assessment of disease activity in inflammatory bowel disease; relevance for clinical trials. *Neth J Med* 61(4):105-10.
33. Otten C et al. (2008) Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin Chem Lab Med* 46(9):1275–1280.
34. Pontes RM et al. (2004) Qualidade de Vida em Pacientes Portadores de Doença Inflamatória Intestinal: tradução para o português e validação do questionário “Inflammatory Bowel Disease Questionnaire” (IBDQ). *Arq Gastroenterol* 41(2):137-143.

35. Russel MGVM (2000) Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *European Journal of Internal Medicine* 11:191-196.
36. Sainsbury A, Heatley RV (2005) Review article: psychosocial factors in the quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21:499–508.
37. Sandborn WJ et al. (2002) A Review of Activity Indices and Efficacy Endpoints for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 122:512-530.
38. Schoepfer AM et al. (2008) Discriminating IBD from IBS: Comparison of the Test Performance of Fecal Markers, Blood Leukocytes, CRP, and IBD Antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 14:32-39.
39. Shih DQ et al. (2008) Recent Advances in IBD Pathogenesis: Genetics and Immunobiology. *Curr Gastroenterol Rep* 10(6): 568–575.
40. Sidhu R et al. (2010) Faecal lactoferrin – a novel test to differentiate between the irritable and inflamed bowel? *Aliment Pharmacol Ther* 31:1365–1370.
41. Sipponen T et al. (2008) Crohn's Disease Activity Assessed by Fecal Calprotectin and Lactoferrin: Correlation with Crohn's Disease Activity Index and Endoscopic Findings. *Inflamm Bowel Dis* 14:40-46.
42. Sostegni R et al. (2003) Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 17(2):11-17.
43. Sutherland AD et al. (2008) Review of Fecal Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Dis Colon Rectum* 51:1283-1291.

- 44.Thukkani N et al. (2010) Epidemiologic Characteristics of Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Colonoscopy. *Inflamm Bowel Dis* 000:000-000.
- 45.Tibble JA Bjarnason I (2001) Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 7(4): 460-465.
- 46.Torres MI et al. (2008) Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 14(13):1972-1980.
- 47.Tsianos EV, Katsanos K (2009) Do we really understand what the immunological disturbances in inflammatory bowel disease mean? *World J Gastroenterol* 15(5): 521-525.
- 48.Turkay C, Kasapoglu B (2010) Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: Where do we stand now? An update. *Clinics* 65(2):221-231.
- 49.Veríssimo R (2008) Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: Psychometric Evaluation of an IBDQ Cross-Culturally Adapted Version. *J Gastrointestin Liver Dis* 17(4): 439-444.
- 50.Vermeire S et al (2006) Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 55:426–431.
- 51.Vieira A et al. (2009) Inflammatory Bowel Disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Research Notes* 2:221
- 52.Walker TR et al. (2007) Fecal Lactoferrin Is a Sensitive and Specific Marker of Disease Activity in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44:414-422.

53. Walters TD et al. (2010) Validating Crohn's Disease Activity Indices for Use in Assessing Postoperative Recurrence. *Inflamm Bowel Dis* 000:000–000.
54. Zahn A et al. (2006) Health-related Quality of Life Correlates With Clinical and Endoscopic Activity Indexes but not With Demographic Features in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 12:1058–1067.

Anexos

Anexo I - Crohn's Disease Activity Index/ CDAI

Anexo II - Crohn: Harvey & Bradshaw's Activity Index / HBAI

Anexo III - Ulcerative Colitis Disease Activity Index / UCDAI

Anexo IV - Ulcerative Colitis Disease Activity Index parcial / UCDAI parcial

Anexo V - Truelove and Witts Activity Index-PCR / TWAI-PCR

Anexo VII - Inflammatory Bowel Disease Questionnaire / IBDQ

Anexo I

Crohn's Disease Activity Index

CDAI

		Dia da Semana						
		Data (dd/mm/aa)						
Nº de dejectões	Fezes normais							
	Fezes pastosas/líquidas							
Espasmos/dores abdominais (média)								
0=nenhuma 1=ligeira 2=moderada 3=grave								
Bem-estar geral								
0=bem estar no geral 1=ligeiramente abaixo do normal 2=fraco 3=muito fraco 4=péssimo								
Febre superior a 37,8°C /100°F (Sim/Não)								
Doenças concomitantes ou complicações da D.Crohn observadas (a preencher pelo médico)								
Sintomas presumivelmente relacionados com a D. Crohn (Sim/Não)		Artrite ou artralgia						
		Irite ou uveíte						
		Eritema nodoso, pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa						
		Fissura anal, fistula ou abscesso peri-rectal						
		Outra bowel-related fistula						
		Febrícula ou febre superior a 37,8°C na passada semana						
Administração de Imodium ou opiáceos para tratamento da diarreia (Sim/Não)								
Massa anormal								
0 = nenhuma 0,4 = questionável 1 = presente								
Hematócrito [(típico-corrente) × 6]								
Normal: Mulher= 42 Homem= 47		Típico =						
		Corrente =						
100 × [(peso corporal ideal-peso corporal actual)/Peso corporal ideal]		Peso ideal =						
		Peso actual =						

