



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FLÁVIO ANTÓNIO DOMINGUEZ RIBEIRO

Dor na colite ulcerosa: um objetivo esquecido?

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR PEDRO MANUEL NARRA DE FIGUEIREDO

DR^a MAFALDA CAINÉ PERDIZ DA SILVA JOÃO

ABRIL / 2021

Dor na colite ulcerosa: um objetivo esquecido?

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

AUTORES E AFILIAÇÕES

Flávio António Dominguez Ribeiro¹, Francisco Silva Portela², Mafalda Cainé Perdiz da Silva João³, Pedro Manuel de Narra Figueiredo^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

² Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

³ Serviço de Gastrenterologia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal.

Autor Correspondente:

Flávio António Dominguez Ribeiro

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (Pólo III)

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico para correspondência: flavio.ribeiro973@gmail.com

RESUMO

Introdução: O paradigma atual do tratamento da colite ulcerosa (CU) é a modificação do seu curso natural, monitorizado através de indicadores de atividade. Clinicamente, preconiza-se a resolução da retorragia e regularização do trânsito intestinal, com vista à normalização da qualidade de vida, considerada o principal *patient-reported outcome* (PRO). A remissão da dor abdominal, sintoma frequente na CU, não consta dos objetivos terapêuticos. Este estudo pretende avaliar a prevalência da dor abdominal na CU e a sua relação com a atividade da doença, qualidade de vida e perturbações do humor, de forma a aferir a necessidade da sua inclusão nos objetivos terapêuticos.

Materiais e Métodos: Estudo prospetivo, observacional e unicêntrico, incluindo doentes com diagnóstico estabelecido de CU submetidos a colonoscopia ou tratamento em hospital de dia, entre setembro de 2020 e janeiro de 2021. Dados demográficos, clínicos e analíticos foram colhidos através de questionários referentes a escalas validadas de dor, ansiedade e depressão [*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)], qualidade de vida [*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ)], fadiga [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale* (FACIT-F)] e consulta do processo clínico. Considerou-se um valor de calproteína fecal superior a 150 µg/g para a definição de doença ativa. Uma pontuação inferior ou igual a 4 na pergunta 13 do IBDQ foi definida como elevada frequência de dor.

Resultados: Foram incluídos 38 doentes, 52,6% (n=20) do género feminino, com idade mediana de 45 (39-48) anos. A maioria [57,9% (n=22)] apresentava colite extensa, 81,6% (n=31) encontravam-se sob terapêutica biológica e 73,7% (n=28) em remissão clínica. A prevalência de dor abdominal foi de 73,7% (n=28), sendo significativamente superior nos indivíduos com doença ativa (92,9% vs. 62,5%, p<0,05). A qualidade de vida, avaliada através da mediana do IBDQ, foi inferior nos doentes com elevada frequência de dor abdominal (189 vs. 149, p<0,01). A intensidade (r: -0,47; p<0,01) e a frequência (r: -0,77; p<0,01) de dor abdominal correlacionaram-se moderada e fortemente com a qualidade de vida, respetivamente. A presença e elevada frequência de dor abdominal não se associaram significativamente com a fadiga, ansiedade ou depressão, avaliadas através das respetivas escalas.

Discussão e Conclusão: A dor abdominal está presente na maioria dos doentes com CU e associa-se com a atividade da doença. A dor abdominal afeta significativamente a qualidade de vida dos doentes e é independente de perturbações do humor ou fadiga. Os dados deste estudo favorecem a inclusão da dor abdominal nos PROs da CU.

PALAVRAS-CHAVE (DeCS): Colite Ulcerativa / Dor Abdominal / Qualidade de Vida / Inquéritos e Questionários

ABSTRACT

Introduction: *The current paradigm for the treatment of ulcerative colitis (UC) is the modification of its natural course, monitored through activity markers. Clinically, the resolution of rectal bleeding and normalization of bowel habits are the main goals to achieve, aiming the normalization of quality of life, which is considered the ultimate patient-reported outcome (PRO). Remission of abdominal pain, a frequent symptom in UC, is not included in the therapeutic targets. This study aims to assess the prevalence of abdominal pain in UC and its relationship with disease activity, quality of life, and mood disorders to determine the need for its inclusion in therapeutic targets.*