Pontuação:

Varia de 0 a 600. Se

- < 150 : doença inactiva
- 150 - 450: doença activa
- > 450: doença severa

Anexo II

Crohn: Harvey & Bradshaw's Activity Index / HBAI

SUBSCORE DA MAYO

Instruções de preenchimento

Relativo ao dia anterior ao preenchimento.

A. Número de fezes líquidas por dia:

B. Dores abdominais:

(Ausente = 0, ligeira = 1, moderada = 2, intensa = 3)

C. Bem-estar geral :

(bom = 0, moderado = 1, medíocre = 2, mau = 3, muito mau = 4)

D. Massa abdominal:

(ausente = 0, duvidosa = 1, presente = 2, presente + defesa abdominal = 3)

E. Complicações: 1 ponto por cada item presente

(artralgias, uveíte, úlceras da mucosa oral, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, fissuras, fístulas anais, abscessos)

TOTAL =

Pontuação:

- Score < 4: doença inactiva
- Score \geq 4: doença activa
- Score >12: doença activa severa

Anexo III

Ulcerative Colitis Disease Activity Index / UCDAI

1. Frequência das fezes

- a. Número normal de dejetões para o doente (Score de 0)
- b. 1 a 2 dejetões a mais que o normal para o doente (Score de 1)
- c. 2-3 a 4 dejetões a mais que o normal para o doente (Score de 2)
- d. 3-5 ou mais dejetões a mais que o normal para o doente (Score de 3)

2. Rectorragias

- a. Ausência de sangue visível (Score de 0)
- b. Pequena quantidade de sangue misturado com as fezes em menos de metade do tempo (Score de 1)
- c. Sangue misturado com as fezes na maior parte do tempo (Score de 2)
- d. Sangue isolado (Score de 3)

3. Avaliação médica

- a. Normal (Score de 0)
- b. Doença ligeira (Score de 1)
- c. Doença moderada (Score de 2)
- d. Doença severa (Score de 3)

INFORMAÇÃO ENDOSCÓPICA

Data da endoscopia: / /

1. Achado endoscópico

a. Normal ou doença inactiva (Score de 0)

b. Doença ligeira (Score de 1)

(eritema, diminuição do padrão vascular, friabilidade moderada)

c. Doença moderada (Score de 2)

(eritema marcado, ausência do padrão vascular, friabilidade, erosões)

d. Doença severa (Score de 3)

(hemorragia espontânea, ulceração)

2. Extensão da doença

a. Limitada ao cólon esquerdo

b. Extensa

Pontuação:

Varia de 0 a 12. Se

- 0 – 2: doença inactiva
- 3 – 6: doença ligeira
- 7 – 10: doença moderada
- > 10: doença severa

Anexo IV

Ulcerative Colitis Disease Activity Index parcial / UCDAI parcial

1. Frequência das fezes

- a. Número normal de dejectões para o doente (Score de 0)
- b. 1 a 2 dejectões a mais que o normal para o doente (Score de 1)
- c. 2-3 a 4 dejectões a mais que o normal para o doente (Score de 2)
- d. 3-5 ou mais dejectões a mais que o normal para o doente (Score de 3)

2. Rectorragias

- a. Ausência de sangue visível (Score de 0)
- b. Pequena quantidade de sangue misturado com as fezes em menos de metade do tempo (Score de 1)
- c. Sangue misturado com as fezes na maior parte do tempo (Score de 2)
- d. Sangue isolado (Score de 3)

3. Avaliação médica

- a. Normal (Score de 0)
- b. Doença ligeira (Score de 1)
- c. Doença moderada (Score de 2)
- d. Doença severa (Score de 3)

Score > 2,5: doença activa, segundo artigo científico²⁷

Anexo V

Truelove and Witts Activity Index-PCR / TWAI-PCR

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Número de dejeções/dia	< 4	4-5	> 5
Presença macroscópica de sangue nas fezes	-/+	++	+++
Temperatura axilar (°C)	< 37	37 – 37,5	> 37,5
Frequência cardíaca (bpm)	< 80	80-90	> 90
Hemoglobina (g/dl)			
•Homem	> 14	10-14	< 10
•Mulher	> 12	9-12	< 9
PCR (mg/dl)	< 5	5-8	> 8

TOTAL: _____

Pontuação:

Varia de 6 a 18. Se

- ≤ 6 : doença inactiva
- 7-10: doença ligeira
- 11-14: doença moderada
- 15-18: doença severa

Anexo VI

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire / IBDQ

Instruções de preenchimento

Este questionário tem por objectivo avaliar os efeitos da doença no seu dia-a-dia e na sua qualidade de vida.