Materials and Methods: *Prospective, observational, single-center study, including patients with an established diagnosis of UC who underwent colonoscopy or treatment in the day hospital between September 2020 and January 2021. Demographic, clinical and analytical data were collected through questionnaires consisting of validated scales for pain, anxiety and depression [Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)], quality of life [Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)], fatigue [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale (FACIT-F)], and medical record consultation. A fecal calprotectin value greater than 150 µg/g was considered for the definition of active disease. A score of 4 or less on question 13 of the IBDQ was defined as high pain frequency.*

Results: *A total of 38 patients were included, 52.6% (n=20) female, with a median age of 45 (39-48) years. The majority [57.9% (n=22)] had extensive colitis, 81.6% (n=31) were on biologic therapy and 73.7% (n=28) were in clinical remission. The prevalence of abdominal pain was 73.7% (n=28), being significantly higher in individuals with active disease (92.9% vs. 62.5%, $p<0.05$). Quality of life, assessed by the median IBDQ, was lower in patients with high abdominal pain frequency (189 vs. 149, $p<0.01$). The intensity ($r: -0.47$; $p<0.01$) and frequency ($r: -0.77$; $p<0.01$) of abdominal pain correlated moderately and strongly with quality of life, respectively. The presence and high frequency of abdominal pain were not significantly associated with fatigue, anxiety, or depression, as assessed by the respective scales.*

Discussion and Conclusion: *Abdominal pain is present in most UC patients and is associated with disease activity. Abdominal pain significantly affects patients' quality of life and is independent of mood disturbances or fatigue. The data from this study favor the inclusion of abdominal pain in UC PROs.*

KEYWORDS (MeSH): *Colitis, Ulcerative / Abdominal Pain / Quality of Life / Surveys and Questionnaires*

INTRODUÇÃO

A colite ulcerosa (CU) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica com atingimento contínuo e em extensão variável da mucosa que envolve o reto e o cólon.¹ Apresenta dois picos etários: em adolescentes/adultos jovens e na quinta década de vida, sem predomínio de género. O seu curso clínico é caracterizado por períodos de remissão alternados com períodos de atividade.^{1,2} A apresentação da doença depende da sua extensão e atividade. Os seus sintomas característicos são a dor abdominal, a diarreia, a diarreia sanguinolenta, a urgência defecatória e o tenesmo. As manifestações extraintestinais estão presentes em 10-20% dos doentes.¹ O diagnóstico de CU é feito através da conjugação de dados clínicos, laboratoriais, endoscópicos, histológicos e imagiológicos.

O paradigma atual do tratamento da CU é a alteração do curso natural da doença. Assim, com recurso à monitorização regular de indicadores de atividade e consequente ajuste da terapêutica, pretende-se atingir a remissão clínica e prevenir as complicações a longo prazo (displasia, cancro colorretal, hospitalizações e colectomia).³ Em 2015, o estudo *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target* definiu objetivos clínicos e endoscópicos para o tratamento da CU.^{3,4} Como objetivos clínicos foram definidos a resolução da retorragia e a regularização do trânsito intestinal. O objetivo endoscópico ótimo definido foi uma pontuação de 0 na escala de Mayo, ou seja, mucosa normal, sendo a pontuação de 1, isto é, eritema e friabilidade ligeiros, o objetivo mínimo a atingir. O atingimento destes objetivos tinha como propósito final a normalização da qualidade de vida. Os benefícios da remissão histológica permaneciam por comprovar e os marcadores bioquímicos de atividade como a calprotectina fecal (CF) e a proteína C reativa (pCR) deveriam ser considerados auxiliares na monitorização da inflamação.⁴ Em 2021, o estudo STRIDE-II⁵ redefiniu os objetivos inicialmente propostos. A resposta clínica, ou seja, a redução de pelo menos 50% na frequência de dejeções e retorragia, foi definida como objetivo a curto prazo. A remissão clínica, tida como resolução da retorragia e regularização do trânsito intestinal, a normalização dos valores de pCR sérica e a redução dos níveis de CF foram considerados objetivos a médio prazo. A cicatrização endoscópica (pontuação na escala de Mayo de 0), a normalização da qualidade de vida e a ausência incapacidade foram definidos como objetivos a longo prazo.⁵