São no total 32 perguntas em que cada uma possui 7 respostas numeradas.

Leia cada pergunta cuidadosamente e assinale com um círculo a resposta que melhor descrever o seu estado durante a última semana.

1. Qual a frequência com que sentiu os movimentos dos seus intestinos durante a última semana?

1. Mais frequente do que nunca
2. Extremamente frequente
3. Muito frequente
4. Aumento moderado da frequência
5. Ligeiro aumento da frequência
6. Pequeno aumento da frequência
7. Normal, sem aumento da frequência

2. Quantas vezes durante a última semana se sentiu frustrado, impaciente ou agitado?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Uma boa parte do tempo
4. Algumas vezes

5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

3.Quantas vezes, na última semana, teve fezes moles?

1.Sempre

2.Quase sempre

3.Uma boa parte do tempo

4.Algumas vezes

5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

4.Quantas vezes sentiu, durante a última semana, a sensação de fadiga, cansaço ou mesmo exaustão, tendo isso constituído um problema para si?

1.Sempre

2.Quase sempre

3.Uma boa parte do tempo

4.Algumas vezes

5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

5.Quantas vezes, durante a última semana, se sentiu incapaz de ir à escola ou ao trabalho devido ao seu problema intestinal?

1.Sempre

2.Quase sempre

- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes
- 6.Raramente
- 7.Nunca

6.Como esteve a sua energia (vitalidade) durante a última semana?

- 1.Sem nenhuma energia
- 2.Muito pouca energia
- 3.Pouca energia
- 4.Alguma energia
- 5.Energia moderada
- 6.Muita energia
- 7.Cheio de energia

7.Quantas vezes, durante a última semana, se sentiu preocupado(a) com a possibilidade de vir a ter que ser operado(a) devido ao seu problema intestinal?

- 1.Sempre
- 2.Quase sempre
- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes
- 6.Raramente
- 7.Nunca

8.Quantas vezes teve cólicas abdominais durante a última semana?

- 1.Sempre
- 2.Quase sempre
- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes
- 6.Raramente
- 7.Nunca

9.Quantas vezes, durante a última semana, se sentiu aflito com receio de não encontrar uma casa-de-banho?

- 1.Sempre
- 2.Quase sempre
- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes
- 6.Raramente
- 7.Nunca

10.Quantas vezes, durante a última semana, sentiu dores abdominais (dores de barriga)?

- 1.Sempre
- 2.Quase sempre
- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

11.Quantas vezes, durante a última semana, teve de adiar ou desmarcar compromissos sociais devido ao seu problema intestinal?

1.Sempre

2.Quase sempre

3.Uma boa parte do tempo

4.Algumas vezes

5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

12.Quantas vezes, durante a última semana, sentiu que não estava bem de saúde?

1.Sempre

2.Quase sempre

3.Uma boa parte do tempo

4.Algumas vezes

5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

13.Qual o grau de dificuldade que teve, durante a última semana, em praticar desporto ou outras actividades de tempos livres, em consequência do seu problema intestinal?

1.Uma grande dificuldade – actividades impossíveis de praticar

2.Enorme dificuldade

3.Muita dificuldade

4. Alguma dificuldade

5. Um pouco de dificuldade

6. Raramente senti dificuldade

7. Sem dificuldade – o problema intestinal não afectou a actividade desportiva ou as actividades de tempos livres.

14. Quantas vezes, durante a última semana, sentiu dificuldades em ter uma boa noite de sono ou acordou a meio da noite?

1. Sempre

2. Quase sempre

3. Uma boa parte do tempo

4. Algumas vezes

5. Poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

15. Quantas vezes, durante a última semana, se sentiu deprimido ou desanimado?

1. Sempre

2. Quase sempre

3. Uma boa parte do tempo

4. Algumas vezes

5. Poucas vezes

6. Raramente

7. Nunca

16. Quantas vezes, durante a última semana, evitou ir a locais em que não houvesse uma casa de banho por perto?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Uma boa parte do tempo
4. Algumas vezes
5. Poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

17. De um modo geral, que problemas teve, durante a última semana, devido à libertação de muitos gases intestinais?

1. Enormes problemas
2. Grandes problemas
3. Bastantes problemas
4. Alguns problemas
5. Poucos problemas
6. Quase nenhuns problemas
7. Sem problemas

18. Muitos doentes com problemas intestinais têm frequentemente preocupações e ansiedade relacionadas com a sua doença, como por exemplo: desenvolverem cancro, nunca melhorarem ou terem uma recaída. De um modo geral, quantas vezes durante a última semana, se sentiu preocupado ou ansioso com uma destas situações.