A dor abdominal está presente em 50-70% dos diagnósticos inaugurais de CU e episódios de agudização. Tem um impacto negativo comprovado na qualidade de vida e é responsável por um consumo significativo de cuidados de saúde e absentismo.^{2,6} Apesar disto, não se encontra incluída nos objetivos terapêuticos a atingir nos estudos STRIDE e STRIDE-II. A etiologia da dor abdominal é multifatorial. A libertação de citocinas e outros mediadores

inflamatórios pela mucosa cólica inflamada e a hipersensibilidade visceral têm um papel complementar. Em períodos de atividade da doença, a inflamação tem um efeito sensibilizador ao nível dos nervos aferentes viscerais, levando a que ocorra a perceção de dor com estímulos não dolorosos, como a passagem de conteúdo no lúmen intestinal, distensão, ou a própria ação contrátil do cólon. Contudo, uma considerável percentagem de doentes em remissão clínica e endoscópica, continua a relatar dor abdominal.^{2,6,7} Este facto parece estar relacionado com a sensibilização periférica causada pela inflamação nos períodos de atividade da doença, que leva a alterações ao nível do sistema nervoso central, como a modulação das vias inibitórias da dor e consequente sensibilização central.⁷ A existência de comorbilidades neuropsiquiátricas, como ansiedade e depressão, contribuem para uma maior perceção da dor e para o desenvolvimento de dor crónica. Sendo a normalização da qualidade de vida dos doentes o principal *patient-reported outcome* (PRO),⁴ importa estimar a real prevalência da dor abdominal na CU e a sua relação com a atividade da doença, bem como avaliar o seu impacto na qualidade de vida, com vista à aferição da necessidade da sua inclusão nos objetivos clínicos do tratamento.

O principal objetivo deste estudo é estimar a prevalência de dor abdominal na CU e a sua relação com a atividade da doença e perturbações do humor. Secundariamente, pretende-se avaliar o impacto da dor abdominal na qualidade de vida dos indivíduos com CU.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo prospetivo, observacional e unicêntrico. Este estudo foi desenvolvido em conformidade com os princípios éticos e legais, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia e com autorização da Comissão de Ética local competente.

Seleção dos participantes

Foram incluídos consecutivamente, por contacto telefónico, doentes com diagnóstico estabelecido de CU, seguidos na consulta externa de DII do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com colonoscopia ou tratamento em hospital de dia, programados entre setembro de 2020 e janeiro de 2021. Foram excluídos doentes com idade inferior a 18 anos, diagnóstico prévio de doença celíaca, outras formas de colite, distúrbios neurogastrointestinais, neoplasia ativa, infeção ativa, gravidez, ausência consentimento informado, impossibilidade de acesso a plataformas digitais ou sem avaliação de CF disponível.

Recolha de dados

Dos 85 doentes que cumpriam critérios de inclusão, 34 foram excluídos por impossibilidade de estabelecer contacto telefónico, 3 por rejeitarem a participação no estudo, 3 por não terem acesso ou domínio das plataformas informáticas necessárias ao preenchimento dos questionários, 5 por não terem submetido os questionários e 2 por não terem trazido a amostra fecal para análise de CF, conforme ilustrado na Figura 1.

As variáveis idade, género, extensão da doença, medicação habitual, tabagismo, valores de pCR e hemoglobina (valores mais próximos da data de preenchimento dos questionários, até um máximo de 3 meses) foram aferidas através da consulta do processo clínico digital. Foi ainda consultado o valor de CF, avaliado em amostra fecal colhida nos dias que antecederam o contacto presencial com a instituição.

Foram disponibilizados, em plataforma digital, questionários para avaliação de frequência de retorrágia e de dejeções (*Clinical Mayo score*⁸), frequência [questão 13 do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ)^{9,10}] e intensidade (escala visual analógica) de dor abdominal, qualidade de vida (IBDQ^{9,10}), fadiga [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale* (FACIT-F)¹¹] e presença de perturbações do humor [*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)^{12,13}]. As escalas supracitadas estão validadas em português para a avaliação da qualidade de vida, fadiga, ansiedade e depressão, respetivamente. As

informações referentes a estas variáveis foram acedidas através da consulta dos questionários previamente preenchidos pelos participantes.