1. Sempre
2. Quase sempre

3.Uma boa parte do tempo

4.Algumas vezes

5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

19.De um modo geral, que problemas teve, durante a última semana, para manter ou alcançar o peso desejado?

1.Enormes problemas

2.Grandes problemas

3.Bastantes problemas

4.Alguns problemas

5.Poucos problemas

6.Quase nenhuns problemas

7.Sem problemas

20.Quantas vezes, durante a última semana, se sentiu incomodado com uma sensação de abdómen (barriga) inchado?

1.Sempre

2.Quase sempre

3.Uma boa parte do tempo

4.Algumas vezes

5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

21.Quantas vezes, durante a última semana, se sentiu descontraído e livre de tensão nervosa?

- 1.Nunca
- 2.Poucas vezes
- 3.Algumas vezes
- 4.Uma boa parte do tempo
- 5.A maior parte do tempo
- 6.Quase sempre
- 7.Sempre

22.Quantas vezes se sentiu embaraçado na última semana por causa dos movimentos do seu intestino?

- 1.Sempre
- 2.Quase sempre
- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes
- 6.Raramente
- 7.Nunca

23.Quantas vezes se sentiu triste ou perturbado na última semana?

- 1.Sempre
- 2.Quase sempre
- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

24.Quantas vezes se sentiu irritado, na última semana, por causa do seu problema intestinal?

1.Sempre

2.Quase sempre

3.Uma boa parte do tempo

4.Algumas vezes

5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

25.Quantas vezes, durante a última semana, deitou sangue pelo intestino ao evacuar?

1.Sempre

2.Quase sempre

3.Uma boa parte do tempo

4.Algumas vezes

5.Poucas vezes

6.Raramente

7.Nunca

26.Quantas vezes sentiu, na última semana, necessidade de ir à casa de banho apesar de ter os intestinos vazios?

1.Sempre

2.Quase sempre

3.Uma boa parte do tempo

4. Algumas vezes
5. Poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

27. Quantas vezes, se sentiu incomodado, na última semana, por ter sujado sem querer a sua roupa interior?

1. Sempre
2. Quase sempre
3. Uma boa parte do tempo
4. Algumas vezes
5. Poucas vezes
6. Raramente
7. Nunca

28. Até que ponto o seu problema intestinal limitou a sua actividade sexual durante a última semana?

1. Ausência total de actividade sexual
2. Limitação significativa da actividade sexual
3. Limitação moderada da actividade sexual
4. Limitação ligeira da actividade sexual
5. Limitação insignificante da actividade sexual
6. Quase sem limitação para a actividade sexual
7. Sem nenhuma limitação para a actividade sexual

29. Quantas vezes sentiu náuseas durante a última semana?

1. Sempre

- 2.Quase sempre
- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes
- 6.Raramente
- 7.Nunca

30.Com que frequência, durante a última semana, sentiu falta de compreensão por parte das outras pessoas?

- 1.Sempre
- 2.Quase sempre
- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes
- 6.Raramente
- 7.Nunca

31.Quantas vezes se sentiu irritável durante a última semana?

- 1.Sempre
- 2.Quase sempre
- 3.Uma boa parte do tempo
- 4.Algumas vezes
- 5.Poucas vezes
- 6.Raramente
- 7.Nunca

32. Qual foi, durante a última semana, o seu grau de satisfação, felicidade e de satisfação pessoal?

1. Muito insatisfeito e infeliz a maior parte do tempo
2. Insatisfeito e infeliz em geral
3. Um pouco insatisfeito e infeliz
4. Em geral satisfeito e feliz
5. Satisfeito e feliz a maior parte do tempo
6. Muito satisfeito e feliz a maior parte do tempo
7. Extremamente satisfeito e feliz, não podendo sentir-me mais feliz ou contente.

Pontuação do IBDQ

Varia entre 32 e 224. Quanto maior o resultado final, melhor é a qualidade de vida

- **Questões do domínio intestinal:** 1, 3, 8, 10, 17, 20, 25, 26, 27, 29 (Score varia de 10 a 70 pontos)
- **Questões do domínio sistémico:** 4, 6, 12, 14, 19 (Score varia de 5-35 pontos)
- **Questões do domínio emocional:** 2, 7, 9, 15, 18, 21, 22, 23, 24, 30, 31, 32 (Score varia de 12 a 84 pontos)
- **Questões do domínio social:** 5, 11, 13, 16, 28 (Score varia de 5 a 35 pontos)