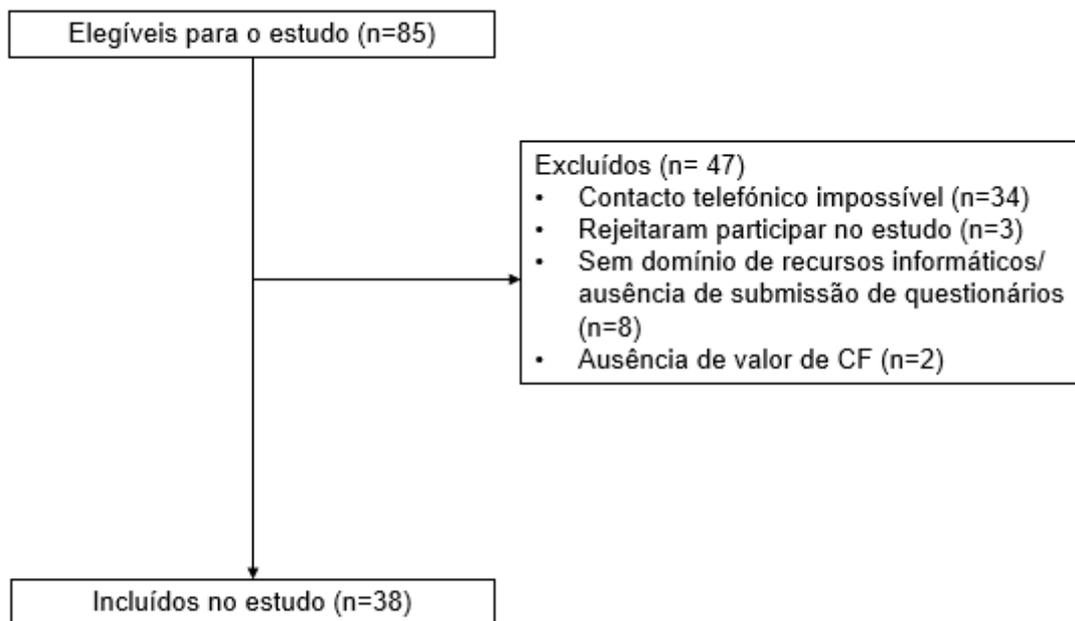


Figura 1 - Fluxograma de inclusão de participantes

Definições

Remissão clínica: regularização do trânsito intestinal e ausência de retorragia.^{4,5}

Remissão bioquímica: valor de CF igual ou inferior a 150 µg/g.^{5,14}

Presença de dor abdominal: pontuação superior a 0 na escala visual analógica de dor.

Frequência de dor abdominal: avaliada através da questão 13 do IBDQ [“Quantas vezes, durante as 2 últimas semanas, sentiu dores abdominais (dores de barriga)?”]. Esta escala classifica a frequência de dor por ordem decrescente, onde uma pontuação de 1 corresponde à resposta “Sempre”, enquanto que uma pontuação de 7 corresponde à resposta “Nunca”. Como previamente definido por Coates *et al.*, atribui-se a classificação “elevada frequência de dor” para pontuações inferiores ou iguais a 4, ou seja, de pelo menos “Algumas vezes”.²

IBDQ: questionário validado para a avaliação da qualidade de vida em doentes com CU,^{9,10} que consiste em 32 perguntas, com hipóteses de resposta dispostas numa escala de Likert de 1 a 7 e cuja soma total perfaz um valor entre 32 e 224 pontos. Valores inferiores na pontuação total do IBDQ correspondem a uma pior qualidade de vida e o valor de corte presente na literatura para a remissão definida pelos doentes é de 205 pontos.¹⁵ Valores

inferiores a 205 pontos no IBDQ correspondem a uma qualidade de vida fora da expectável para doentes que se considerem em remissão.

HADS-A e HADS-D: correspondem, respetivamente, às subescalas de ansiedade e depressão da HADS, uma escala validada para a avaliação de perturbações de ansiedade e depressão em doentes com DII.¹³ Cada subescala é composta por 7 questões, graduadas de 0 a 3 para o cálculo de cada valor, até um total de 21 pontos para ansiedade e 21 pontos para depressão. Pontuações em cada subescala entre 0 e 7 podem ser consideradas normais, entre 8 e 10 como perturbação ligeira, entre 11 e 14 como perturbação moderada e entre 15 e 21 como perturbação grave. A versão portuguesa da HADS utilizada neste estudo foi validada assumindo um valor igual ou superior a 11, em cada subescala, como definidor de caso para ansiedade e depressão.^{12,13}

FACIT-F: escala validada para a avaliação dos níveis de fadiga em doentes com CU.¹¹ É composta por 13 perguntas, cujas respostas são graduadas em pontuações de 0 a 4, a serem subtraídas ou somadas de acordo com o estipulado nas guias de pontuação da escala. Pontuações inferiores correspondem a níveis superiores de fadiga¹¹ e o valor de corte para a pontuação nesta subescala definido na literatura é de 43,5.¹⁶

Análise estatística de dados

A análise estatística foi realizada com o *software IBM Statistical Package for Social Sciences 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)*. As variáveis nominais foram apresentadas sob a forma de frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas sob a forma de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (IIQ), consoante possuíssem distribuição normal ou não normal, respetivamente. A comparação entre dois grupos para variáveis contínuas foi efetuada com recurso ao teste t de Student ou Mann-Whitney U, consoante a presença ou ausência de distribuição normal e homogeneidade de variâncias, respetivamente; para as variáveis categóricas foram utilizados os testes χ^2 ou exato de Fisher. Na associação entre variáveis ordinais foi aplicado o coeficiente de correlação de Spearman. A concordância entre a avaliação clínica e bioquímica foi estimada através do Fleiss's *kappa statistic*, sendo considerado fraco para valores inferiores a 0,40, moderado para valores 0,41-0,60, forte para valores 0,61-0,80 e excelente para valores 0,81-1,00. Foi assumida significância estatística para um valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos 38 doentes, com idade mediana de 45 (39-48) anos, maioritariamente do género feminino (52,6%; n=20). Quanto à extensão da doença, 94,7% (n=36) tinham pancolite ou colite esquerda. Apenas um doente apresentava manifestações extraintestinais (artrite) e 52,6% (n=20) negavam hábitos tabágicos presentes ou passados. Clinicamente, a maior parte (73,7%; n=28) da amostra cumpria critérios para remissão clínica, sendo que 81,6% (n=31) e 80,9% (n=30) dos doentes referiram ausência de retorragia e trânsito intestinal regular, respetivamente. Em relação à medicação da doença, 18,4% (n=7) dos doentes estavam sob messalazina (oral ou retal), estando os restantes sob terapêutica imunossupressora com fármacos biológicos [50% (n=19) sob Infliximab e 31,6% (n=12) sob Vedolizumab]. Uma minoria (10,5%; n=4) dos doentes estava medicada com psicofármacos. Os dados demográficos e clínicos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e analíticas da amostra (n=38)

Género masculino – n (%)	18 (47,4)
Idade – mediana (IIQ)	45 (39-48) anos
Extensão da colite – n (%)	
Proctite	2 (5,3)
Colite esquerda	14 (36,8)
Colite extensa	22 (57,9)
Medicação modificadora da doença – n (%)	
Messalazina	7 (18,4)
Infliximab	19 (50)
Vedolizumab	12 (31,6)
Manifestações extraintestinais – n (%)	
Artrite	1 (2,6)
Tabagismo – n (%)	
Não fumador	20 (52,6)
Ex-fumador	17 (44,7)
Fumador	1 (2,6)
Psicofármacos – n (%)	4 (10,5)
Retorragia – n (%)	
Sem retorragia	31 (81,6)
Sangue com as dejeções em <50% das vezes	5 (13,2)
Sangue com as dejeções >50% das vezes	2 (5,3)
Retorragia apenas	0 (0)
Frequência de dejeções – n (%)	
Normal para o doente	30 (78,9)
1-2 por dia mais que o normal	4 (10,5)
3-4 por dia mais que o normal	3 (7,9)
>4 mais que o normal	1 (2,6)
Proteína C reativa – mediana (IIQ)	0,3 (0,1-0,6) mg/dL
Hemoglobina – mediana (IIQ)	13,6 (12,6-14,8) g/dL
Calprotetina fecal – mediana (IIQ)	69 (24-438) µg/g

IIQ: intervalo interquartil

Verificámos uma prevalência de 73,7% de dor abdominal, sendo que 34,2% (n=13) dos doentes referia ausência de dor abdominal nas duas semanas que antecederam o preenchimento do questionário IBDQ (questão 13). Quanto à frequência de dor abdominal, apurámos que 28,9% (n=11) apresentavam elevada frequência de dor.

Obtivemos uma pontuação mediana no IBDQ de 184 (154-200), inferior ao disposto na literatura como valor de corte para a remissão definida pelos doentes (>205).¹⁵ O valor mediano do FACIT-F foi de 42 (36-47), correspondendo a ausência de fadiga. Os valores medianos das subescalas de ansiedade (HADS-A) e depressão (HADS-D) foram de 6 (4-8) e 3 (1-7), respetivamente, inferiores aos pontos de corte estabelecidos para a definição de ansiedade ou depressão (≥ 11), o que significa que a nossa amostra não apresentou níveis significativos destas perturbações do humor.^{12,13} Estes dados clínicos, obtidos através do preenchimento dos questionários, encontram-se resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Características clínicas da amostra avaliadas através de questionários (n=38)

Escala IBDQ – mediana (IIQ)	184 (154-200)
Questão 13 IBDQ – n (%)	
Nunca	13 (34,2)
Raramente	9 (23,7)
Poucas vezes	5 (13,2)
Algumas vezes	7 (18,4)
Grande parte do tempo	4 (10,5)
Elevada frequência de dor abdominal – n (%)	11 (28,9)
Presença de dor abdominal – n (%)	28 (73,7)
Escala FACIT-F – mediana (IIQ)	42 (36-47)
Escala HADS-A – mediana (IIQ)	6 (4-8)
Escala HADS-D – mediana (IIQ)	3 (1-7)

IIQ: intervalo interquartil

Quanto aos parâmetros analíticos (Tabela 1), o valor mediano de CF foi de 69 (24-438) $\mu\text{g/g}$. Em 36,8% (n=14) dos doentes o valor de CF foi superior a 150 $\mu\text{g/g}$, correspondendo a doença ativa pelo critério bioquímico. Aferimos uma correlação moderada entre a remissão clínica e bioquímica ($k=0,42$). Os valores medianos de hemoglobina e pCR foram 13,6 (12,6-14,8) g/dL e 0,3 (0,1-0,6) mg/dL, respetivamente.

Considerando o critério de remissão bioquímica, a presença de dor abdominal foi significativamente mais prevalente entre os indivíduos com doença ativa (92,9% vs. 62,5%, $p < 0,05$). No entanto, a elevada frequência de dor não foi significativamente diferente entre os dois grupos (28,6% vs. 29,2%; $p = 0,63$). Os valores medianos das escalas IBDQ [186 (152-202) vs. 184 (154-198); $p = 0,96$], FACIT-F [45 (33-47) vs. 39 (38-48); $p = 0,24$], HADS-A [6 (5-11) vs. 5,5 (4-7); $p = 0,56$] e HADS-D [3 (1-8) vs. 3,5 (1-8); $p = 0,93$] não foram estatisticamente diferentes entre os grupos com e sem doença ativa, conforme ilustrado na Tabela 3.

Tabela 3. Atividade bioquímica e escalas de qualidade de vida, humor, fadiga e dor abdominal (n=38)

	Calprotetina >150µg/g (n=14)	Calprotetina ≤150µg/g (n=24)	Valor de p
Presença de dor abdominal – n (%)	13 (92,9)	15 (62,5)	0,04
Elevada frequência de dor abdominal – n (%)	4 (28,6)	7 (29,2)	0,63
Escala IBDQ – mediana (IIQ)	186 (152-202)	184 (154-198)	0,96
Escala FACIT – mediana (IIQ)	45 (33-47)	39 (38-48)	0,24
Escala HADS-A – mediana (IIQ)	6 (5-11)	5,5 (4-7)	0,56
Escala HADS-D – mediana (IIQ)	3 (1-8)	3,5 (1-8)	0,93

IIQ: intervalo interquartil

Os indivíduos com dor abdominal manifestaram tendencialmente pior qualidade de vida, embora sem significância estatística [189 (180-200) vs. 181 (148-201); $p = 0,17$]. Não identificamos associações estatisticamente significativas entre a presença de dor abdominal e fadiga [39 (35,8-45,3) vs. 45 (34-48); $p = 0,49$], ansiedade [3,5 (4,5-7,3) vs. 3 (4-11,8); $p = 0,59$] e depressão [5,5 (0,7-6,5) vs. 6 (1,3-7,3); $p = 0,40$], como apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Presença de dor abdominal e escalas de escalas de qualidade de vida, humor e fadiga

	Sem dor abdominal (n=10)	Com dor abdominal (n=28)	Valor de p
Escala IBDQ – mediana (IIQ)	189 (180-200)	181 (148-201)	0,17
Escala HADS-A – mediana (IIQ)	3,5 (4,5-7,3)	3 (4-11,8)	0,59
Escala HADS-D – mediana (IIQ)	5,5 (0,7-6,5)	6 (1,3-7,3)	0,40
Escala FACIT-F – mediana (IIQ)	39 (35,8-45,3)	45 (34-48)	0,49

IIQ: intervalo interquartil

Os doentes com elevada frequência de dor abdominal apresentaram pontuações significativamente inferiores na escala IBDQ, tradutoras de pior qualidade de vida [149 (136-166) vs. 189 (180-205); $p<0,01$]. Porém, não identificámos associações estatisticamente significativas entre a elevada frequência de dor abdominal e fadiga [37 (25-41) vs. 45 (37-48); $p=0,07$], ansiedade [8 (4-13) vs. 5 (4-8); $p=0,19$] e depressão [3 (3-10) vs. 3 (1-6); $p=0,36$], como apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Frequência de dor abdominal e escalas de qualidade de vida, humor e fadiga

	Baixa frequência de dor abdominal (n=27)	Elevada frequência de dor abdominal (n=11)	Valor de p
Escala IBDQ – mediana (IIQ)	189 (180-205)	149 (136-166)	<0,01
Escala HADS-A – mediana (IIQ)	5 (4-8)	8 (4-13)	0,19
Escala HADS-D – mediana (IIQ)	3 (1-6)	3 (3-10)	0,36
Escala FACIT-F – mediana (IIQ)	45 (37-48)	37 (25-41)	0,07

IIQ: intervalo interquartil

Constatámos uma correlação inversa com força de associação forte entre a frequência de dor abdominal, avaliada pela questão 13 da escala IBDQ e a qualidade de vida, avaliada através da pontuação total na escala IBDQ ($r: -0,77$; $p<0,01$). Verificámos ainda a existência de uma correlação inversa, com força de associação moderada, entre a intensidade da dor abdominal e a qualidade de vida ($r: -0,47$; $p<0,01$).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A prevalência de dor abdominal na nossa amostra foi de 73,7%. Este valor foi ligeiramente superior ao descrito na literatura (50-70%),^{2,6,7} o que poderá estar em relação com o facto de 81,6% da amostra se encontrar sob terapêutica imunossupressora com fármacos biológicos, o que indica a presença de doença mais grave.^{2,6} A dor abdominal foi mais prevalente nos indivíduos com doença ativa. No entanto, nem a frequência, nem a presença de dor abdominal se associaram de forma estatisticamente significativa com as perturbações do humor ou fadiga, avaliadas através das respetivas escalas. Isto permitiu excluir a influência das comorbilidades neuropsiquiátricas no desenvolvimento da dor abdominal na nossa amostra. A etiologia da dor na CU é multifatorial, destacando-se a libertação de citocinas e outros mediadores inflamatórios pela mucosa cólica inflamada e a hipersensibilidade visceral, que parecem apresentar papéis complementares. A inflamação atua como desencadeante da hipersensibilidade visceral, levando a uma sensibilização central que justifica a persistência da dor abdominal em períodos de menor atividade de doença.⁷ Os nossos resultados favorecem o papel preponderante da inflamação cólica como desencadeante da dor abdominal.

Na nossa amostra, o valor mediano da pontuação na escala IBDQ foi inferior ao valor de corte estabelecido para a remissão da doença definida pelos doentes (184 vs. 205).¹⁵ Este facto pode estar relacionado com a expectável diminuição da qualidade de vida provocada por uma doença crónica. Este valor encontra-se também em consonância com o impacto negativo da CU na qualidade de vida reportado na literatura.^{2,6,7} A presença de dor abdominal associou-se a pontuações inferiores no IBDQ, correspondentes a pior qualidade de vida, embora sem significância estatística. No entanto, os doentes com elevada frequência de dor abdominal apresentaram significativamente pior qualidade de vida. Apurámos ainda a existência de correlações inversas entre a intensidade e frequência de dor abdominal e a qualidade de vida, com forças de associação moderada e forte, respetivamente. Inferimos, assim, que a dor abdominal tem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes com CU, que é o principal PRO definido pelo estudo STRIDE⁴ e consideramos necessária a discussão no sentido da inclusão da remissão da dor abdominal nos PROs da CU, tal como preconizado para a Doença de Crohn.^{4,5}

As principais limitações deste estudo foram o reduzido tamanho amostral e a impossibilidade de avaliação dos objetivos endoscópicos e histológicos no momento de aplicação dos questionários. Além disso, 81,6% dos participantes encontravam-se sob terapêutica com fármacos biológicos, refletindo doença grave na maioria da amostra. De referir ainda que o método de recrutamento exigiu dos potenciais participantes a posse e domínio de recursos

informáticos, introduzindo um importante viés de seleção. Estas últimas limitações prenderam-se com o facto de o estudo ter sido realizado durante a pandemia por SARS-CoV-2. Esta pandemia obrigou à reestruturação dos serviços de saúde de forma a reduzir ao máximo o contacto presencial entre os doentes e as instituições de saúde. Neste sentido, a maioria das consultas de DII assumiu um carácter não presencial. Uma vez que a inclusão no estudo implicava o processamento de amostras fecais no laboratório da instituição, houve necessidade de incluir apenas os doentes com contacto presencial programado, ou seja, com tratamento em hospital de dia ou exame endoscópico agendados.

O presente estudo confirmou a elevada prevalência de dor abdominal nos doentes com CU e permitiu estabelecer a sua relação com a atividade da doença e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes. Sendo a normalização da qualidade de vida o principal objetivo clínico do tratamento da doença, é imperativo que seja discutida a inclusão da resolução da dor abdominal nos objetivos terapêuticos. Estudos prospetivos, com amostras maiores e mais heterogéneas serão fundamentais para validar as nossas conclusões.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os doentes que decidiram participar voluntariamente neste estudo e a todos os elementos da equipa do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra que contribuíram para que fosse possível a concretização deste trabalho.

Agradeço à minha família, pelo apoio e confiança incondicional nas minhas capacidades. Agradeço em particular à minha avó por me ter ensinado o valor da perseverança, valor este que me acompanhou durante todo o meu percurso académico.

Agradeço a todos os meus amigos que me acompanharam durante os últimos anos e particularmente àqueles que me auxiliaram nas fases finais deste trabalho: Maria Inês Pinto, João Pedro Santos, Fábio Valente, Luís Azevedo e José Figueiredo.

REFERÊNCIAS

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649–70.
2. Coates MD, Lahoti M, Binion DG, Szigethy EM, Regueiro MD, Bielefeldt K. Abdominal pain in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2207–14.
3. Ungaro R, Colombel JF, Lisssoos T, Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(6):874–83.
4. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–38.
5. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;(February):1–14.
6. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(5):778–88.
7. Deberry JJ, Bielefeldt K, Davis BM, Szigethy EM, Hartman DJ, Coates MD. Abdominal pain and the neurotrophic system in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2330–9.
8. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Asa for Mildely To Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–9.
9. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A New Measure of Health Status for Clinical Trials in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1989;96(2):804–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(89\)80080-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(89)80080-0)
10. Verissimo R. Quality of life in inflammatory bowel disease: Psychometric evaluation of an IBDQ cross-culturally adapted version. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008;17(4):439–44.

11. Tinsley A, MacKlin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11–12):1328–36.
12. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Heal Med.* 2007;12(2):225–37.
13. Bernstein CN, Zhang L, Lix LM, Graff LA, Walker JR, Fisk JD, et al. The Validity and Reliability of Screening Measures for Depression and Anxiety Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):1867–75.
14. Magro F, Lopes S, Coelho R, Cotter J, de Castro FD, de Sousa HT, et al. Accuracy of Faecal Calprotectin and Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin in Evaluating Subclinical Inflammation in UlceRaTIVE Colitis—the ACERTIVE study. *J Crohn’s Colitis* [Internet]. 2016 Sep 23;jjw170. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjw170>
15. Higgins PDR, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut.* 2005;54(6):782–8.
16. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Heal* [Internet]. 2018;21(11):1313–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.013>

